

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Simoctocog alfa (Nuwiq®)

Octapharma GmbH

Modul 3 A

Hämophilie A

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

Stand: 28.10.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	16
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	20
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	20
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	33
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	37
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	53
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	55
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	56
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	57
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	63
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	63
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	72
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	80
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	89
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	94
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	110
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	115
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	116
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	120
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	120
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	130
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	130
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	131
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	132
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	132
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	132

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Todesursachen bei Hämophiliepatienten in der Behandlungsperiode 2011–2012 [11]	23
Tabelle 3-2: Todesursachen 2012 in der männlichen Bevölkerung (die 10 häufigsten Todesursachen nach der ICD-10) nach [14]	24
Tabelle 3-3: Schweregrade der Hämophilie A (nach [18])	25
Tabelle 3-4: Dosierungsempfehlungen zur Hemmkörperelimination durch Erzeugung einer Immuntoleranz für Kinder nach [18]	30
Tabelle 3-5: Dosierungsempfehlungen zur Hemmkörperelimination durch Erzeugung einer Immuntoleranz für Erwachsene nach [18]	31
Tabelle 3-6: Dosierungsempfehlungen der Bypassing Agents nach [18]	31
Tabelle 3-7: Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Simoctocog alfa	36
Tabelle 3-8: Zusammenfassende Darstellung der epidemiologischen Daten im vorliegenden Dossier	37
Tabelle 3-9: Männliche Geburten (nach [49])	39
Tabelle 3-10: Inzidenz der Hämophilie A	40
Tabelle 3-11: Kinder und Jugendliche im DHR (s. www. pei.de)	41
Tabelle 3-12: Bevölkerung 2013 (auf Grundlage des Zensus 2011 [54])	43
Tabelle 3-13: Gesamtprävalenz (Spanne)	43
Tabelle 3-14: Hämophilie A im MorbiRSA (Grundlagenbescheid II/2014) [57-59]	46
Tabelle 3-15: Gemeldete Hämophilie-Patienten im DHR 2008-2013	48
Tabelle 3-16: Größe der Zielpopulation	49
Tabelle 3-17: Hämophilie A im MorbiRSA	51
Tabelle 3-18: Aufteilung nach Patientengruppen entsprechend Angaben des DHR (Stand: August 2014 [63])	52
Tabelle 3-19: Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz (Jahresprävalenz) in den nächsten 5 Jahren	53
Tabelle 3-20: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	54
Tabelle 3-21: Größe der Zielpopulation	55
Tabelle 3-22: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	55
Tabelle 3-23: Bedarfstherapie der Hämophilie A [1, 2]	65
Tabelle 3-24: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	66
Tabelle 3-25: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	70

Tabelle 3-26: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	73
Tabelle 3-27: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersklassen	77
Tabelle 3-28: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersklassen – Nuwiq® (inkl. Verwurf)	78
Tabelle 3-29: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersklassen – Kogenate®, Helixate® NexGen und ReFacto AF® (inkl. Verwurf).....	79
Tabelle 3-30: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersklassen – Advate® (inkl. Verwurf)	79
Tabelle 3-31: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersklassen – Recombinate AF® (inkl. Verwurf)	80
Tabelle 3-32: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersklassen – NovoEight® (inkl. Verwurf).....	80
Tabelle 3-33: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	81
Tabelle 3-34: Angaben in der Lauer-Taxe zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	87
Tabelle 3-35: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	90
Tabelle 3-36: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	92
Tabelle 3-37: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	93
Tabelle 3-38: Altersverteilung in der deutschen Bevölkerung.....	94
Tabelle 3-39: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	95
Tabelle 3-40: Verbrauch an Faktor-VIII-Konzentraten in Deutschland (Meldungen der Ärzte an das DHR) [30]	99
Tabelle 3-41: Gewichtsangepasste PK-Parameter für Nuwiq (Dosis 50 I.E./kg) bei erwachsenen vorbehandelten Patienten (im Alter von 18-65 Jahren) mit schwerer Hämophilie A (N=20) [1].....	103
Tabelle 3-42: Dosierungsempfehlungen zur Hemmkörperelimination durch Erzeugung einer Immuntoleranz für Kinder nach [37]	105
Tabelle 3-43: Verbrauchsberechnung für Simoctocog alfa pro Patient pro Behandlungstag (inkl. Verwurf)	105
Tabelle 3-44: Jahrestherapiekosten Simoctocog alfa für normale Prophylaxe und ITI im Vergleich (pro Patient)	106
Tabelle 3-45: Dosierungsempfehlungen der Bypassing Agents nach [39] und [40]	107
Tabelle 3-46: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Behandlungstag (inkl. Verwurf)	107
Tabelle 3-47: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	108

Tabelle 3-48: Jahrestherapiekosten für normale Prophylaxe im Vergleich mit einer ITI bei Inhibitorpatienten	109
Tabelle 3-49: Prophylaxe mit und ohne Inhibitoren	109
Tabelle 3-50: Kosten der Arzneimittel.....	110
Tabelle 3-51: Versorgungsanteile	114
Tabelle 3-52: Dosierungsrichtwerte bei Blutungsepisoden und chirurgischen Eingriffen	121
Tabelle 3-53: Maßnahmen zur Risikominimierung	131

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Plasmatische Gerinnung – vereinfachtes Modell (Quelle: interne Abbildung)	20
Abbildung 2: Substitutionspflichtige Hämophilie-A-Patienten	33
Abbildung 3: Verbrauch an rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten (Quelle: PPTA [32])... 100	100
Abbildung 4: Verbrauch an plasmatischen Faktor-VIII-Präparaten (Quelle PPTA [33])	101

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände
ABR	Jährliche Rate an Blutungsereignissen („annual bleeding rate“)
AEK	Apothekeneinkaufspreis
α -Gal	Gal- α 1-3Gal β 1-4GlcNAc-R
AIDS	Erworbenes Immundefektsyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome)
AMG	Arzneimittelgesetz, Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AVP	Apothekenverkaufspreis
BAV	Bovines Adenovirus
BÄK	Bundesärztekammer
BE	„Bleeding Episode“, Blutungsereignis, Blutungsepisode
BE	Bethesda Einheit (Einheit zur Bestimmung des Ausmaßes der Inhibitorbildung), zur Unterscheidung der Blutungsepisode bei Verwendung mit Fußnote gekennzeichnet
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body-Mass-Index
BRSV	Bovines Virusdiarrhoe-Virus
BVA	Bundesversicherungsamt
BVDV	Bovines Virusdiarrhö-Virus
CD	Cluster of Differentiation
CMV	Cytomegalievirus, Zytomegalievirus
DHR	Deutsches Hämophileregister
DDD	Defined Daily Dose
dl	Deziliter
E	Einheit
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBV	Epstein-Barr-Virus
ED	Exposure day, Behandlungstag
EMA	European Medicines Agency

EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
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
GAmSi	GKV Arzneimittel-Schnellinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Geb.Gew.	Geburtsgewicht
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
h	Stunde
HAV	Hepatitis-A-Virus
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (hepatocellular carcinoma)
HCV	Hepatitis-C-Virus
HEV	Hepatitis-E-Virus
HHV	Humanes Herpesvirus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HMG	Hierarchisierte Morbiditätsgruppe
HPV	Humane Papillomaviren
HPyV	Humane Polyomaviren
HTLV	Humanes T-lymphotropes Virus
ICD	Internationale Klassifikation der Krankheiten (international classification of diseases)
I.E.	Internationale Einheit

ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
IU	International Unit
ITI	Immune Tolerance Induction, Erzeugung einer Immuntoleranz
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LJ	Lebensjahr
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
MHC	Major Histocompatibility Complex
ml	Milliliter
MorbiRSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
MRSA	In der zitierten Quelle von Ballesteros die verwendete Abkürzung für den morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich.
Neu5Gc	N-Glycolylneuraminsäure
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man® An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PCR	Polymerasekettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PIL	Patienteninformation (patient information leaflet)
PK	Pharmakokinetik
PPTA	Plasma Protein Therapeutics Association
PPV	Porcines Parvovirus
PTM	Posttranslationale Modifikationen
PTP	Previously treated patient(s), bereits mit Faktor-VIII-Konzentraten behandelte Patienten
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PUP	Previously untreated patient(s), bisher nicht mit Faktor-VIII-Konzentraten behandelte Patienten
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
SPC (oder SmPC)	Summary of Product Characteristics
TFG	Transfusionsgesetz, Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens
vCJK	Variante Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

VerfO	Verfahrensordnung
vWF	von-Willebrand-Faktor
WFH	World Federation of Hemophilia
WHO	World Health Organization
WNV	West-Nil-Virus
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVK	Zentraler Venenkatheter

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Anwendungsgebiet A im vorliegenden Dossier ist das Anwendungsgebiet von Simoctocog alfa gemäß Fachinformation (Abschnitt 4.1):

„Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel).

Nuwiq kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.“ [1].

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Simoctocog alfa im Anwendungsgebiet A ist Octocog alfa (Kogenate[®], Helixate[®] NexGen, Advate[®], Recombinate AF[®]).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Es hat ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattgefunden, die zweckmäßige Vergleichstherapie war eines der Themen, die im Rahmen dieses Gesprächs erörtert wurden. Das Gespräch hat am 26.06.2014 in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin stattgefunden, unter der Vorgangsnummer 2014-B-036 [2].

Das Ergebnis des Beratungsgesprächs war die folgende Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA:

„Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor-VIII-substitutionspflichtige Hämophiliepatienten handelt.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie A sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate“ [2]

Der G-BA definiert mit seiner Festlegung nicht nur die aus seiner Sicht geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie, sondern auch die Zielpopulation für die Behandlung mit Simoctocog alfa (Nuwiq[®]), nämlich „Faktor-VIII-substitutionspflichtige Hämophilie A-Patienten“ (nähere Erläuterungen s. 3.2.1.5)

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine

Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Es hat im Beratungsgespräch eine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie stattgefunden. Der pU wählt keine andere zweckmäßige Vergleichstherapie als die, die im Rahmen des Beratungsgesprächs festgelegt wurde.

3.1.2.1 Übereinstimmung der Festlegungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch G-BA und pU

Die vom pU gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie „rekombinante FVIII-Präparate mit dem Wirkstoff Octocog alfa (Kogenate[®], Helixate[®] NexGen, Advate[®], Recombinate AF[®])“ ist eine nach Festlegung des G-BA geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Simoctocog alfa.

Einschränkend gegenüber der Festlegung des G-BA sieht der pU nur rekombinante Faktor-VIII-Präparate als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Simoctocog alfa als geeignet an – und nicht auch die plasmatischen Faktor-VIII-Präparate.

3.1.2.2 Begründung für die Beschränkung auf rekombinante Faktor-VIII-Präparate

Bei ausschließlicher Berücksichtigung der vom G-BA standardmäßig angewendeten fünf Kriterien (s. § 6 Abs. 3 5. Kapitel Verfo [3]) käme auch der pU zu dem Schluss, dass alle Faktor-VIII-Präparate als Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Simoctocog alfa in Frage kommen. **Alle** Faktor-VIII-Präparate würde bedeuten, dass sowohl plasmatische Faktor-VIII-Präparate als auch rekombinante Faktor-VIII-Präparate als zweckmäßige Vergleichstherapie gleichermaßen geeignet wären. Dies lässt jedoch einige Besonderheiten im Anwendungsgebiet außer Acht:

- Es wird u. a. in den BÄK-Querschnittsleitlinien [4], in der Richtlinie des G-BA für die ambulante Behandlung von Hämophilie-Patienten im Krankenhaus nach § 116b SGB V [5] und in der Roten Liste [6] eindeutig zwischen rekombinant hergestellten Faktor-VIII-Präparaten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-VIII-Präparaten differenziert.
- Dieser Unterschied spiegelt sich auch in unterschiedlichen OPS-Codes für die Abrechnung der Anwendung der jeweiligen Präparate wider [7].

- Internationale Leitlinien aus z. B. Großbritannien [8-10], Australien [11], Kanada [12] und Italien [13] empfehlen bevorzugt rekombinante Faktor-VIII-Präparate als Mittel der Wahl. Hintergrund dieser Empfehlung ist das geringere Risiko einer Infektionsübertragung bei rekombinanten Präparaten. Die modernen plasmatischen Präparate sind zwar durch verschiedene Maßnahmen, insbesondere zur Virussicherheit (Ausschluss von Risikospenden, Einführung diverser PCR-Testungen, effektive Maßnahmen zur Virusinaktivierung und/oder -entfernung), gegenüber ihren Vorgängerpräparaten viel sicherer geworden, dennoch kann eine Übertragung bestimmter bekannter Viren (z.B. Parvovirus B19) oder derzeit unbekannter Pathogene niemals vollständig ausgeschlossen werden [13, 14] (Details s. Abschnitt 3.1.2.4).

Es ist Konsens in der Wissenschaft, dass es zwischen rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten auf der einen Seite und plasmatischen Faktor-VIII-Präparaten auf der anderen Seite in Bezug auf dieses Risiko einen Unterschied gibt. Dieser Unterschied lässt sich allerdings nicht in klinischen Studien zeigen, weil das Risiko einer Virusübertragung gering ist und gleichzeitig nur eine kleine Zahl geeigneter Patienten zur Verfügung steht (weitere Ausführungen s. Modul 4.3.0).

- Führt man klinische Studien entsprechend den Empfehlungen der Internationalen Gesellschaft für Thrombose und Hämostase (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) durch, so ist als Komparator für ein rekombinantes Faktor-VIII-Präparat ebenfalls ein rekombinantes Faktor-VIII-Präparat zu wählen¹ [15].

Diese indikationsspezifischen Besonderheiten sind bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwingend zu berücksichtigen. Um diesen Besonderheiten adäquat Rechnung zu tragen, ist nur ein Vergleich mit anderen rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten sinnvoll. Diese stellen somit die Alternativen dar, aus denen eine zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt werden kann.

3.1.2.3 Fazit

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Simoctocog alfa ist ein rekombinant hergestelltes Faktor-VIII-Präparat. Alle in Deutschland zugelassenen rekombinant hergestellten Faktor-VIII-Präparate sind dabei gleichermaßen geeignet.

Die vom pU gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie Octocog alfa (Kogenate[®], Helixate[®] NexGen, Advate[®], Recombinate AF[®]) ist sowohl in den vom pU als auch in den vom G-BA festgelegten möglichen zweckmäßigen Vergleichstherapien, zwischen denen gewählt werden kann, enthalten.

¹ Aussage der ISTH zur Wahl des Komparators in Pharmakokinetik-Studien: „Unlike the original guidelines, we are now stressing the need for a control preparation. Moreover, the control should be of the same type as the test product if such a preparation exists. For example, a recombinant Factor VIII product would be compared with another recombinant Factor VIII or a plasma-derived material compared with another plasma-derived product.”

3.1.2.4 Weiterführende Kommentierung der Pathogensicherheit

Die Prävention einer Pathogenübertragung durch Blut- und Blutprodukte umfasst eine Kette von ineinandergreifenden Maßnahmen. Daraus resultiert ein Sicherheitskonzept mit drei Ebenen:

1. Spendertestung
2. Zwei Schritte zur Virusabreicherung bzw. -entfernung im Herstellungsprozess
3. Pathogentestung im Produktionsprozess

Durch Verbesserungen des 3-Ebenen-Sicherheitskonzeptes sind Gerinnungspräparate plasmatischen Ursprungs viel sicherer geworden. Dennoch besteht im Vergleich zu rekombinant hergestellten Konzentraten ein qualitativer Unterschied im Sicherheitsprofil, wie im Folgenden ausgeführt wird.

Eine systematische Erfassung von Pathogenübertragungen durch Gerinnungsfaktorkonzentrate in Deutschland gibt es nicht. Die Arzneimittelsicherheit der Gerinnungsfaktorkonzentrate wird vom Paul-Ehrlich-Institut (PEI) überwacht. Das vom Paul-Ehrlich-Institut eingeführte Deutsche Hämophileregister erfasst diese Daten allerdings nicht.

Der Arbeitskreis Blut [16] als Expertengremium nach § 24 Transfusionsgesetz [17] befasst sich kontinuierlich mit allen Aspekten, die zur Sicherheit plasmatischer Konzentrate beitragen und veröffentlicht regelmäßig entsprechende Empfehlungen (Voten) und Stellungnahmen. Aus Zusammenfassungen dieser Veröffentlichungen gab es für die nach heutigem Standard hergestellten Gerinnungsfaktorkonzentrate folgende relevante Ereignisse:

- 1994 gab es 35 Fälle einer Übertragung des Hepatitis-B-Virus. Als Ursache wurde ein Fehler im Hitzeinaktivierungsverfahren festgestellt [18].
- Übertragungen von Parvovirus B19 durch Plasmapräparate sind eindeutig nachgewiesen worden – zu klinischer Symptomatik kam es jedoch nicht [19, 20].
- In Deutschland ist kein Fall einer Übertragung von Prionen, die vCJK übertragen, bekannt – 2005 kam es allerdings zu einem Rückruf eines Faktor-VIII-Konzentrates (Information des PEI), da ein Spender sich im Nachhinein als infiziert herausgestellt hatte. Die Maßnahme war rein vorsorglich, die Wahrscheinlichkeit einer Infektion wurde als äußerst gering dargestellt.

Eine systematische Literaturrecherche [21] führte für Deutschland zu den gleichen Ergebnissen, so dass die Schlussfolgerung gezogen werden kann, dass derzeit der qualitative Unterschied im Sicherheitsprofil darin besteht, dass das Risiko, dass es durch

- Fehler im Herstellungsverfahren oder

- durch bislang unbekannte Viren, die ähnlich widerstandsfähig, jedoch pathogener und mit geringerer Durchseuchungsrate sind als das Parvovirus B19

zu einer Übertragung und Infektion mit humanpathogenen Viren kommt, für rekombinante Gerinnungsfaktorkonzentrate deutlich geringer ist als für plasmatische Präparate.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen maßgeblich auf Angaben in den Fachinformationen von Simoctocog alfa [1] und der zweckmäßigen Vergleichstherapie [22-35].

Darüber hinaus wird das Protokoll des Beratungsgespräches zitiert [2]. Im Vorfeld zum Beratungsgespräch wurde von Octapharma eine systematische Recherche zu zugelassenen Arzneimitteln im Anwendungsgebiet und Leitlinien im Anwendungsgebiet durchgeführt. Im Rahmen dieser Recherche gefundene relevante Publikationen/Leitlinien sind ebenfalls als Quellen verwendet worden [36].

Um sich ein Bild von dem aktuellen Risiko der Übertragung von Pathogenen durch rekombinante und plasmatische Faktor-VIII-Präparate zu verschaffen, wurde eine systematische Suche in der Datenbank Adis Newsletters (DIMDI Code AN83), EMBASE, EMbase Alert und MEDLINE durchgeführt (detaillierte Darstellung der Suchstrategie in [21]). Da in den 90er Jahren effektive zusätzliche Virusinaktivierungsschritte in der Herstellung die Sicherheit der plasmatischen Faktorpräparate signifikant verbesserten, wurde die Recherche auf die Publikationsjahre von 1996 bis 2014 begrenzt. Die Suchstrategien in den verschiedenen Datenbanken beinhalten die beim Paul-Ehrlich-Institut (PEI) gelisteten Handelsnamen von Faktor-VIII-Präparaten sowie „factor VIII“ und „coagulation factor*“ als Suchbegriffe. In den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und EMbase Alert wurden mit der o. g. Suchstrategie 37.575 Treffer erhalten, so dass eine weitere Einschränkung mit spezifischen Suchbegriffen (z. B. „virus transmission“, „hanta“, „prion“, „parvo“, „hepatitis“) durchgeführt wurde. Insgesamt wurden 123 Treffer zur weiteren Analyse erhalten.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Octapharma (2014): Simoctocog alfa, ANHANG I, ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2014-B-036.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2009): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10.06.2009, zuletzt geändert 20.03.2014, in Kraft getreten 08.05.2014;
4. Bundesärztekammer (BÄK) (2008): Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. [Zugriff: 26.03.2014]. URL: http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/Querschnittsleitlinie_Gesamtdokument-deutsch_07032011.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2007): Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Richtlinie Ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) (Hämophilie). [Zugriff: URL: <http://www.g-ba.de/downloads/39-261-367/2007-01-18-116b-Haemophilie-BAnz.pdf>].
6. Rote Liste® Service GmbH (Herausgeber und Verlag) (2014): Rote Liste. [Zugriff: 15.09.2014]. URL: <http://online.rote-liste.de/suche/hauptgruppe/16-1-C-1-1-1-1>.
7. DIMDI (2014): OPS Version 2014; Kapitel 8 NICHTOPERATIVE THERAPEUTISCHE MASSNAHMEN (8-01...8-99); Maßnahmen für den Blutkreislauf (8-80...8-85). [Zugriff: 26.03.2014]. URL: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/ops/kodesuche/onlinefassungen/opshtml2014/block-8-80...8-85.htm>.
8. Batlle J., Villar A., Liras A., Alonso C., Altisent C., Brito D., et al. (2008): Consensus opinion for the selection and use of therapeutic products for the treatment of haemophilia in Spain. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*; 19(5):333-40.
9. Chalmers E., Williams M., Brennan J., Liesner R., Collins P., Richards M., et al. (2011): Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. *British journal of haematology*; 154(2):208-15.
10. Keeling D., Tait C., Makris M. (2008): Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*; 14(4):671-84.
11. Haemophilia Foundation Australia (2000): Guidelines on therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary coagulation disorders in Australia. [Zugriff: 31.03.2014]. URL: <http://www.ahcdo.org.au/sitebuilder/publications/knowledge/asset/files/6/guidelinesmarch00.pdf>.
12. Association of Haemophilia Clinic Directors of Canada (AHCDC) (1995): Hemophilia and von Willebrand's disease: 2. Management. Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*; 153(2):147-57.
13. Rocino A., Coppola A., Franchini M., Castaman G., Santoro C., Zanon E., et al. (2014): Principles of treatment and update of recommendations for the management of haemophilia and congenital bleeding disorders in Italy. *Blood Transfusion* (12):575-98.
14. European Medicines Agency (EMA) (2011): Guideline on the warning on transmissible agents in summary of product characteristics (SmPCs) and package leaflets for plasma-derived medicinal products. [Zugriff: 30.05.2014]. URL:

- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/12/WC500119001.pdf.
15. Lee M, Morfini M., Schulman S., Ingerslev J (2001): Scientific and Standardization Committee Communication; The Design and Analysis of Pharmacokinetic Studies of Coagulation Factors. [Zugriff: 01.07.2014]. URL: https://c.ymcdn.com/sites/www.isth.org/resource/group/d4a6f49a-f4ec-450f-9e0f-7be9f0c2ab2e/official_communications/fviii-pharmaco.pdf.
 16. Robert Koch Institut (RKI) (2012): Arbeitskreis Blut. [Zugriff: 03.09.2014]. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/AK_Blut/ak_blut_node.html.
 17. Bundesministerium der Justiz (BMJ) (2007 (letzte Änderung 2009)): Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz - TFG). [Zugriff: 25.04.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/tfg/BJNR175200998.html>.
 18. Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit (2000): Hepatitis-B-Virus (HBV); Stellungnahmen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit. [Zugriff: 23.07.2014]. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/AK_Blut/Stellungnahmen/download/st_HBV.pdf;jsessionid=CDA41A52FE7D9F9636B12726D328FFE6.2_cid381?_blob=publicationFile.
 19. Blumel J., Schmidt I., Effenberger W., Seitz H., Willkommen H., Brackmann H. H., et al. (2002): Parvovirus B19 transmission by heat-treated clotting factor concentrates. *Transfusion*; 42(11):1473-81.
 20. Wu C. G., Mason B., Jong J., Erdman D., McKernan L., Oakley M., et al. (2005): Parvovirus B19 transmission by a high-purity factor VIII concentrate. *Transfusion*; 45(6):1003-10.
 21. Octapharma (2014): Übertragung von Pathogenen durch plasmatischen oder rekombinanten Faktor VIII; Recherchebericht.
 22. Bayer (2000): KOGENATE® Bayer 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 23. Bayer (2000): KOGENATE® Bayer 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 24. Bayer (2000): KOGENATE® Bayer 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 25. Bayer (2000): KOGENATE® Bayer 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 26. Bayer (2000): KOGENATE® Bayer 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 27. CSL_Behring (2000): Helixate® NexGen 250 I.E.; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 28. CSL_Behring (2000): Helixate® NexGen 500 I.E.; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 29. CSL_Behring (2000): Helixate® NexGen 1000 I.E.; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

30. CSL_Behring (2000): Helixate® NexGen 2000 I.E.; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
31. CSL_Behring (2000): Helixate® NexGen 3000 I.E.; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. Baxter (2004): ADVATE; Fachinformation. Stand: 12/2013 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. Baxter (1993): Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000; Fachinformation. Stand: 07/2012 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
34. Baxter (Keine Angabe): Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 250; Fachinformation. Stand: 04/2009 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
35. Baxter (Keine Angabe): Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 500; Fachinformation. Stand: 04/2009 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
36. Octapharma (2014): Nutzenbewertung von Nuwiq (Simoctocog alfa); Positionspapier zur Vorlage für ein Beratungsgespräch mit dem G-BA im Rahmen einer Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

3.2.1.1 Einführung Hämophilie A

Die Hämophilie A ist eine X-chromosomal-rezessiv vererbte Erkrankung des Blutgerinnungssystems [1].

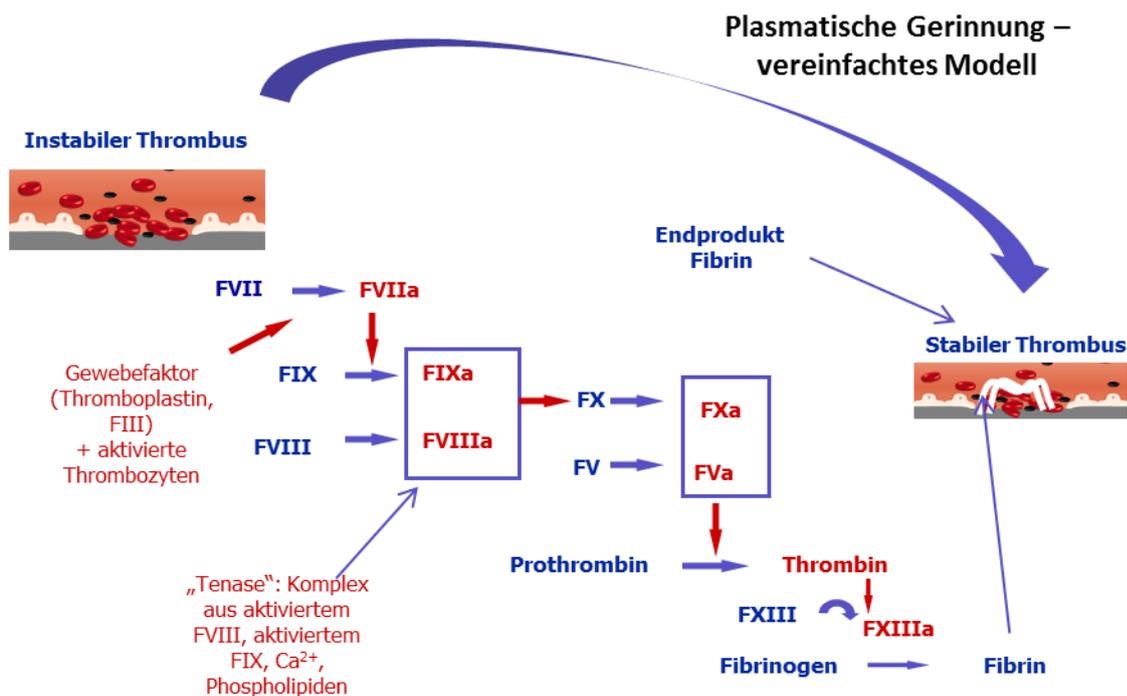


Abbildung 1: Plasmatische Gerinnung – vereinfachtes Modell (Quelle: interne Abbildung)

Faktor VIII ist ein essentieller Bestandteil der intrinsischen Blutgerinnungskaskade [2]. Faktor VIII bindet im zirkulierenden Blut an von Willebrand-Faktor (vWF). 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.

Aktivierter Faktor X katalysiert die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin. Thrombin katalysiert dann die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin, wodurch dann ein Gerinnsel gebildet werden kann.

3.2.1.2 Ursachen, Symptome, natürlicher Verlauf

3.2.1.2.1 Ursachen

Ursache für die Hämophilie A ist eine Genmutation auf dem X-Chromosom, die zu einer Beeinträchtigung der Bildung von Blutgerinnungsfaktor VIII führt. Hämophilie A wird überwiegend von den Müttern mit defektem Gen an die Söhne (und in seltenen Fällen Töchter) vererbt. Ungefähr ein Drittel der Erkrankungen entstehen jedoch über Neumutationen, ohne dass es Hämophilie A in der Familiengeschichte gibt [3]. Durch den Gendefekt produzieren erkrankte Patienten keine, bzw. keine ausreichenden Mengen an funktionsfähigem Faktor VIII, um eine zufriedenstellende Hämostase zu gewährleisten. Da es sich um eine X-chromosomal vererbte Krankheit handelt, sind von schweren Fällen fast ausschließlich männliche Personen betroffen, homozygot betroffene weibliche Personen gibt es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung kaum² (s. auch Abschnitt 3.2.1.5).

3.2.1.2.2 Symptome

Aufgrund des Faktor-VIII-Mangels treten bei den betroffenen Patienten mit schwerer oder moderater Hämophilie A wiederholt spontane Blutungen (bleeding episodes = BEs) ohne einen äußerlich erkennbaren Grund auf. Diese Blutungen betreffen zu einem großen Teil Gelenke und Muskeln [1, 3, 4]. Des Weiteren zeigt sich die Erkrankung durch schwere, teils unkontrollierbare Blutungen nach einem Trauma oder chirurgischen Eingriffen [3, 4]. Je nachdem, wie schwer die Krankheit ausgeprägt ist (s. Tabelle 3-3), d. h. wieviel Faktor-VIII-Restaktivität vorhanden ist, kann das klinische Bild variieren von Patienten, die schon sehr früh sehr viele spontane Blutungsereignisse erleiden bis hin zu Patienten, deren starke Blutung erst bei Trauma oder chirurgischen Eingriffen kritisch wird [3].

Die ersten Gelenkblutungen treten bei Patienten mit schwerer Hämophilie A in der Regel in einem Alter von ca. 1–2 Jahren auf, wenn das Kind mobiler wird, sprich laufen lernt und häufiger fällt [3]³. Ohne eine adäquate Therapie führen diese wiederholten Hämarthrosen und Hämatome zu Spätfolgen und schwerer Behinderung [5].

3.2.1.2.2.1 Gelenkblutungen

Akute Hämarthrosen in den Gelenken beginnen normalerweise mit einem Unwohlsein und leichter Einschränkung der Bewegungsfähigkeit der Gelenke. Danach folgen Schmerz, Gelenkschwellung und eine Erwärmung der Haut [6]. Schwerpunktmäßig sind die großen Gelenke wie Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenke betroffen [7]. Ohne Behandlung führt die

² Hämophilie A kann bei Frauen auch durch Inaktivierung des gesunden X-Chromosoms entstehen, aber auch dies ist selten und wird im vorliegenden Dossier nicht weiter ausgeführt.

³ Nabelschnurblutungen oder Hirnblutungen können jedoch auch schon bei oder kurz nach der Geburt auftreten.

Gelenkblutung in der Regel zu einer schweren Einschränkung der Bewegungsfähigkeit. Nach der akuten Blutung gehen die pathologischen Prozesse weiter, da die Entzündungsreaktion zu einer Schädigung der blutgefüllten Gelenke und Synovitis führt. Das wiederum erhöht die Wahrscheinlichkeit für wiederkehrende Hämarthrosen im gleichen Gelenk [2, 5]. Am Ende dieses Prozesses stehen dann ein Verlust von Knorpel, die Entwicklung von Knochenzysten, Bewegungseinschränkung und dauerhafte Behinderung.

Die Anzahl an Gelenkblutungen steht in direktem Zusammenhang mit der Entwicklung von Arthropathien [6], so dass eine Prävention der Gelenkblutungen ein primäres Behandlungsziel sein muss.

3.2.1.2.2 Muskelblutungen

Intramuskuläre Blutungen können schwerwiegende Probleme verursachen, wenn sie zu einem erhöhten Druck auf vitale Strukturen führen [2]. Hämatome in der Muskulatur der Unterschenkel können zu einer externen Kompression von Arterien, Venen und Nerven führen und ein Kompartmentsyndrom verursachen.

Bei Muskelblutungen kann es zu einem erheblichen Blutverlust besonders in den Retroperitonealraum und die Oberschenkel kommen. Wiederholte subperiostale Blutungen mit Knochenzerstörung und neuer Knochenbildung sowie Ausdehnung der knöchernen Masse können zu großen Pseudotumoren führen. Blutungen im Pharynx werden unter Umständen durch Verlegung der Atemwege lebensbedrohlich. Auch leichtere Schädel-Hirn-Traumen können Anlass einer schweren ZNS-Blutung sein und zur permanenten Behinderung führen. Der Schweregrad der Blutungen hängt von der Faktor-VIII-Restaktivität ab [7].

3.2.1.2.3 Natürlicher Verlauf

Ohne Behandlung führt die Erkrankung in schwerer Ausprägung nicht nur zu schwerwiegender Behinderung, durch nicht zu stillende Blutungen oder zerebrale Blutungen ist die Lebenserwartung unbehandelter Patienten extrem niedrig. So lag die Lebenserwartung von Hämophilie-A-Patienten in den frühen 1900er Jahren bei im Median 11,3 Jahren [1].

Eine finnische Arbeit von 1982 [8] zeigt eindrucksvoll wie sehr sich die Lebenserwartung der Patienten über die Jahre verbessert hat und stellt das erwartete Sterbealter und die Todesursachen von Hämophilie-A-Patienten vor der Einführung von Kryopräzipitat dar (natürlicher Verlauf). Die Lebenserwartung lag unter 15 Jahren und über 80 % der Todesfälle waren direkt auf eine Blutung als Ursache zurückzuführen [8].

Durch die Einführung zunächst von Kryopräzipitat und später Faktor-VIII-Konzentraten hat sich sowohl die Lebenserwartung als auch die Lebensqualität der Betroffenen dramatisch verbessert. Derzeit wird die mediane Lebenserwartung mit 60–70 Jahren [1], eine normale [9] oder eine nahezu normale Lebenserwartung [10] angegeben (zumindest in Ländern mit guter medizinischer Versorgung).

Die Therapie von Hämophilie A-Patienten mit Faktor-VIII-Präparaten ist eine der großen medizinischen Erfolgsgeschichten. Der medizinische Nutzen dieser Präparate ist unbestritten. Es gibt keine bessere Therapiealternative [5].

3.2.1.2.3.1 Sterbealter und Todesursachen

Obwohl in einigen Quellen eine normale Lebenserwartung angegeben wird (s. o), zeigen die tatsächlich für Deutschland ermittelten Daten, dass das mediane (und mittlere) Sterbealter derzeit für Hämophilie-Patienten niedriger liegt als für die Gesamtbevölkerung. In Schramm&Rieger [11] ist das Sterbealter der Hämophilie-Patienten über die Jahre 1994 bis 2012 als Box-Plots dargestellt. Daran lässt sich erkennen, dass die Anzahl der Patienten, die pro Jahr versterben, über die Zeit abnimmt und das Sterbealter zunimmt. Das mediane und auch das mittlere Sterbealter liegen entsprechend dieser Darstellung jedoch auch 2011/2012 nicht über 60 Jahre. Das durchschnittliche Sterbealter lag in der Gesamtbevölkerung bei Männern im Jahr 2011 bei 73,7 Jahren und 2012 bei 74,2 Jahren [12], und damit deutlich über dem Sterbealter der Hämophilie-Patienten.

Vor allem in den 1980er Jahren kam es zu einem Anstieg der Mortalität von Hämophilie-A-Patienten bedingt durch HIV und Hepatitis, erworben durch Übertragung über Faktor-VIII-Präparate [13]. Ein Teil der Patienten, die in den 1980er Jahren durch Gerinnungsfaktorpräparate mit HIV und HCV infiziert wurden, sind immer noch am Leben [11]. Ein Teil der Todesfälle mit den Ursachen HIV/AIDS und Lebererkrankungen kann auf diese erfolgte Übertragung von Pathogenen durch Faktor-VIII-Präparate zurückzuführen sein. Das Risiko, an AIDS und Lebererkrankungen zu sterben wird für Hämophilie-A-Patienten damit voraussichtlich weiter abnehmen, da mit keinen Neuerkrankungen – über die Neuerkrankungsrate der Normalbevölkerung hinaus – zu rechnen ist. Dadurch könnten sich in Zukunft das durchschnittliche und das mediane Sterbealter weiter erhöhen.

Es bleibt jedoch festzustellen, dass ein normales durchschnittliches Sterbealter mit der derzeitigen Versorgung nicht erreicht wird.

Tabelle 3-1: Todesursachen bei Hämophiliepatienten in der Behandlungsperiode 2011–2012 [11]

Todesursache	Anzahl Patienten	Anteil Patienten
Blutungen	5	25 %
HIV/AIDS	2	10 %
Lebererkrankungen (inklusive HCC)	4	20 %
Malignität	2	10 %
Unfall, Selbstmord, Drogenmord	0	0 %
Andere Todesursachen	7	35 %
Keine Antwort	0	0 %
Summe	20	100 %

Tabelle 3-2: Todesursachen 2012 in der männlichen Bevölkerung (die 10 häufigsten Todesursachen nach der ICD-10) nach [14]

Todesursache	Anzahl Patienten	Anteil Patienten ^a
Chronische ischämische Herzkrankheit	34 937	8,4 %
Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge	29 695	7,1 %
Akuter Myokardinfarkt	28 951	7,0 %
Herzinsuffizienz	15 560	3,7 %
Sonstige chronische obstruktive Lungenkrankheit	15 163	3,6 %
Bösartige Neubildung der Prostata	12 957	3,1 %
Bösartige Neubildung des Dickdarms	8 724	2,1 %
Pneumonie, Erreger nicht näher bezeichnet	8 586	2,1 %
Bösartige Neubildung des Pankreas	7 936	1,9 %
Sonstige ungenau oder nicht näher bezeichnete Todesursache	7 748	1,9 %

^aGestorbene ohne Totgeborene und ohne gerichtliche Todeserklärungen

Die Übersicht über die Todesursachen von Hämophilie-Patienten (s. Tabelle 3-1) und der Unterschied im Vergleich zu den häufigsten Todesursachen in der männlichen Gesamtbevölkerung (s. Tabelle 3-2) macht deutlich, dass die Behandlung der Hämophilie für das Überleben der betroffenen Patienten ein zentraler Faktor ist (s. folgende Ausführungen).

Nicht weiter spezifizierte („andere“, „sonstige“) Todesursachen und Malignitäten sind in beiden Gruppen häufige Todesursachen. Blutungen, HIV/AIDS und Lebererkrankungen sind bei Hämophilie-Patienten häufiger die Todesursache (bei $\geq 10\%$) als bei männlichen Personen der Gesamtbevölkerung.

Dies zeigt:

- Die häufigste näher spezifizierte Todesursache bei Hämophilie-Patienten sind nach wie vor Blutungen. Eine effektive Behandlung und Prävention von Blutungsepisoden muss das oberste Therapieziel sein. Neben einer guten Versorgung der Patienten ist es wichtig, Faktor-VIII-Präparate zu haben, auf die die Patienten auch tatsächlich ansprechen. Durch die Erhöhung des Anteils an Blutungsereignissen, die nicht adäquat kontrolliert werden können, hat die Bildung inhibitorischer Antikörper nicht nur einen Einfluss auf die Morbidität, sondern auch einen direkten Einfluss auf die Mortalität [15, 16].
- Wie oben bereits ausgeführt, sind durch HIV und HCV ausgelösten Erkrankungen AIDS und Leberbeschwerden noch immer häufige Todesursachen bei Hämophilie-A-Patienten. Dies zeigt die Konsequenzen, die die Übertragung von unbekanntem und/oder nicht erkannten Pathogenen durch Faktor-VIII-Präparate generell für die Patienten haben kann.

3.2.1.3 Schweregrade

Die Genmutation führt nicht in allen Fällen zu einem kompletten Verlust der Faktor-VIII-Aktivität. Dementsprechend wird die Hämophilie A in drei Schweregrade (mild, moderat und schwer) unterteilt, wobei der Phänotyp (Ausmaß und Schwere der Blutungen) in der Regel mit dem Grad des Mangels an Faktor-VIII-Aktivität korrespondiert [2, 17].

Tabelle 3-3: Schweregrade der Hämophilie A (nach [18])

Schweregrad	Definition
Milde Hämophilie	Die milde Hämophilie hat eine Faktor-VIII-Restaktivität von >5 bis ≤ 15 %, die Subhämophilie A von $15 - 50$ %. Die Blutungsneigung wird hierbei oft nur bei schweren Verletzungen und bei operativen Eingriffen manifestiert.
Moderate Hämophilie	Die mittelschwere ⁴ Hämophilie A ist durch eine Restaktivität von >1 bis ≤ 5 % definiert. Die Blutungsbereitschaft ist weniger ausgeprägt als bei schwerer Hämophilie, bei Restaktivität von >2 % treten Gelenkblutungen nur selten auf.
Schwere Hämophilie	Die schwere Hämophilie A mit einer Faktor-VIII-Restaktivität von ≤ 1 % zeichnet sich durch eine ausgeprägte Blutungsneigung aus. Diese Patienten haben eine Neigung zu Spontanblutungen, vor allem in Knie-, Ellenbogen- und Sprunggelenken. Wiederholte Blutungen in dasselbe Gelenk bewirken eine reaktive, chronische Synovitis, eine dadurch bedingte, zunehmende Blutungsneigung und schließlich die Zerstörung eines Gelenkes (Hämophile Arthropathie).

3.2.1.4 Besondere Risiken

Es gibt für die Behandlung der Hämophilie A keine bessere Alternative als die Substitution des fehlenden Gerinnungsfaktors Faktor VIII [3].

Besondere Risiken, die mit der Behandlung assoziiert sind und die u. a. auch den therapeutischen Bedarf innerhalb des Anwendungsgebiets definieren (s. 3.2.2), sind

- die mögliche Übertragung von Pathogenen,
- die Bildung inhibitorischer Antikörper und
- Unverträglichkeitsreaktionen.

Bei jedem intravenösen Proteinprodukt sind allergische Überempfindlichkeitsreaktionen prinzipiell möglich. Ziel ist es, das Risiko auf ein Minimum zu reduzieren.

⁴ „Mittelschwer“ und „moderat“ sind in diesem Zusammenhang synonym zu verwenden.

Die beiden Aspekte Pathogensicherheit und Bildung von Inhibitoren stellen auch für die Ärzte die wesentliche Herausforderung bei der Wahl eines passenden Präparates für einen zuvor unbehandelten Patienten (PUP = previously untreated patient) dar. Auf einem Expertentreffen bei der EMA im Jahr 2006 wurde die Problematik folgendermaßen dargestellt:

„An important issue in the treatment of PUPs is the choice between plasma-derived FVIII or recombinant FVIII product and the weighing of the potential risks of transmission of infectious agents vs. the risk of inhibitor development” [19].

Mit anderen Worten: Das Risiko für den Patienten muss bei der Auswahl des Präparates berücksichtigt werden. Wird die Übertragung von Pathogenen als schwerwiegender eingestuft, könnte die Wahl für die Erstlinienbehandlung auf ein rekombinantes Faktor-VIII-Präparat fallen. Wird die größere Gefahr für den Patienten eher in der Bildung von Inhibitoren gesehen, wählt man möglicherweise eher ein plasmatisches Produkt [19]. Trotz dieser Einschätzung einiger Experten und Hinweise aus mehreren klinischen Studien, fehlen eindeutige Belege dafür, dass bestimmte Präparate mit einem höheren Risiko für eine der beiden Komplikationen assoziiert sind (s. Ausführungen in 3.2.1.4.1 und 3.2.1.4.2). Die Tatsache, dass sowohl die Übertragung von Pathogenen als auch die Bildung inhibitorischer Antikörper die wesentlichen Risiken sind, die einer möglichst guten Prävention, Überwachung und Therapie bedürfen, ist dagegen unbestritten.

3.2.1.4.1 Übertragung von Pathogenen

In den 1970er- und 1980er-Jahren wurden durch plasmatische Faktor-VIII-Präparate damals nicht bekannte HIV- und Hepatitis-Viren übertragen. Nach Bekanntwerden dieser Problematik wurden vermehrt rekombinante Präparate eingesetzt. Die modernen plasmatischen Präparate sind zwar durch verschiedene Maßnahmen, insbesondere zur Erhöhung der Virussicherheit (Ausschluss von Risikospenden, Einführung diverser PCR-Testungen, effektive Maßnahmen zur Virusinaktivierung und/oder -entfernung), gegenüber ihren Vorgängerpräparaten viel sicherer geworden, dennoch kann eine Übertragung bestimmter bekannter Viren (z. B. Parvovirus B19) oder derzeit unbekannter Pathogene nicht ausgeschlossen werden [1, 20, 21].

Die EMA (European Medicines Agency) veranstaltet Ende Oktober diesen Jahres (2014) einen Workshop zur möglichen Übertragung von Hepatitis-E-Viren durch aus humanem Plasma gewonnene Arzneimittel. Dies zeigt, trotz der großen Fortschritte, die Aktualität des Risikos, welches eine ständige Beobachtung der Situation erfordert [22].

Um das Risiko der Übertragung von Pathogenen möglichst gering zu halten, wird empfohlen bei der Wahl des Präparates auch den Herstellungsprozess in die Beurteilung einzubeziehen. Es ist bei der Beurteilung z. B. zu berücksichtigen ob menschliche oder tierische Materialien verwendet werden [23] und welche Schritte zur Reinigung und Virusinaktivierung/-abreicherung enthalten sind.

3.2.1.4.2 Bildung von inhibitorischen Antikörpern

Die Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie hat sich in den letzten Jahrzehnten dramatisch verbessert. Der Standard der Versorgung dieser Patienten ist hoch [16]. Die modernen Faktor-VIII-Präparate sind mit verbesserten Maßnahmen zur Virussicherheit hergestellt, es bestehen aktuell keine Sicherheitsbedenken für die Anwendung. Darüber hinaus wurden die technischen Möglichkeiten zur venösen Applikation in der Heimbehandlung weiterentwickelt. Der Übergang zu einer vermehrt prophylaktischen Behandlung zur Vermeidung von Blutungsepisoden ist ein weiterer Aspekt, der die Lebensqualität der Patienten erheblich verbessert hat [24].

Nachdem durch die Verbesserungen in der Virussicherheit und in der Anwenderfreundlichkeit der Präparate zwei wesentliche Probleme mehr in den Hintergrund geraten sind, die in der Vergangenheit mit der Substitutionstherapie mit Faktor VIII assoziiert waren, ist die Bildung inhibitorischer Antikörper während der Behandlung die derzeit größte Herausforderung [16, 23, 25].

Substanzen, die im Körper die Bildung von Antikörpern (also eine Immunantwort) auslösen, sind immunogen. Die Immunogenität eines Proteins, das für die Substitutionstherapie verwendet wird, ist zum einen abhängig von der Struktur des Proteins selbst und zum anderen von der individuellen Fähigkeit des Körpers, das Protein als fremd zu erkennen [15].

In Bezug auf das Protein gibt es vielfältige Möglichkeiten, warum eine Immunreaktion hervorgerufen wird. Als Einflussfaktoren werden z. B. diskutiert [15]:

- Glykosylierungen
- Bestimmte Epitope
- Halbwertszeit
- Konformationsänderungen
- Aggregationen

Die Bildung inhibitorischer Antikörper ist ein komplexes, multifaktorielles Geschehen [16], eine wichtige Rolle scheint jedoch der von Willebrand Faktor (vWF) zu spielen [26]. Faktor VIII bindet in der Blutbahn an vWF. In diesem Komplex ist das Faktor-VIII-Molekül vor der Bildung inhibitorischer Antikörper geschützt [27]. Darüber hinaus wird vermutet, dass vWF das Faktor-VIII-Molekül vor Endozytose durch dendritische Zellen schützt und damit auch die anschließende Präsentation gegenüber CD4⁺ T-Lymphozyten verhindert [28].

3.2.1.4.2.1 Risikofaktoren für die Bildung inhibitorischer Antikörper

Patienten, die bisher nicht mit Faktor-VIII-Konzentraten behandelt worden sind (previously untreated patients = PUPs), haben ein größeres Risiko inhibitorische Antikörper zu bilden als

Patienten, die bereits mit entsprechenden Präparaten vorbehandelt sind (PTPs = previously treated patients).

Als weitere Risikofaktoren, die eine Bildung inhibitorischer Antikörper begünstigen, wird eine Vielzahl genetischer und umweltbedingter Einflüsse diskutiert [1, 2, 4, 5, 10, 16, 24, 26, 29-31]:

- Art der Mutation: Patienten mit gravierenden Genmutationen, die zu großen Verkürzungen des Gens führen oder die Produktion von Faktor VIII komplett unterbinden, sind anfälliger für die Bildung inhibitorischer Antikörper als Patienten mit Punktmutationen oder kleinen Insertionen oder Deletionen, die nur zu kleinen Änderungen im Protein führen
- Schwere der Erkrankung (Patienten mit schwerer Hämophilie A haben ein größeres Risiko als Patienten mit milderer Formen)
- Ethnie (höheres Risiko für Patienten mit afrikanischen oder hispanischen Wurzeln)
- MHC-Genotyp
- Anzahl an Behandlungstagen (EDs = Exposure days)
- Alter, sowie Alter bei der ersten Behandlung mit Faktor-VIII-Konzentrat
- HIV-Status
- Intensität und Art der Behandlung mit Faktor-VIII-Konzentrat
- Inhibitorbildung in der Familienanamnese
- Immunologische Faktoren

Ein größeres Risiko für rekombinante Präparate im Vergleich zu aus humanem Plasma gewonnenen Präparaten wird in der Literatur diskutiert. Autoren von Publikationen zu diesem Thema kommen zu unterschiedlichen, teilweise widersprüchlichen Ergebnissen, zweifelsfreie Belege stehen noch aus [16, 24].

Es gibt drei systematische Reviews jüngerer Datums, die die Fragestellung der unterschiedlichen Inzidenz inhibitorischer Antikörper bei plasmatischen und rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten systematisch analysieren [16, 24, 32]:

- Iorio et al. [24] sowie Franchini et al. [16] führten systematische Arbeiten zur Bildung von Inhibitoren in PUPs durch. Eine frühere Übersichtsarbeit von Wight et al. [32] zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen plasmatischen und rekombinanten Produkten. Ob dies auf tatsächliche Unterschiede oder auf

Unterschiede in Testverfahren und -häufigkeit zurückzuführen war, blieb jedoch offen.

In der neueren Analyse von Iorio et al. wurden Daten aus 24 Studien (31 Kohorten) ausgewertet. Die Ereignisraten umfassten eine Spanne von 2,2 – 50 %. In dieser Analyse wurde der Unterschied in den Ereignisraten zwar bestätigt, dieser war auch in der univariaten Analyse statistisch signifikant. Die Berücksichtigung verschiedener Einflussfaktoren (z. B. Testhäufigkeit, Studienzeitraum, Dauer der Nachverfolgung) im statistischen Modell, führte jedoch zum Verlust der Signifikanz.

In der Analyse von Franchini et al. [16] wurden zwar ebenfalls die gleichen numerischen Unterschiede zwischen den Präparategruppen gesehen, aber kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-VIII-Präparaten festgestellt.

- Xi et al. [25] untersuchten den Unterschied der Inhibitorbildung zwischen rekombinanten und plasmatischen Präparaten an PTPs. Auch in dieser Untersuchung konnte kein Beleg für einen Unterschied zwischen plasmatischen und rekombinanten Präparaten geliefert werden. Insgesamt konnten Xi et al. für keinen Risikofaktor (inklusive Faktor-VIII-Präparat) einen signifikanten Einfluss feststellen. Ein möglicher Grund für die fehlende Signifikanz könnten jedoch auch die allgemein niedrigen Ereignisraten sein (die Ereignisraten lagen in 32 Studien zwischen 0,2 und 7,4 %), die den Nachweis eines Effektes erschweren.

Derzeit läuft eine randomisierte Studie zum Vergleich der Inhibitorbildung bei der Behandlung mit rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten im Vergleich mit plasmatischen Präparaten (SIPPET-Studie; läuft bis voraussichtlich November 2014). Bislang sind dazu keine Ergebnisse veröffentlicht. Eine allgemeingültige Aussage wird sich aus dieser Studie nicht ableiten lassen. Es handelt sich zwar um eine randomisierte kontrollierte Studie mit aktivem Komparator (Alphanate[®] versus Advate[®]) [33], eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere (nicht eingeschlossene) Präparate kann daraus jedoch nicht abgeleitet werden.

Es gibt keine eindeutigen Belege für ein erhöhtes Risiko einer Inhibitorbildung für einzelne Präparate. Auch die EMA bewertet die aktuelle Datenlage analog, d. h. dass anhand der vorliegenden Daten kein höheres Risiko für einzelne Präparate nachgewiesen ist (s. Bewertung der Ergebnisse der RODIN-Studie und Konsequenzen für Kogenate[®]/Helixate[®] NexGen [34]). Es ist jedoch möglich, dass das wahre Risiko der Inhibitorbildung zwischen den verwendeten Präparaten unterschiedlich ist. Ein höheres Risiko für rekombinante Proteine wird jedoch mit Sicherheit nicht darin begründet sein, dass sie gentechnologisch hergestellt sind, sondern wird von anderen Faktoren abhängig sein, wie z. B. vom Glykosylierungsmuster und der Affinität zu vWF (s. 3.2.1.4.2.1).

3.2.1.4.2.2 Behandlung von Patienten mit inhibitorischen Antikörpern

Patienten mit inhibitorischen Antikörpern (Inhibitoren) reagieren nicht mehr oder nur noch unzureichend auf die Behandlung mit Faktor-VIII-Konzentraten. Dadurch ist ihr Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko wesentlich erhöht.

Für die Behandlung der Inhibitor-Patienten sind – je nach Ausmaß der Immunantwort (unterschieden in „Low-Responder“ und „High-Responder“) – verschiedene Behandlungsalternativen möglich:

- Das Überspielen der inhibitorischen Antikörper mit erhöhten Dosen an Faktor-VIII-Konzentrat
- Sogenannte Immuntoleranztherapie (ITI = Immune Tolerance Induction, Erzeugung einer Immuntoleranz), bei der durch hohe Dosen Faktor-VIII-Konzentrat der Körper „lernen“ soll, die Faktor-VIII-Therapie wieder zu akzeptieren.
- Die Behandlung mit sogenannten Bypassing-Agents, mit denen der über Faktor-VIII verlaufende Weg der Gerinnung umgangen wird.

3.2.1.4.2.2.1 Immuntoleranztherapie

Bei einer Immuntoleranztherapie wird unterschiedlich dosiert, je nachdem, ob es sich um Low-Responder oder High-Responder handelt.

Tabelle 3-4: Dosierungsempfehlungen zur Hemmkörperelimination durch Erzeugung einer Immuntoleranz für Kinder nach [18]

	Dosierung
Low-Responder ($<5 \text{ BE}^5$)	„Auch ohne klinische Symptomatik könnte Faktor-VIII-Konzentrat dreimal/Woche, Dosis: 50–100 E/kg KG, bis normale Recovery und Halbwertszeit erreicht wird, gegeben werden. Hemmkörperkontrolle ein- bis zweimal wöchentlich erforderlich, danach Dauerbehandlung“ [18]
High-Responder ($>5 \text{ BE}^6$)	„Faktor-VIII-Konzentrat, Dosis: 100–200 E/kg KG soll zweimal/Tag bis zur mehrmonatigen Normalisierung der Recovery und Halbwertszeit verabreicht werden, danach angepasste Dauerbehandlung. Die Kombination mit FEIBA in einer Dosierung von 50 E/kg KG zweimal/Tag während der Hemmkörperelimination zur Reduktion der Blutungsneigung ist möglich“ [18]

⁵ BE = hier: Bethesda Einheit

⁶ BE = hier: Bethesda Einheit

Tabelle 3-5: Dosierungsempfehlungen zur Hemmkörperelimination durch Erzeugung einer Immuntoleranz für Erwachsene nach [18]

	Dosierung
Low-Responder ($<5 \text{ BE}^7$)	„Eine Eliminationstherapie wird in der Regel nicht empfohlen bei Dauerbehandlung Faktor-VIII-Konzentrat, 50 E/kg KG dreimal/Woche“ [18]
High-Responder ($>5 \text{ BE}^8$)	„Faktor-VIII-Konzentrat 100 bis 150 E/kg KG sollte zweimal/Tag bis zur mehrmonatigen Normalisierung der Recovery und Halbwertszeit verabreicht werden, danach angepasste Dauerbehandlung. Die Kombination mit FEIBA in einer Dosierung von 50 E/kg zweimal/Tag während der Hemmkörperelimination zur Reduktion der Blutungsneigung ist möglich“ [18]

3.2.1.4.2.2 Bypassing-Agents

In Deutschland werden zur Therapie von auftretenden Blutungen und zur Prophylaxe bei chirurgischen Eingriffen bei Patienten mit inhibitorischen Antikörpern aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat oder Faktor-VIIa-Konzentrat als Bypassing-Agents angewendet.

Tabelle 3-6: Dosierungsempfehlungen der Bypassing Agents nach [18]

	Dosierung
Aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat (FEIBA [®])	„Aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat (FEIBA) soll mit einer Initialdosis bis 100 E/kg KG und einer Erhaltungsdosis bis 100 E/kg KG zweimal/Tag verabreicht werden“ [18]
Faktor-VIIa-Konzentrat (NovoSeven [®])	„Alternativ soll rekombinanter Faktor VIIa, mittlere initiale Dosis 90 µg/kg KG oder 270 µg/kg KG als Einzelgabe [...] gegeben werden“ „Die Behandlungsintervalle sind wegen der kurzen Halbwertszeit des rFVIIa anfangs mit 2–3 Stunden bis zur Blutungsstillung anzusetzen. In Einzelfällen kann auch ein kürzeres Intervall erforderlich sein.“ „Falls eine Fortführung der Therapie erforderlich sein sollte, können die Behandlungsintervalle, solange eine Weiterbehandlung angezeigt ist, sukzessive auf 4–12 Stunden erhöht werden.“ [18]

Die Dosierungsempfehlungen der Bundesärztekammer entsprechen den Angaben der Fachinformationen von FEIBA[®] [35] und NovoSeven[®] [36].

⁷ BE = hier: Bethesda Einheit

⁸ BE = hier: Bethesda Einheit

3.2.1.4.2.3 Prävention der Bildung inhibitorischer Antikörper

Ohne Behandlung sind sowohl Lebensqualität als auch Lebenserwartung der Hämophilie-A-Patienten stark eingeschränkt, auf eine Behandlung der Patienten kann nicht verzichtet werden. Wenn die Therapie mit Faktor-VIII-Präparaten aufgrund inhibitorischer Antikörper nicht mehr wirksam ist, ist dies eine schwerwiegende Komplikation [37], die der Behandlung bedarf. Sowohl die Immuntoleranztherapie, d. h. die Gabe höherer Konzentrationen an Faktor VIII als auch die Therapie mit Bypassing Agents ist für die Patienten eine Belastung (Unsicherheit über die Wirksamkeit der Behandlung, verstärkte Blutungsneigung, Umstellung auf andere Präparate) und auch sehr kostenintensiv (s. Abschnitt 3.3.5.1). Darüber hinaus ist das Risiko einer Hospitalisierung für Patienten mit Inhibitoren ca. doppelt so hoch wie für Hämophilie-A-Patienten ohne Inhibitor [38].

Daher ist es ein wichtiges Ziel, die Bildung inhibitorischer Antikörper von vornherein zu vermeiden, d. h. eine möglichst gute Prävention dieser Komplikation zu erreichen.

Unter 3.2.1.4.2.1 sind die diskutierten Risikofaktoren, die die Bildung inhibitorischer Antikörper begünstigen, aufgeführt. Auf viele Faktoren, wie z. B. die Schwere der Erkrankung, die Art der Mutation, die Ethnizität, den MHC-Genotyp, das Alter oder Begleiterkrankungen hat man durch präventive Maßnahmen keinen Einfluss. Der einzige praktikable Ansatz zur Prävention ist die Versorgung der Patienten (Art des Präparates, Art der Behandlung) in einer Art und Weise, die das Risiko möglichst gering hält.

3.2.1.5 Zielpopulation

Anwendungsgebiet A im vorliegenden Dossier ist das Anwendungsgebiet von Simoctocog alfa gemäß Fachinformation (Abschnitt 4.1):

„Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel).

Nuwiq kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.“ [39].

Zielpopulation sind dementsprechend alle Patienten mit Hämophilie A. Dabei handelt es sich vorwiegend um männliche Patienten jeden Alters, eine Altersbeschränkung gibt es nicht, Simoctocog alfa ist auch für die Behandlung von kleinen Kindern geeignet.

Prinzipiell können auch Frauen von der Erkrankung betroffen sein. Heterozygot betroffene Frauen sind meist asymptomatisch und müssen in der Regel nicht behandelt werden [17]. Bei der Seltenheit der Erkrankung ist die Häufigkeit homozygot betroffener Frauen für die Berücksichtigung im vorliegenden Dossier vernachlässigbar klein. Bei einer Inzidenz zwischen 1:5.000 und 1:10.000, würde man für das Auftreten homozygot betroffener Frauen

eine Häufigkeit von 1:25.000.000 bzw. 1:100.000.000 Geburten erwarten [1]⁹. Das ist eine so geringe Anzahl an Personen, dass weibliche Patienten in der weiteren Betrachtung der Zielpopulation und v. a. bei der Abschätzung der Größe der Zielpopulation im Rahmen dieses Dossiers nicht betrachtet werden. Selbstverständlich können betroffene Frauen zulassungskonform ebenfalls mit Simoctocog alfa behandelt werden und profitieren gleichermaßen von der Therapie.

In der Fachinformation ist die Behandlung nicht explizit auf eine bestimmte Verlaufsform (mild, moderat, schwer) eingeschränkt. 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.

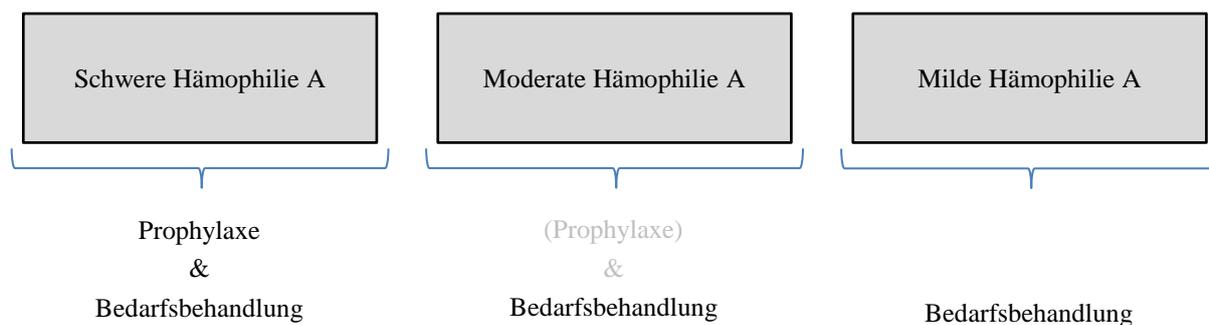


Abbildung 2: Substitutionspflichtige Hämophilie-A-Patienten

Vor diesem Hintergrund ist es klar, dass die Behandlung nicht auf einen Schweregrad eingeschränkt ist. 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.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine

⁹ In den Jahren 2009-2012 kamen durchschnittlich 326.322 weibliche Kinder pro Jahr auf die Welt (Quelle: Statistisches Bundesamt). Selbst bei der Annahme, dass eines von 25.000.000 dieser Kinder an Hämophilie A erkrankt ist, würde nur ca. alle 75 Jahre ein solches Kind auf die Welt kommen.

datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

3.2.2.1 Therapeutischer Bedarf

Hämophilie A wird durch einen Gendefekt verursacht und ist damit eine unheilbare, chronische Krankheit. Die Versorgung der Hämophilie-A-Patienten ist insgesamt sehr gut, dennoch besteht über die vorhandenen Möglichkeiten hinaus akuter therapeutischer Bedarf. Dieser ist allem voran eine Heilung der Erkrankung. Methoden der Gentherapie, die zu einer Heilung der Erkrankung führen sollen, sind in der Erforschung. Bisher sind diese Bemühungen jedoch noch nicht erfolgreich und in der näheren Zukunft ist eine Heilung noch nicht möglich – eine Ausnahme stellt die Lebertransplantation dar, die im Gegensatz zur Gentherapie bereits dazu führen konnte, dass Patienten ausreichende Mengen Faktor VIII produzierten [40]. Diese Patienten erhielten die Transplantation jedoch nicht mit dem Ziel, die Hämophilie zu heilen, sondern aufgrund schwerwiegender Leberschädigung. Eine Indikation für eine Lebertransplantation ist Hämophilie A nicht.

Ein weiterer therapeutischer Bedarf ist die Entwicklung einer oralen Therapieform, sowie Therapien, die seltener angewendet werden müssen. Die bisher auf dem Markt befindlichen Faktor-VIII-Präparate werden intravenös verabreicht, ein Applikationsweg, der die Lebensqualität der Patienten einschränkt. Eine sinnvolle Alternative dazu gibt es bisher nicht.

Betrachtet man ausschließlich die Therapien, die den substitutionspflichtigen Patienten derzeit zur Verfügung stehen, liegen die Prioritäten bei der Verbesserung der Lebensqualität der Hämophilie-A-Patienten auf den folgenden Aspekten [3]:

- Prävention von Blutungen und dauerhaften Schäden (z. B. Gelenkschäden)
- Sofortige Behandlung von auftretenden Blutungen
- Handhabung von Komplikationen (z. B. Gelenkschäden und andere Folgeschäden von Blutungsereignissen, Bildung inhibitorischer Antikörper, virale Infektionen, die durch Blutprodukte übertragen wurden, Nebenwirkungen, Unverträglichkeitsreaktionen)
- Psychosoziale Gesundheit der Patienten

Die Prävention und die Behandlung von Blutungen erfolgt durch Substitutionstherapie mit Faktor VIII als dem Mittel der Wahl [3]. Eine bessere Therapie als die Substitution gibt es nicht (weder in Bezug auf Wirksamkeit noch auf Sicherheit und Verträglichkeit). Damit ergibt sich der weitere therapeutische Bedarf aus den Risiken, die mit der aktuellen Therapie mit Faktor-VIII-Präparaten assoziiert sind. Dies sind, wie bereits diskutiert, im Wesentlichen zwei Aspekte:

- Potentielle Übertragung von Pathogenen

- Bildung inhibitorischer Antikörper.

3.2.2.2 Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Simoctocog alfa

Die Entwicklung von Simoctocog alfa erfolgte mit dem Ziel, einen neuen Ansatz zu finden, die vorhandenen Risiken zu überwinden und ein Produkt zu entwickeln, das die Vorteile der rekombinanten Präparate und den aus humanem Plasma gewonnenen Präparate in sich vereint.

Bei der Herstellung von Simoctocog alfa wird die Pathogensicherheit durch verschiedene voneinander unabhängige Ansätze erreicht.(s. Tabelle 3-7) [41]:

- Keine Verwendung von Spenderblut als Ausgangsmaterial (rekombinante Herstellung in Zellkultur),
- Umfangreiche Testung der Masterzellbank und Produktionszellen,
- Kultivierung der Zellkultur ohne Verwendung von tierischen oder humanen Materialien.
- Mit dem S/D-Verfahren ist darüber hinaus ein Verfahren der Virusinaktivierung und mit der 20-nm-Nanofiltration ein effektiver Pathogenabreicherungsschritt im Herstellungsprozess enthalten.

Die Herstellung rekombinanter Proteine in tierischen oder bakteriellen Zelllinien kann dazu führen, dass die posttranslationalen Modifikationen (PTM) der resultierenden Proteine für humane Proteine untypische Zuckerreste wie α -Gal (Gal- α 1-3Gal β 1-4GlcNAc-R) oder Neu5GC (N-Glycolylneuraminsäure) aufweisen [42, 43]. Mit der Herstellung in einer humanen Zelllinie wird dieses Problem umgangen. Damit finden sich diese nicht-humanen Epitope bei Simoctocog alfa nicht [44], was zu einem geringeren immunogenen Potential führen könnte.

Auch der Sulfatierungsgrad des Faktor-VIII-Proteins, vor allem der Position Tyrosin 1680, spielt eine Rolle. Mit steigendem Sulfatierungsgrad wird mehr Faktor VIII an vWF gebunden. Der Gehalt an ungebundenem Faktor sinkt und damit ggf. auch das immunogene Potential (s. Abschnitt 3.2.1.4.2 und Modul 2). Simoctocog alfa ist vollständig sulfatiert [44].

Es konnte in vitro gezeigt werden, dass Simoctocog alfa (Nuwiq[®]) eine höhere Bindungsaffinität zu vWF zeigt als die Wirkstoffe der Präparate Advate[®], Kogenate[®] und Refacto[®] [43].

Tabelle 3-7: Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Simoctocog alfa

Bedarf	Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Simoctocog alfa	
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 (s. [41]) a) Auswahl der Ausgangsmaterialien: <ul style="list-style-type: none"> • keine Verwendung von Spenderblut, sondern Produktion in Zellkultur • Anzucht der Zellen mit serumfreien Medium • keine tierischen oder humanen Materialien im Produktionsverfahren b) Testung der Ausgangsmaterialien, Zwischenprodukte und des Bulks auf Pathogen-Kontaminationen: <ul style="list-style-type: none"> • umfangreiche Testung der Zellbanken, Produktionszellen und des Bulks¹⁰ [45] c) Pathogeninaktivierungs- und -entfernungsschritte im Herstellprozess: <ul style="list-style-type: none"> • Virusinaktivierung durch Solvent-Detergent-Verfahren • Virus-/Prionenentfernung durch Nanofiltration mit 20nm-Filter [41] 	+
Geringes Risiko der Bildung inhibitorischer Antikörper	Deckung des Bedarfs durch (s. [43, 44]): <ul style="list-style-type: none"> • Vermeidung von für humane Proteine atypischen Glykosylierungen (α-Gal; Neu5GC) durch die Produktion in einer humanen Zelllinie • Produkt mit hoher Affinität zu vWF, vollständige Sulfatierung 	+

¹⁰ Test auf Abwesenheit von Bakterien, Pilzen, Mykoplasmen und Viren

Beispiele für durchgeführte Tests:

- Test auf Sterilität
- PCR auf z. B. HIV-1, HIV2, HTLV-1&2, EBV, CMV, HHV, HPV, HPyV, HBV, HCV, Parvovirus B19
- In-vitro-Tests in Zellkultur und In-vivo-Tests in Mäusen (säugende und erwachsene) und embryonierten Hühnereiern
- In-vitro-Tests auf bovine und porcine Viren (z. B. BVDV, BAV, BRSV, Rabies, PPV, HEV)

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

3.2.3.1 Übersicht

Die Hämophilie A ist eine seltene Erkrankung. Hämophilie A kann in unterschiedlichen Schweregraden auftreten (s. 3.2.1.3), die dazu führen, dass es Patienten gibt, die einer prophylaktischen Dauertherapie bedürfen und Patienten, die nur im Bedarfsfall (Prophylaxe bei chirurgischen Eingriffen, Behandlung von Blutungen) mit Faktor VIII behandelt werden müssen. Diese Fälle werden nicht nur medizinisch unterschieden. Diese Situation wirkt sich vielmehr auch maßgeblich auf die Dokumentation aus, da nur behandelte Patienten nach § 21 TFG meldepflichtig [46] sind. Patienten mit sehr milden Formen der Erkrankung bedürfen jedoch oft keiner Behandlung und sind oft dementsprechend schlecht erfasst.

In der folgenden Tabelle 3-8 sind die Angaben, die im vorliegenden Dossier zur Epidemiologie gemacht werden, der Übersicht halber zusammengefasst. Zusätzlich ist angegeben, welche Quelle schwerpunktmäßig als Referenz für den Wert herangezogen wurde, welche alternativen Quellen es gegeben hätte und wie der Wert insgesamt zu bewerten ist. Eine ausführliche Darstellung erfolgt in den folgenden Kapiteln 3.2.3.2 und 3.2.3.3.

Tabelle 3-8: Zusammenfassende Darstellung der epidemiologischen Daten im vorliegenden Dossier

	Angabe (Spanne)	Referenzquelle	Andere Quellen	Kommentar
Inzidenz	30–70 Patienten/Jahr	Angaben in Leitlinien, Reviews	Untersuchungen von Tu et al. und Lövdahl et al.	Die Angaben sind sehr unsicher, die Art der Datenerhebung und die Datenqualität sind nicht transparent. Die Übertragbarkeit der Daten von Tu et al. und Lövdahl et al. auf den deutschen Versorgungskontext ist unklar (nach Tu et al. liegt die Inzidenz niedriger, nach Lövdahl et al. höher als angegeben). Da die Inzidenz für die Bestimmung der Zielpopulation nicht weiter verwendet wird, wird auf diese Unsicherheiten nicht weiter eingegangen. Wahrscheinlich sind die Werte aus den folgenden Gründen eher im oberen Bereich der Spanne zu suchen:

				<ul style="list-style-type: none"> • Die Studie von Lövdahl et al. ist methodisch sauber durchgeführt und beruht auf Registerdaten, während es gute Gründe gibt anzunehmen, dass die Werte von Tu et al. eher unterschätzt sind. • Bei einer Lebenserwartung von 70 Jahren (eher hoch und ohne Berücksichtigung der höheren Sterberate nach HIV- und HCV-Infektionen) und einer Inzidenz, die 70 Neuerkrankungen im Jahr entspricht (oberes Ende der Spanne), würde man maximal eine Anzahl von 4.900 Hämophilie-Patienten in Deutschland erwarten. Dies ist in Bezug auf die Schätzungen der Gesamtprävalenz der Erkrankung eher niedrig. • Aus dem Deutschen Hämophilie-register ergibt sich die entsprechende Inzidenz von ca. 56 Neuerkrankungen pro Jahr nur, wenn man annimmt, dass alle Personen unter 18 Jahren im DHR auch gemeldet sind, diese Zahl ist also eher unterschätzt.
Prävalenz Hämophilie A – insgesamt	5.000–7.300	Bericht zur Prävalenz seltener Erkrankungen des Orphanet	Angaben in Leitlinien, Reviews, MorbiRSA	Die Angaben sind sehr unsicher, die Art der Datenerhebung und die Datenqualität sind nicht transparent. Es gibt jedoch keine besseren Quellen für die Gesamtprävalenz der Hämophilie A. Für die Bestimmung der Größe der Zielpopulation wird dieser Wert nicht weiterverwendet.
Prävalenz Hämophilie A – substituionspflichtige Patienten	3.000–4.000	DHR, (MorbiRSA)	Es gibt keine sinnvolle Alternative.	

Alle Angaben mit Bezug zu Daten der Gesamtbevölkerung beziehen sich auf die männliche Bevölkerung, weil die Anzahl der weiblichen Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A als vernachlässigbar klein eingestuft wird (s. Abschnitt 3.2.1.5).

3.2.3.2 Inzidenz

In den verschiedenen Leitlinien und Fachbüchern, die zur Beschreibung der Erkrankung herangezogen wurden, finden sich auch Angaben zur Inzidenz. Die Inzidenz der Hämophilie wird in verschiedenen Quellen mit 1 Fall pro 10.000 bis 1 Fall pro 5.000 männlichen

Geburten oder mit 1 Fall in 10.000 Geburten angegeben [1-3, 5, 17, 47, 48], die häufigere Angabe ist die höhere Inzidenz von ca. 1 Fall pro 5.000 männlichen Geburten. Teilweise entspricht diese Angabe Hämophilie A alleine (z. B. [2, 47]), teilweise entspricht die Angabe Hämophilie A und B gemeinsam (z. B. [1, 3]), wobei 85 %¹¹ auf Hämophilie A entfallen würden. Trotz der guten Übereinstimmung der Angaben in vielen unterschiedlichen Quellen sind die ursprünglichen Quellen nicht transparent angegeben und/oder eine Beschreibung der Datenerhebung fehlt. Das macht eine fundierte Beurteilung der Werte unmöglich.

Die Spanne der Angaben (zwischen 1:5.000 und 1:10.000) ist jedoch relativ groß und gibt, trotz der Unsicherheit der Werte, die Größenordnung an, innerhalb derer die „wahre Inzidenz“ wahrscheinlich zu suchen ist. Aufgrund der schwankenden Angaben und dem großen Anteil an Hämophilie A, wird bei dieser Festlegung nicht zwischen Hämophilie A und Hämophilie B differenziert.

Mit einer Annahme von 1 Fall pro 10.000 bis 5.000 männlichen Geburten ist in Deutschland mit ca. 50 Neuerkrankungen pro Jahr zu rechnen (s. u.).

Tabelle 3-9: Männliche Geburten (nach [49])

Jahr	2009	2010	2011	2012
Anzahl	341.249	347.237	339.899	345.629

Entsprechend Tabelle 3-9 sind in den Jahren 2009 bis 2012 im Durchschnitt 343.504 männliche Kinder pro Jahr auf die Welt gekommen. Bei einer Inzidenz von 1 pro 5.000 Geburten entspricht dies 68 Neuerkrankungen pro Jahr, bei einer angenommenen Inzidenz von 1:10.000 sind es 34 Neuerkrankungen pro Jahr.

Diese Daten ergeben gerundet eine Spanne von 30 bis 70 Neuerkrankungen, was im Mittel 50 Neuerkrankungen pro Jahr entspricht.

Da die Inzidenz nicht zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation herangezogen wird, wird an dieser Stelle nicht nach Schweregraden differenziert. Aus den gleichen Gründen wird auf Unsicherheiten und abweichende Angaben nicht weiter eingegangen.

Insgesamt wird die wahre Inzidenz unter Berücksichtigung aller Schweregrade eher im oberen Bereich der angegebenen Spanne liegen. Indizien dafür sind die Ergebnisse von Lövdahl et al. [50] (s. 3.2.3.2.1.1), der Bezug zum Deutschen Hämophileregister (s. 3.2.3.2.1.2) und die Tatsache, dass man bei einer Lebenserwartung von 70 Jahren und einer jährlichen Inzidenz

¹¹ 85 % ist hier ein mittlerer Wert, der mit den Angaben mehrerer Literaturstellen übereinstimmt und mit allen gefunden Angaben in Einklang gebracht werden kann. So gibt die WFH den Anteil der Hämophilie A mit 80 – 85 % an, Israels et al. mit 85 – 90 %. Andere Angaben liegen näherungsweise bei 85 % (DHR-Daten von 2010 ergeben 84,6 %, Angaben im Orphanet (1:6.000 vs. 1:30.000) ergeben 83,3 %, Angaben von Mannucci&Tuddenham (1:5.000 vs. 1:30.000) ergeben 85,7 %). Eine gesonderte Recherche nach dem Anteil der Hämophilie-B-Patienten an allen Hämophilen ist nicht erfolgt.

von 50 von der Größenordnung 3.500 Patienten in Deutschland erwarten würde, die wirkliche Zahl aber wahrscheinlich höher liegt (s. 3.2.3.3). Es ist gut nachzuvollziehen, dass die Zahl der Hämophilie-A-Patienten eher unterschätzt wird, da es Patienten mit milden Verlaufsformen gibt, die bei vielen Auswertungen nicht miterfasst, bzw. nicht gemeldet sind. Bei der Bestimmung der Größe der Zielpopulation unter 3.2.4 wird diese Unsicherheit nicht ins Gewicht fallen, da dort nur die substitutionspflichtigen Patienten berücksichtigt werden. Für diese Patienten gibt es belastbarere Daten, da diese im DHR und im MorbiRSA abgebildet werden.

Tabelle 3-10: Inzidenz der Hämophilie A

Inzidenz	1:5.000 bis 1:10.000 der männlichen Neugeborenen, dies entspricht ca. 50 (30–70) Neuerkrankungen im Jahr.
-----------------	---

3.2.3.2.1 Weitere Ausführungen zur Konsistenz und Verifizierung der Quellen

3.2.3.2.1.1 Recherchen anderer Hersteller (NovoNordisk)

NovoNordisk hat im Rahmen der Nutzenbewertung des Produktes NovoEight[®] (Turoctocog alfa) eine systematische Literaturrecherche zu dem Thema durchgeführt [51]. Im Rahmen dieser Recherche hat NovoNordisk zwei systematische Studien zur Inzidenz identifiziert und bewertet, die in Schweden [50] und Taiwan [52] durchgeführt wurden.

Die schwedische Studie von Lövdahl et al. [50] gibt die durchschnittliche 3-Jahres-Inzidenz mit 21 bis 36 pro 100.000 an. Dies entspricht Werten zwischen 1:4761 und 1:2778. Für die Berechnung der standardisierten Inzidenz beziehen sich die Autoren auf die Anzahl männlicher Neugeborener (ab 1968) und der männlichen Gesamtbevölkerung (ab 1969). Die Angabe bezieht sich auf Hämophilie-Patienten insgesamt, so dass bei einer Annahme von einem Anteil der Hämophilie-B-Patienten von 15 % für die Hämophilie A eine Inzidenz von 1:3.268 bis 1:5.601 erhalten würde. Diese Ergebnisse sind leicht höher als die üblicherweise gemachten Angaben, bzw. befinden sich am oberen Ende der Spanne.

Die Studie aus Taiwan von Tu et al. [52] gibt die Inzidenz von Hämophilie A mit 1:10.752 männlichen Neugeborenen an. Damit wäre die Erkrankung noch seltener als generell angenommen. In der Auswertung wird die Anzahl der männlichen Neugeborenen mit Hämophilie A pro Jahr auf die Gesamtzahl der männlichen Neugeborenen in dem gleichen Jahr bezogen. Da nicht davon auszugehen ist, dass alle Hämophilie-Patienten (besonders die mildereren Formen) zum Zeitpunkt der Geburt oder im ersten Lebensjahr diagnostiziert werden, ist diese Zahl eher unterschätzt.

3.2.3.2.1.2 Bezug zum Deutschen Hämophilieregister (DHR)

Im DHR sind über die Jahre 2008 bis 2012 im Schnitt 1072 Kinder- und Jugendliche pro Jahr registriert gewesen. Wenn man die folgenden Annahmen trifft, lässt sich die Inzidenz der Erkrankung in Deutschland aus diesen Daten schätzen:

- Annahme 1: Obwohl die Patientenzahlen im DHR eher unterschätzt sind (s. u.), sind die Daten für Kinder und Jugendliche relativ vollständig, da diese eher gemeldet werden als erwachsene Patienten.
- Annahme 2: Bei der sehr guten modernen Versorgung der Hämophilie-Patienten, wird davon ausgegangen, dass der Anteil an Patienten, die im Alter von 0–17 Jahre versterben, vernachlässigbar ist. Diese Annahme wird gestützt durch eine aktuelle Auswertung aus Deutschland [11], die auch eine Auswertung zum Sterbealter von Hämophiliepatienten enthält. Dieser Auswertung ist zu entnehmen, dass für Hämophilie-A-Patienten in Deutschland in den Jahren 2000–2012 in einem Alter von unter 20 Jahre keine nennenswerten Anzahlen an Todesfällen zu verzeichnen waren.

Tabelle 3-11: Kinder und Jugendliche im DHR (s. www. pei.de)

Jahr	2008	2009	2010 ¹²	2011 ¹³	2012
Anzahl	997	1.065	1.071	1.127	1.102

Sind die Annahmen 1 und 2 zutreffend, so umfasst die Anzahl der im DHR registrierten Kinder und Jugendlichen annähernd 18 vollständige Jahrgänge an Hämophilie-A-Patienten. Eine Anzahl von 1072 Kinder- und Jugendlichen (Durchschnittswert der Jahre 2008 bis 2012¹⁴) würde entsprechend eine jährliche Neuerkrankungsrate von 60 ergeben (1072/18). Auch dieser Wert ist mit großer Unsicherheit behaftet, stimmt jedoch gut mit der geschätzten Inzidenz von 1:5.000 bis 1:10.000 männlichen Neugeborenen (30 bis 70 Neuerkrankte pro Jahr) überein (s. 3.2.3.1).

3.2.3.3 Prävalenz

Quellen für die Prävalenz (Punktprävalenz) der Hämophilie A sind:

- Angaben im Orphanet, die auf einer systematischen Literaturrecherche beruhen (Prävalenz der Hämophilie A)

¹² Die Daten der Jahre 2010 und 2011 weichen leicht von den Angaben in der Publikation von Hesse et al. ab (Daten von 2008 bis 2011). In dieser Publikation sind für das Jahr 2010 1.065 Kinder und Jugendliche gemeldet. Anscheinend war zum Zeitpunkt der Verfassung der Publikation (eingereicht im März 2013) die Datenmeldung noch nicht vollständig.

¹³ Die Daten der Jahre 2010 und 2011 weichen leicht von den Angaben in der Publikation von Hesse et al. ab (Daten von 2008-2011). In dieser Publikation sind für das Jahr 2011 896 Kinder und Jugendliche gemeldet. Anscheinend war zum Zeitpunkt der Verfassung der Publikation (eingereicht im März 2013) die Datenmeldung noch nicht vollständig.

¹⁴ Auf der Internetseite des PEI sind derzeit (Stand der Überprüfung 11.08.2014) nur 444 Kinder und Jugendliche für das Jahr 2013 gemeldet. Es ist (auch im Anbetracht der Differenzen zwischen den aktuellen Daten für 2010 und 2011, s. vorherige Fußnoten) anzunehmen, dass diese Meldung noch nicht vollständig ist. Deswegen werden die Zahlen für das Jahr 2013 in die vorliegende Betrachtung nicht einbezogen.

- Angaben des Deutschen Hämophileregisters (DHR)
- Daten des Morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (MorbiRSA)

Ergänzend werden die Ergebnisse mit Angaben in bereits zitierten Quellen abgeglichen.

3.2.3.3.1 Gesamtprävalenz

3.2.3.3.1.1 Orphanet

Die Prävalenz von Hämophilie A ist im Orphanet mit 7 pro 100.000 angegeben oder mit 1 von 6.000 männlichen Personen. Die Prävalenzangabe, die über das Orphanet erhalten werden kann, ist das Ergebnis einer Recherche zu der Prävalenz seltener Erkrankungen: Die Suchstrategie ist angegeben (Orphanet-Bericht über die Prävalenz seltener Erkrankungen), die Primärquellen, die zu dem Ergebnis führen, jedoch nicht [53].

3.2.3.3.1.1.1 Suchstrategie im Orphanet-Bericht

Es wurde auf verschiedene Internetseiten zurückgegriffen: Orphanet, e-medicine, GeneClinics, EMA, OMIM. Außerdem wurden Registerdaten, medizinische Fachbücher, graue Literatur und Berichte von Fachexperten als Informationsquellen herangezogen.¹⁵

Darüber hinaus wurde in Medline mit der folgenden Suchstrategie gesucht

«Disease names» AND Epidemiology [MeSH:NoExp] OR Incidence [Title/abstract] OR Prevalence [Title/abstract] OR Epidemiology [Title/abstract]

Eine explizite Darstellung, welche Suchbegriffe für “Hämophilie A” verwendet wurden, findet sich in dem Bericht nicht.

3.2.3.3.1.1.2 Limitationen des Orphanet-Berichtes

Im Rahmen der Studie ist die Validität der Quellen nicht geprüft worden, die genauen Suchbegriffe für Hämophilie A sind nicht angegeben.

Weitere Limitationen des Berichtes sind nach eigenen Angaben.

- Die exakte Prävalenz ist auf Basis der vorhandenen Quellen schwer zu schätzen.
- Es gibt einen niedrigen Grad der Konsistenz zwischen den einzelnen Studien.
- Oft werden die Begriffe Inzidenz und Prävalenz verwechselt.

Die Schätzung ist damit mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Trotz dieser Unsicherheiten gibt es derzeit keine Möglichkeit, die „wahre“ Prävalenz der Hämophilie A besser zu

¹⁵ Die angegebenen Internetseiten wurden im Rahmen der Dossiererstellung auf Angaben zur Prävalenz geprüft.

bestimmen und das Orphanet ist eine von der europäischen Kommission unterstützte Institution und eine offizielle Quelle.

3.2.3.3.1.3 Ergebnisse des Orphanet-Berichtes

Die Prävalenz von Hämophilie A ist im Orphanet mit 7 pro 100.000 angegeben (Angabe im Orphanet-Bericht zur Prävalenz seltener Erkrankungen) oder mit 1 von 6.000 männlichen Personen (Angabe bei dem Orphanet-Eintrag der Erkrankung). Die Angabe von 1 von 6.000 männlichen Personen entspricht umgerechnet einer Prävalenz von 16,7 pro 100.000 männlichen Personen oder ca. 8,3¹⁶ pro 100.000 in der Gesamtbevölkerung.

Übertragen auf den deutschen Versorgungskontext entspricht die Angabe 5.636 Personen (7 pro 100.000 auf die Gesamtbevölkerung bezogen (s. Tabelle 3-12)) oder 6.566 Personen (1:6000 auf die männliche Bevölkerung bezogen (s. Tabelle 3-12)).

Tabelle 3-12: Bevölkerung 2013 (auf Grundlage des Zensus 2011 [54])

Kategorie	Bevölkerung insgesamt	männlich	weiblich
Anzahl (in 1000)	80.511,3	39.397,2	41.114,1

Aufgrund der Unsicherheiten wird zusätzlich zu der Spanne von 5.636 bis 6.566 eine Unsicherheit von $\pm 10\%$ angenommen und auf die nächsten 100 ab- bzw. aufgerundet¹⁷. So ergibt sich aus den Angaben des Orphanet zusammen mit den aktuellen Bevölkerungszahlen von Deutschland eine Spanne von 5.000–7.300 Hämophilie A-Patienten in Deutschland (s. Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Gesamtprävalenz (Spanne)

Wert	-10 %	+10 %	Spanne
5.636	5.072	6.200	5.000–7.300
6.566	5.909	7.223	

3.2.3.3.1.2 Andere Literatur-Quellen, Recherchen anderer Hersteller, MorbiRSA

Stonebraker et al. geben die Prävalenz für Deutschland mit 10,4 pro 100.000 männliche Personen an [55]. Die Autoren sammelten Daten der World Federation of Hemophilia (WFH) und Angaben aus der Literatur, um die Prävalenz von 106 Ländern zu vergleichen. Die Angabe von 10,4 pro 100.000 männlichen Personen ist etwas niedriger als die vom Orphanet angegebene Schätzung. Die Daten des Surveys der WFH basieren auf Berichten der einzelnen Länder, es handelt sich nicht um das Ergebnis einer sauber durchgeführten epidemiologischen

¹⁶ Vereinfachte Annahme: 50 % der Bevölkerung sind männlichen und 50 % der Bevölkerung sind weiblichen Geschlechts.

¹⁷ Um die Unsicherheiten adäquat zu berücksichtigen wird bei der unteren Grenze der Spanne abgerundet und bei der oberen Grenze aufgerundet.

Studie [56]. Darüber hinaus sind die Werte zur Gesamtprävalenz der Hämophilie A in der Regel eher unterschätzt als überschätzt, weil Patienten mit milden Formen der Hämophilie teilweise erst sehr spät diagnostiziert werden oder nicht gemeldet sind, wenn sie keine Faktor-VIII-Substitutionstherapie erhalten. Aus diesen Gründen wird der im Orphanet angegebene, leicht höhere Wert als der realistischere angesehen.

Die Angaben im Orphanet stimmen mit anderen Angaben in der Literatur, die die Prävalenz für Hämophilie A&B mit 1 pro 5.000 bis 1 pro 10.000 männlichen Personen angeben, gut überein (u. a. [1, 4]).

NovoNordisk hat im Rahmen der Nutzenbewertung des Produktes NovoEight® (Turoctocog alfa) auch für die Bestimmung der Prävalenz der Hämophilie A eine systematische Literaturrecherche durchgeführt [51]. NovoNordisk identifiziert als relevante Quellen Publikationen aus dem Deutschen Hämophilieregister (DHR). Internationale Quellen stuft NovoNordisk als nicht relevant ein, da die Angaben zur Prävalenz länderspezifisch sehr unterschiedlich sind. Octapharma teilt diese Einschätzung.

Die Gründe für die länderspezifischen Unterschiede liegen nicht nur in den individuellen Erhebungen, die sich qualitativ unterscheiden, sondern gehen darüber hinaus. Diese Gründe sind von der WFH in ihrem Jahresbericht 2012 [56] nachvollziehbar dargestellt:

- Länder mit geringer Bevölkerungsgröße können scheinbar zu viele identifizierte Patienten haben. Wenn der Nenner (Gesamtbevölkerung) klein ist, haben wenige zusätzlich identifizierte Patienten einen vergleichsweise großen Einfluss auf das Ergebnis, auch wenn es sich nur um einzelne Patienten handelt.
- Die Art des Gesundheitssystems und die Versorgung der Patienten kann die Datenqualität beeinflussen. Ein Land mit einer universellen Gesundheitsversorgung wird wahrscheinlich mehr Hämophilie-Patienten identifizieren, auch wenn sie nicht behandlungsbedürftig sind, als ein Land mit einem anderen Gesundheitssystem.
- Definitionen der Erkrankung können länderspezifisch variieren. So kann es sein, dass die milde Hämophilie nicht einheitlich definiert ist. Es ist möglich, dass einige Länder auch heterozygot betroffene Patientinnen melden, andere Länder jedoch nur solche, die auch Blutungssymptome aufweisen.
- Manche Länder berichten diejenigen Patienten, die behandelt werden, wohingegen andere Länder darüber hinaus auch andere Methoden wie z. B. ein auf Labortests basierendes Screening anwenden oder Familienangehörige betroffener Patienten einer genaueren Untersuchung unterziehen.
- Die Art der Datenerhebung, sowie die Aktualität und die Qualität der Register variiert. Die Pflege guter Register ist kosten- und zeitintensiv. Es ist möglich, dass in einigen Registern Patienten doppelt eingetragen oder bereits verstorben sind.

- Es ist möglich, dass die Sterberate aufgrund von HIV- und Hepatitis-C-Infektionen nicht in allen Ländern der Welt gleich ist. Es kann sein, dass die Infektionsrate in den Ländern unterschiedlich ist oder manche Länder bessere Behandlungsoptionen hatten und haben als andere Länder.
- In manchen Ländern werden die Daten möglicherweise nicht für das ganze Land, sondern nur für bestimmte Behandlungszentren oder große Städte berichtet.

Das DHR ist für Deutschland eine gute Quelle und wird auch im vorliegenden Dossier für Prävalenzschätzungen herangezogen. Die Daten des DHR sind in Bezug auf die Gesamtprävalenz jedoch mit großer Sicherheit unterschätzt. Das DHR bildet eine wesentliche Datengrundlage für die Bestimmung der Anzahl substitutionspflichtiger Hämophilie-A-Patienten (s. 3.2.3.3.2), ist für die Bestimmung der Gesamtprävalenz jedoch nicht geeignet (s. 3.2.3.3.2).

Durch die Einführung des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (MorbiRSA) in der GKV im Jahr 2009 ist es möglich, die Prävalenz einer Erkrankung, die im Risikostrukturausgleich gesondert in einer sogenannten hierarchisierten Morbiditätsgruppe (HMG) berücksichtigt wird, abzuschätzen.

Die Hämophilie A ist zwar eine Erkrankung, die im MorbiRSA erfasst wird, jedoch nicht in einer gesonderten HMG (s. Tabelle 3-14). Patienten mit Hämophilie A sind in den hierarchisierten Morbiditätsgruppen HMG035, HMG043 und HMG046 berücksichtigt. In der HMG046 sind nur Frauen ohne Dauermedikation erfasst, eine vermutlich kleine Patientengruppe, die im Folgenden nicht weiter berücksichtigt wird.

Unter der Annahme, dass für eine Einschätzung der Prävalenz die Anteile der Patienten mit Hämorrhagischer Diathese durch Vermehrung von Antikörpern gegen Faktor VIII und Patienten mit von-Willebrand-Jürgens-Syndrom in der HMG035 vernachlässigbar sind¹⁸ und die Hämophilie A ca. 85 %¹⁹ der Hämophilie-Erkrankten entspricht, ergeben die Daten aus dem MorbiRSA unter Berücksichtigung der Grundlagenbescheide I–III des Jahre 2014 eine Gesamtzahl von 7.357 Hämophilie-A-Patienten in Deutschland [57-59]. Dieser Wert befindet sich leicht über dem oberen Ende der angegebenen Spanne von 5.000 bis 7.300 Patienten ist jedoch überschätzt, da noch andere Krankheiten als Hämophilie A enthalten sind. Damit stützen die Angaben des MorbiRSA die auf den Prävalenzangaben des Orphanet beruhenden Schätzungen.

¹⁸ Eine Annahme, die zur Einschätzung der Daten getroffen wird, die jedoch wahrscheinlich so nicht angenommen werden kann, so dass die daraus abgeleiteten Patientenzahlen überschätzt sind.

¹⁹ 85 % ist hier ein mittlerer Wert, der mit den Angaben mehrerer Literaturstellen übereinstimmt und mit allen gefunden Angaben in Einklang gebracht werden kann. So gibt die WFH den Anteil der Hämophilie A mit 80 – 85 % an, Israels et al. mit 85 – 90 %. Andere Angaben liegen näherungsweise bei 85 % (DHR-Daten von 2010 ergeben 84,6 %, Angaben im Orphanet (1:6.000 vs. 1:30.000) ergeben 83,3 %, Angaben von Mannucci&Tuddenham (1:5.000 vs. 1:30.000) ergeben 85,7 %). Eine gesonderte Recherche nach dem Anteil der Hämophilie-B-Patienten an allen Hämophilen ist nicht erfolgt.

Tabelle 3-14: Hämophilie A im MorbiRSA (Grundlagenbescheid II/2014) [57-59]

Hierarchisierte Morbiditätsgruppe (HMG)	Eingeschlossene Erkrankungen	Anzahl Köpfe I/2014	Anzahl Köpfe II/2014	Anzahl Köpfe III/2014	Anzahl Köpfe Durchschnitt 2014 (Berücksichtigung von Grundlagenbescheiden I–III)
HMG035: Hämophilie und Willebrand-Jürgens-Syndrom mit Dauermedikation	<ul style="list-style-type: none"> • Hereditärer Faktor-VIII-Mangel • Hereditärer Faktor-IX-Mangel • Hämorrhagische Diathese durch Vermehrung von Antikörpern gegen Faktor VIII • Willebrand-Jürgens Syndrom 	2.778	2.751	2.886	2.805
HMG043: Hämophilie ohne Dauermedikation (Männer)	<ul style="list-style-type: none"> • Hereditärer Faktor-VIII-Mangel • Hereditärer Faktor-IX-Mangel 	5.745	5.672	6.132	5.850
HMG046: Hämophilie ohne Dauermedikation (Frauen), Purpura und sonstige Gerinnungsstörungen	<ul style="list-style-type: none"> • Sehr viele Erkrankungen der DxG232 (Purpura und sonstige Gerinnungsstörungen) • Anteil der Hämophilie A wahrscheinlich vernachlässigbar (nur Frauen ohne Dauermedikation) 	525.883	514.763	558.089	532.912

3.2.3.3.1.3 Fazit Gesamtprävalenz

Die Gesamtprävalenz wird unter Berücksichtigung der vorliegenden Daten und den damit verknüpften Unsicherheiten basierend auf den Angaben im Orphanet mit 5.000 bis 7.300 Patienten angegeben.

3.2.3.3.2 Prävalenz substitutionspflichtiger Hämophilie-A-Patienten

Für die Behandlung mit Simoctocog alfa spielt die Gesamtprävalenz der Hämophilie A nur eine untergeordnete Rolle. Bei Patienten mit milder Hämophilie A oder leichten Formen der moderaten Hämophilie A wird keine standardmäßige Prophylaxe durchgeführt. Bei den Patienten, bei denen eine prophylaktische Behandlung mit Faktor-VIII-Präparaten nicht indiziert ist, ist auch die dauerhafte Therapie mit Simoctocog alfa nicht angezeigt (s. 3.2.1.5). Deswegen wird im Rahmen der Bestimmung der Zielpopulation zwischen Hämophilie-A-Patienten allgemein und substitutionspflichtigen Hämophilie-A-Patienten differenziert. Substitutionspflichtige Hämophilie-A-Patienten definieren die Zielpopulation der Behandlung

mit Simoctocog alfa und setzen sich zusammen aus Patienten, die eine Prophylaxe erhalten (in der Regel Patienten mit schwerer Hämophilie A) und Patienten, die bei Bedarf therapiert werden (Patienten jedes Schweregrades, die bei Operationen oder dem Auftreten von Blutungen therapiert werden, und Hämophilie-A-Patienten mit Inhibitor, die eine ITI (Immune Tolerance Induction, Erzeugung einer Immuntoleranz) erhalten).

Nach § 21 (Koordiniertes Meldewesen) des Gesetzes zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz-TFG) haben die „Träger der Spendeinrichtungen, die pharmazeutischen Unternehmer und die Einrichtungen der Krankenversorgung [...] jährlich die Zahlen zu dem Umfang der Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen, der Herstellung, des Imports und Exports und des Verbrauchs von Blutprodukten und Plasmaproteinen im Sinne von § 14 Abs.1 sowie die Anzahl der behandlungsbedürftigen Personen mit angeborenen Hämostasestörungen der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden.“ [46]. Die zuständige Bundesoberbehörde ist in diesem Fall das Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Plasmaproteine im Sinne von § 14 Abs. 1 sind auch gentechnisch hergestellte Plasmaproteine zur Behandlung von Hämostasestörungen. Die Meldungen nach § 21 TFG gehen in das DHR ein, womit die dort erfassten Patienten den Anteil der substitutionspflichtigen Hämophilie-A-Patienten und damit die Zielpopulation gut widerspiegeln²⁰.

3.2.3.3.2.1 DHR

Das DHR ist ein Online-Register, das verschiedene Aufgaben erfüllt [60]:

- Es dient zur Sammlung therapierrelevanter, pseudonymisierter Daten, die für wissenschaftliche Auswertungen zur Verfügung stehen.
- Es erfolgt die nach § 21 TFG vorgeschriebene Meldung der behandlungsbedürftigen Personen sowie deren Verbrauch an Gerinnungsfaktoren.

Nach Angaben des Orphanet kommt die Hämophilie A ca. 5-6 mal so häufig vor wie die Hämophilie B, die dementsprechend ca. 1 von 30.000 Männern betrifft [53]. Das Verhältnis entspricht näherungsweise dem Verhältnis der Erkrankungen im DHR (s. Tabelle 3-15).

Die absoluten Patientenzahlen im DHR sind als Angabe für die Gesamtprävalenz der Hämophilie A in Deutschland zu niedrig, sie liegen mit ca. 3.000 – 4.000 Hämophilie-A-Patienten deutlich unter den 5.000–7.300 Patienten, die nach den Angaben des Orphanet für Deutschland zu erwarten gewesen wären. Dieser große Unterschied kann darauf zurückzuführen sein, dass neben einer unvollständigen Meldung durch die Zentren (2007 – 2011 haben zwischen 84 % und 92 % der Hämophiliezentren gemeldet [60]) Patienten mit milder Hämophilie, die nicht substitutionsbedürftig sind, nicht gemeldet werden. Hinweise

²⁰ Zusätzlich zu den Patienten werden von den Herstellern auch die Verkäufe an Faktor-VIII-Konzentraten gemeldet, die sehr gut den Gesamtverbrauch an Faktor-VIII-Konzentrat in Deutschland (rekombinant und plasmatisch) abbilden.

darauf, dass die Angaben tatsächlich unterschätzt sind, ergeben sich aus folgenden Beobachtungen:

- In den Registern der Schweiz und von Österreich sind im Verhältnis mehr Patienten mit milder Hämophilie gemeldet als in Deutschland [60].
- 2010 haben 108 Zentren 3.375 Hämophilie-A-Patienten an das DHR gemeldet, im gleichen Jahr haben 47 Zentren (also weniger Zentren) insgesamt 3.845 Hämophilie-A-Patienten (mehr Patienten) an die Todesfallstatistik gemeldet. Dies ist ein weiterer Aspekt, der deutlich macht, dass das DHR keine vollständige Erfassung der Gesamtzahl der Hämophilie-A-Patienten darstellt [60].

Diese Daten werden so interpretiert, dass im DHR die Patienten gemeldet wurden, die mit Faktorkonzentraten behandelt wurden, also die substitutions- und auch meldepflichtig sind, und nicht **alle** Patienten eines Zentrums [60]. Dies führt weiter zu der Einschätzung, dass Patienten mit schwerer Hämophilie A relativ vollständig erfasst, die leichteren Fälle aber eher unterschätzt sind.

Tabelle 3-15: Gemeldete Hämophilie-Patienten im DHR 2008-2013

Jahr	2008	2009	2010 ²¹	2011 ²²	2012	2013 ²³
Hämophilie A	2.995	3.156	3.400	3.483	3.351	1.340
Hämophilie B	537	567	620	612	616	280

Das DHR ist damit keine gute Quelle für die Gesamtprävalenz der Hämophilie A oder eine Schätzung der Verteilung der Schweregrade, aber es ist eine gute Quelle für die Anzahl der substitutionspflichtigen Hämophilie-A-Patienten.

NovoNordisk hat im Dossier für die frühe Nutzenbewertung von Turoctocog alfa [51] die Daten von 2010 verwendet (höchster Wert als Indikator für eine möglichst vollständige Meldung). In der Publikation von Hesse et al. [60] wird für 2010 angegeben, dass 108 von

²¹ Die Daten der Jahre 2010 und 2011 weichen leicht von den Angaben in der Publikation von Hesse et al. ab (Daten von 2008 bis 2011). In dieser Publikation sind für das Jahr 2010 3.375 Hämophilie-A- und 614 Hämophilie-B-Patienten gemeldet. Anscheinend war zum Zeitpunkt der Verfassung der Publikation (eingereicht im März 2013) die Datenmeldung noch nicht vollständig.

²² Die Daten der Jahre 2010 und 2011 weichen leicht von den Angaben in der Publikation von Hesse et al. ab (Daten von 2008-2011). In dieser Publikation sind für das Jahr 2011 2.665 Hämophilie-A- und 472 Hämophilie-B-Patienten gemeldet. Anscheinend war zum Zeitpunkt der Verfassung der Publikation (eingereicht im März 2013) die Datenmeldung noch nicht vollständig.

²³ Auf der Internetseite des PEI sind derzeit (Stand: 11.08.2014) für das Jahr 2013 sehr viel weniger Hämophilie-A- und Hämophilie-B-Patienten gemeldet als in den Jahren davor. Es ist (auch im Anbetracht der Differenzen zwischen den aktuellen Daten für 2010 und 2011, s. vorherige Fußnoten) anzunehmen, dass diese Meldung noch nicht vollständig ist. Deswegen werden die Zahlen für das Jahr 2013 in die vorliegende Betrachtung nicht einbezogen. Ein Update auf der Internetseite des PEI (Datenstand 08.10.2014) zeigt, dass die Patientenzahlen für 2013 noch steigen (insgesamt 2.584 Patienten gemeldet) [61], ein den Vorjahren entsprechendes Niveau ist jedoch noch nicht erreicht.

118 Zentren in das Register gemeldet haben. Unter Vernachlässigung der unterschiedlichen Größe der Zentren entspricht dies einem Anteil von 92 %.

Da zum aktuellen Stand der Daten des DHR in den Jahren 2011 und 2012 höhere Patientenzahlen gemeldet wurden als 2010, lässt sich mit der gleichen Begründung eine Zugrundelegung allein der Daten von 2010 nicht mehr rechtfertigen²⁴. Die Daten von 2013 werden jedoch ausgeschlossen, da davon ausgegangen wird, dass die Meldung für 2013 noch nicht vollständig ist. Über die Jahre 2008–2012 hinweg sind im Mittel 3.277 Patienten im DHR gemeldet. Entspricht der Anteil der meldenden Zentren gleichbleibend dem für 2010 bekannten Wert von 92 %, so ergibt dies 3.562 Patienten.

Tabelle 3-16: Größe der Zielpopulation

Aus dem DHR berechnete Größe der Zielpopulation	± 10 %	Gerundet auf die nächsten 1.000
3.562	3.206 – 3.918	3.000 – 4.000

Nach Berücksichtigung einer angemessenen Unsicherheitspanne von 10 % und Rundung auf die nächsten 500 wird die Zielpopulation mit 3.000 – 4.000 Patienten festgelegt.

3.2.3.3.2 MorbiRSA

Hämophilie A ist eine Erkrankung, die im MorbiRSA erfasst wird. Im MorbiRSA sind in den HMG035 und HMG43 mehrere Krankheitsbilder erfasst. Die Aufteilung in die beiden Morbiditätsgruppen erfolgt entsprechend der Verwendung von Dauermedikation, eine Aufteilung nach substituionspflichtigen und nicht-substituionspflichtigen Patienten kann anhand dieser Daten nicht vorgenommen werden. In dem Entwurf zu den Festlegungen für das Ausgleichsjahr 2014 hatte das BVA [62] ursprünglich eine eigene Gruppe HMG036 „Hämophilie mit Bedarfsmedikation (Männer)“ aufgenommen, die theoretisch die Patienten mit Dauermedikation um die substituionspflichtigen Hämophilie-Patienten ohne Dauermedikation ergänzen würde. In der endgültigen Festlegung war diese Gruppe nicht mehr enthalten, weil Unsicherheit bestand, ob durch diese Festlegung die Versorgungsrealität adäquat abgebildet werden kann.

Entsprechend sind auch die Daten aus dem Entwurf mit Unsicherheit behaftet, sie stimmen jedoch mit den Daten des DHR sehr gut überein: In den Erläuterungen zu dem oben genannten Entwurf [62] sind die Gruppe „Hämophilie und Willebrand-Jürgens-Syndrom mit Dauermedikation“ mit 1.948 Patienten angegeben und die Gruppe „Hämophilie mit Bedarfsmedikation (Männer)“ mit 1.189 Patienten. Zusammen ergeben dies 3.137 Patienten. Dies kommt dem in Tabelle 3-16 angegebenen Bereich, der aus dem DHR erhalten wurde, sehr nahe. Im MorbiRSA sind nur Patienten der GKV erfasst, so dass eine Einschränkung der

²⁴ Zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers von Turoctocog alfa waren die Daten für 2011 noch unvollständig, nach Angaben im Dossier waren zu der Zeit erst 3.062 Hämophilie-A-Patienten gemeldet.

erhaltenen Patientenzahl auf Patienten in der GKV nicht mehr erfolgen muss. Nach Einschränkung auf Patienten in der GKV wird für die Zielpopulation (basierend auf den DHR-Daten) eine Spanne von 3.000-3.500 Patienten erhalten (s. Tabelle 3-20), eine Spanne, die die Anzahl von 3.137 Patienten aus dem MorbiRSA abdeckt.

Tabelle 3-17: Hämophilie A im MorbiRSA

Hierarchisierte Morbiditätsgruppe (HMG)	Eingeschlossene Erkrankungen	Anzahl Köpfe
Grundlagenbescheid I-III/2014 [57-59]		
HMG035: Hämophilie und Willebrand-Jürgens-Syndrom mit Dauermedikation	Hereditärer Faktor-VIII-Mangel Hereditärer Faktor-IX-Mangel Hämorrhagische Diathese durch Vermehrung von Antikörpern gegen Faktor VIII Willebrand-Jürgens Syndrom	2.805
HMG043: Hämophilie ohne Dauermedikation (Männer)	Hereditärer Faktor-VIII-Mangel Hereditärer Faktor-IX-Mangel	5.850
HMG046: Hämophilie ohne Dauermedikation (Frauen), Purpura und sonstige Gerinnungsstörungen	Sehr viele Erkrankungen der DxG232 (Purpura und sonstige Gerinnungsstörungen) Anteil der Hämophilie A wahrscheinlich vernachlässigbar (nur Frauen ohne Dauermedikation)	532.912
Erläuterungen zu den Festlegungen 2014/Entwurf der Morbiditätsgruppen [62]		
HMG035: Hämophilie und Willebrand-Jürgens-Syndrom mit Dauermedikation	Ohne weitere Kommentierung. Es handelt sich nicht um die endgültigen Festlegungen.	1.948
HMG036: Hämophilie mit Bedarfsmedikation (Männer)		1.189

3.2.3.3.2.3 Aufteilung nach Schweregrad, Alter und Hemmkörperbildung

Im Folgenden ist die Aufteilung der Patientengruppen entsprechend Angaben des DHR zur weiteren Information angegeben. Verlässliche Angaben zu dem Verhältnis von Kindern und Erwachsenen oder auch der Schweregrade lassen sich aus diesen Angaben aufgrund der bereits ausgeführten Limitationen der Daten nicht ableiten.

Tabelle 3-18: Aufteilung nach Patientengruppen entsprechend Angaben des DHR (Stand: August 2014 [63])

Patientengruppe		2008	2009	2010	2011	2012	2013
Kinder und Jugendliche	ohne Hemmkörper	954	1.016	1.016	1.066	1.048	425
	leicht	172	177	185	225	219	84
	mittelschwer	150	143	144	141	131	47
	schwer	632	696	687	700	698	294
	mit Hemmkörper	43	49	55	61	54	19
	low responder	10	14	20	22	17	9
	high responder	33	35	35	39	37	10
Erwachsene	ohne Hemmkörper	1.944	2.032	2.275	2.300	2.202	857
	leicht	386	432	477	535	571	239
	mittelschwer	316	303	367	349	336	108
	schwer	1.242	1.297	1.431	1.416	1.295	510
	mit Hemmkörper	54	59	54	56	47	39
	low responder	16	19	17	20	13	32
	high responder	38	40	37	36	34	7
Summe	Kinder und Jugendliche	997	1.065	1.071	1.127	1.102	444
	Erwachsene	1.998	2.091	2.329	2.356	2.249	896
	Gesamt	2.995	3.156	3.400	3.483	3.351	1.340
% Patienten Hämophilie A (ohne Berücksichtigung der Patienten mit Hemmkörpern; Abweichungen von 100 % ergeben sich durch Rundungen)	leicht	19	20	20	23	24	25
	mittelschwer	16	15	16	15	14	12
	schwer	65	65	64	63	61	63

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

Die Daten des DHR zeigen, dass die gemeldeten Daten zwischen den einzelnen Jahren stark schwanken, dies wird mit aller Wahrscheinlichkeit nicht auf Änderungen in der Erkrankungshäufigkeit zurückzuführen sein, sondern auf Schwankungen im Meldeverhalten der Hämophiliezentren [60].

Hämophilie A ist eine hereditäre Erkrankung, d. h. eine Erhöhung der Inzidenz könnte sich in folgenden Fällen ergeben:

- Es kommt zu einer überproportional starken Fortpflanzung von Trägern des defekten Gens.

- Es kommt zu einer erhöhten Neumutationsrate des Gens.

Insgesamt ist jedoch nicht davon auszugehen, dass sich in den kommenden Jahren an der Inzidenz etwas ändert.

Bei gleichbleibender Inzidenz würde sich eine erhöhte Prävalenz aus einer niedrigeren Sterberate ergeben. Durch die gute Versorgung der Hämophilie-Patienten haben diese heutzutage eine nahezu normale Lebenserwartung von ca. 60 Jahren (s. 3.2.1.2.3). Patienten, die in den 1980er Jahren durch Faktorkonzentrate mit Hepatitis und HIV infiziert worden sind, hatten durch diese Krankheiten eine niedrigere Lebenserwartung. Die Inzidenz der HIV-assoziierten Todesfälle hat inzwischen ein konstant niedriges Niveau erreicht [11]. Durch die HIV-infizierten Patienten ist in den nächsten 5 Jahren keine Veränderung der Prävalenz zu erwarten.

Durch die immer besser werdende Versorgung der Patienten ist die Sterberate niedriger als die Neuerkrankungsrate (geschätzte Neuerkrankungsrate ca. 50 pro Jahr in Deutschland (s. 3.2.3.2), zwischen 1999 und 2012 sind nie mehr als 40 Patienten/Jahr gestorben), so dass die Prävalenz leicht ansteigt. Die Krankheit ist aber insgesamt so selten und die epidemiologischen Daten so unsicher, dass der leichte Anstieg der Prävalenz in der Unsicherheitsspanne mit abgedeckt ist. Ein möglicher Rückgang (oder eine Zunahme) in der Geburtenrate wurde ebenfalls nicht berücksichtigt. In den Jahren 2009 bis 2012 konnte kein eindeutiger Trend in der Anzahl der männlichen Geburten gesehen werden, so dass nicht davon auszugehen hat, dass dies im betrachteten Zeitraum von 5 Jahren einen wesentlichen Einfluss haben wird.

Tabelle 3-19: Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz (Jahresprävalenz) in den nächsten 5 Jahren

	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Inzidenz	30 – 70	30 – 70	30 – 70	30 – 70	30 – 70	30 – 70
Gesamtprävalenz der Hämophilie A	5.000 – 7.300	5.000 – 7.300	5.000 – 7.300	5.000 – 7.300	5.000 – 7.300	5.000 – 7.300
Prävalenz der substituionspflichtigen Hämophilie-A-Patienten	3.000 – 4.000	3.000 – 4.000	3.000 – 4.000	3.000 – 4.000	3.000 – 4.000	3.000 – 4.000

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-20: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Substitutionspflichtige Hämophilie A (Simoctocog alfa, Nuwiq®)	3.000 – 4.000	3.000 – 3.500

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Zielpopulation von 3.000 – 4.000 Patienten setzt sich aus allen substitutionspflichtigen Patienten zusammen (ohne Differenzierung nach Schweregrad und Prophylaxe/Bedarfsbehandlung). Die Größe der Zielpopulation bezieht sich auf Patienten, die im DHR erfasst sind, dieses differenziert nicht nach Patienten in der Gesamtbevölkerung und Patienten in der GKV. In Abschnitt 3.2.3.3 wurde die Größe der Zielpopulation mit 3.000 – 4.000 Patienten angegeben. Diese Spanne hat sowohl eine Unsicherheit von $\pm 10\%$ als auch eine Rundung auf die nächsten 500 beinhaltet. Nach Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) [64] machen die GKV-Versicherten 86,78 % der deutschen Bevölkerung aus. Berechnet man diesen Anteil von der berechneten Größe der Zielpopulation, so ändert sich die Gesamtspanne auf 3.000 – 3.500 (s. Tabelle 3-21).

Die Rundung auf die nächsten 500 erfolgt, um eine realistische Abschätzung zu gewährleisten, die der Forderung, dass auch Patienten, die bisher nicht behandelt wurden, berücksichtigt werden sollen, gerecht wird. In den letzten Jahren hat sich die Evidenz für den Nutzen einer früheren prophylaktischen Behandlung [65, 66] und einer prophylaktischen Behandlung auch bei erwachsenen Patienten [65] verdichtet und so könnte der Anteil der Patienten, die bisher nicht behandelt wurden, jetzt aber als „substitutionspflichtig“ eingestuft werden, von nicht zu vernachlässigender Größe sein. Eine Möglichkeit, die Größe dieser Patientenpopulation genau abzuschätzen, gibt es nicht. Diese zusätzliche Unsicherheit wird mit der entsprechenden Größe der Spanne berücksichtigt.

Tabelle 3-21: Größe der Zielpopulation

Aus dem DHR berechnete Größe der Zielpopulation	± 10 %	Gerundet auf die nächsten 500
3.562	3.206 – 3.918	3.000 – 4.000
Anteil der GKV-Population (86,78 %)		
3.091	2.782 – 3.400	3.000 – 3.500

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Substitutionspflichtige Hämophilie A (Simoctocog alfa, Nuwiq®)	Substitutionspflichtige Hämophilie A-Patienten	Nicht quantifizierbar (beträchtlich)	3.000–3.500

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Der Zusatznutzen von Simoctocog alfa in Bezug zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Octocog alfa basiert auf einer therapeutischen Äquivalenz. Diese Äquivalenz besteht für alle substituionspflichtigen Hämophilie-A-Patienten und wurde in klinischen Studien gezeigt für:

- Prophylaxe
- Bedarfsbehandlung
- Prophylaxe im Rahmen von chirurgischen Interventionen.

Es waren in den Studien nur Patienten mit schwerer Hämophilie A eingeschlossen (FVIII:C<1%). Ein Vorteil oder auch eine Gleichwertigkeit kann für Patienten, die keiner

Substitution mit Faktor-VIII-Konzentraten bedürfen, mit den vorliegenden Daten nicht gezeigt werden.

Aufbauend auf der Gleichwertigkeit in Bezug auf die Wirksamkeit hat Simoctocog alfa einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der sich aus der besseren Verträglichkeit und dem geringen immunogenen Potential ableitet. Dieser Vorteil gilt ausnahmslos für alle substitutionspflichtigen Hämophilie-A-Patienten. Entsprechend den Informationen, die zur Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung verfügbar sind (s Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4) hat diese Population eine Größe von 3.000–3.500 Patienten.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Die Beschreibung des Krankheitsbildes stützt sich auf medizinische Fachbücher und Leitlinien, die im Rahmen einer systematischen Recherche zur Vorbereitung auf das Beratungsgespräch mit dem G-BA identifiziert wurden [67]. Ergänzt wurden die Angaben durch einzelne Reviews, auf die in den vorhandenen Quellen verwiesen wurde. Eine systematische Recherche wurde nicht durchgeführt.

Angaben zur Epidemiologie stützen sich auf unterschiedliche Quellen:

- Die Angaben zur Epidemiologie beruhen maßgeblich auf Angaben von frei verfügbaren offiziellen Quellen (Orphanet, DHR, MorbiRSA)

Diese Angaben wurden wie folgt ergänzt:

- Angaben, die in den o. g. Leitlinien und allgemeinen Publikationen zum Krankheitsbild genannt wurden, wurden zitiert und auf Konsistenz geprüft
- Ergänzend wurde auf Angaben eines anderen Herstellers (NovoNordisk) referenziert (Nutzenbewertung zu Turoctocog alfa, NovoEight®).

Eine systematische Recherche wurde nicht durchgeführt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Hedner U., Ginsburg D., Lusher J. M., High K. A. (2000): Congenital Hemorrhagic Disorders: New Insights into the Pathophysiology and Treatment of Hemophilia. Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program:241-65.
2. Franchini M., Mannucci P. M. (2013): Hemophilia A in the third millennium. Blood reviews; 27(4):179-84.
3. World Federation of Hemophilia (WFH) (2012): Guidelines for the management of hemophilia. [Zugriff: 24.03.2014]. URL: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1472.pdf>.
4. Israels S., Schwetz N., Boyar R., McNicol A. (2006): Bleeding disorders: characterization, dental considerations and management. Journal of the Canadian Dental Association; 72(9):827.
5. Coppola A., Di Capua M., Di Minno M. N., Di Palo M., Marrone E., Ierano P., et al. (2010): Treatment of hemophilia: a review of current advances and ongoing issues. Journal of blood medicine; 1:183-95.
6. Pipe S. W., Valentino L. A. (2007): Optimizing outcomes for patients with severe haemophilia A. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia; 13 Suppl 4:1-16; quiz 3 p following
7. Hiller E. (2012): Hämorrhagische Diathesen. In: Possinger KR, A. C.: Facharzt Hämatologie Onkologie. München: Urban&Fischer; 991 - 5.
8. Ikkala E., Helske T., Myllyla G., Nevanlinna H. R., Pitkanen P., Rasi V. (1982): Changes in the life expectancy of patients with severe haemophilia A in Finland in 1930-79. British journal of haematology; 52(1):7-12.
9. Geisen U., Heinz J. (2010): 6.5.2 Faktor VIII-Mangel (Hämophilie A, Bluterkrankheit). In: Berger DP, Engelhardt R, Mertelsmann R: Das Rote Buch; Hämatologie und Internistische Onkologie. ecomed Medizin: 539-42.
10. Astermark J., Dolan G., Hilberg T., Jimenez-Yuste V., Laffan M., Lassila R., et al. (2014): Managing haemophilia for life: 4th haemophilia global summit. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia; 20 Suppl 5:1-20.
11. Schramm W., Rieger A. (2013): Morbidity and mortality of haemophilia patients in Germany. Survey results 2011/2012. Hamostaseologie; 33 Suppl 1:S5-9.
12. Statistisches Bundesamt Destatis (2014): Durchschnittliches Sterbealter. [Zugriff: 23.06.2014]. URL:

- <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Sterbefaell e/Tabellen/SterbealterDurchschnitt.html>.
13. Triemstra M., Rosendaal F. R., Smit C., Van der Ploeg H. M., Briet E. (1995): Mortality in patients with hemophilia. Changes in a Dutch population from 1986 to 1992 and 1973 to 1986. *Annals of internal medicine*; 123(11):823-7.
 14. Statistisches Bundesamt Destatis (2014): Todesursachen, Sterbefälle männlich 2012 nach den 10 häufigsten Todesursachen der ICD-10. [Zugriff: 23.06.2014]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursache n/Tabellen/SterbefaelleMaennlich.html>.
 15. Iorio A., Puccetti P., Makris M. (2012): Clotting factor concentrate switching and inhibitor development in hemophilia A. *Blood*; 120(4):720-7.
 16. Franchini M., Coppola A., Rocino A., Santagostino E., Tagliaferri A., Zanon E., et al. (2013): Systematic review of the role of FVIII concentrates in inhibitor development in previously untreated patients with severe hemophilia a: a 2013 update. *Seminars in thrombosis and hemostasis*; 39(7):752-66.
 17. Kröger K., Arruda V.R., High K. A. (2012): Gerinnungsstörungen. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrisons Innere Medizin* Band 1. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; Herausgeber: Dietel, M., Suttorp, N., Zeitz, M. ; 1046-9.
 18. Bundesärztekammer (BÄK) (2008): Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. [Zugriff: 26.03.2014]. URL: http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/Querschnittsleitlinie_Gesamtdokumen t-deutsch_07032011.pdf.
 19. European Medicines Agency (EMA) (2007): Report of Expert Meeting on Factor VIII Products and Inhibitor Development. [Zugriff: 27.06.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/11/WC500015 512.pdf.
 20. European Medicines Agency (EMA) (2011): Guideline on the warning on transmissible agents in summary of product characteristics (SmPCs) and package leaflets for plasma-derived medicinal products. [Zugriff: 30.05.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/1 2/WC500119001.pdf.
 21. Batlle J., Villar A., Liras A., Alonso C., Altisent C., Brito D., et al. (2008): Consensus opinion for the selection and use of therapeutic products for the treatment of haemophilia in Spain. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*; 19(5):333-40.
 22. European Medicines Agency (EMA) (2014): Concept paper on viral safety of plasma-derived medicinal products with respect to hepatitis E virus. [Zugriff: 30.05.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/0 5/WC500166018.pdf.
 23. Keeling D., Tait C., Makris M. (2008): Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*; 14(4):671-84.
 24. Iorio A., Halimeh S., Holzhauser S., Goldenberg N., Marchesini E., Marcucci M., et al. (2010): Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients

- treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*; 8(6):1256-65.
25. Xi M., Makris M., Marcucci M., Santagostino E., Mannucci P. M., Iorio A. (2013): Inhibitor development in previously treated hemophilia A patients: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*; 11(9):1655-62.
 26. Goudemand J., Rothschild C., Demiguel V., Vinciguerrat C., Lambert T., Chambost H., et al. (2006): Influence of the type of factor VIII concentrate on the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood*; 107(1):46-51.
 27. Orsini F., Rothschild C., Beurrier P., Faradji A., Goudemand J., Polack B. (2005): Immune tolerance induction with highly purified plasma-derived factor VIII containing von Willebrand factor in hemophilia A patients with high-responding inhibitors. *Haematologica*; 90(9):1288-90.
 28. Dasgupta S., Repesse Y., Bayry J., Navarrete A. M., Wootla B., Delignat S., et al. (2007): VWF protects FVIII from endocytosis by dendritic cells and subsequent presentation to immune effectors. *Blood*; 109(2):610-2.
 29. Collins P. W., Chalmers E., Hart D. P., Liesner R., Rangarajan S., Talks K., et al. (2013): Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). UK Haemophilia Centre Doctors Organization. *British journal of haematology*; 160(2):153-70.
 30. Gouw S. C., van der Bom J. G., Marijke van den Berg H. (2007): Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood*; 109(11):4648-54.
 31. Osooli M., Berntorp E. (2014): Inhibitors in haemophilia: what have we learned from registries? A systematic review. *Journal of internal medicine*;
 32. Wight J., Paisley S. (2003): The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*; 9(4):418-35.
 33. Fondazione Angelo Bianchi Bonomi (FABB) (2010): ClinicalTrials.gov Studieneintrag: Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers (SIPPET). [Zugriff: 01.07.2014]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01064284?term=sippet&rank=1>.
 34. European Medicines Agency (EMA) (2013): CHMP confirms PRAC recommendations on Kogenate Bayer/Helixate NexGen. [Zugriff: 01.07.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/12/WC500158681.pdf.
 35. Baxter (2005): FEIBA NF 500 E/1000E; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 21.03.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 36. Novo Nordisk (1996): NovoSeven 1mg/2mg/5mg/8mg; Fachinformation. Stand: 12/2013 [Zugriff: 25.04.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 37. European Medicines Agency (EMA) (2012): CHMP Type II assessment report; KOGENATE Bayer, Helixate NexGen. [Zugriff: 20.08.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000275/WC500127445.pdf.
 38. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2014): Hemophilia - Inhibitors. [Zugriff: 23.06.2014]. URL: <http://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/inhibitors.html>.

39. Octapharma (2014): Simoctocog alfa, ANHANG I, ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS.
40. Montgomery R. R., Shi Q. (2010): Alternative strategies for gene therapy of hemophilia. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*; 2010:197-202.
41. Casademunt E., Martinelle K., Jernberg M., Winge S., Tiemeyer M., Biesert L., et al. (2012): The first recombinant human coagulation factor VIII of human origin: human cell line and manufacturing characteristics. *European journal of haematology*; 89(2):165-76.
42. Hironaka T., Furukawa K., Esmon P. C., Fournel M. A., Sawada S., Kato M., et al. (1992): Comparative study of the sugar chains of factor VIII purified from human plasma and from the culture media of recombinant baby hamster kidney cells. *The Journal of biological chemistry*; 267(12):8012-20.
43. Sandberg H., Kannicht C., Stenlund P., Dadaian M., Oswaldsson U., Cordula C., et al. (2012): Functional characteristics of the novel, human-derived recombinant FVIII protein product, human-cl rhFVIII. *Thrombosis research*; 130(5):808-17.
44. Kannicht C., Ramstrom M., Kohla G., Tiemeyer M., Casademunt E., Walter O., et al. (2013): Characterisation of the post-translational modifications of a novel, human cell line-derived recombinant human factor VIII. *Thrombosis research*; 131(1):78-88.
45. Octapharma (2013): Summary of adventitious agents safety evaluation for human-cl rhFVIII.
46. Bundesministerium der Justiz (BMJ) (2007 (letzte Änderung 2009)): Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz - TFG). [Zugriff: 25.04.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/tfg/BJNR175200998.html>.
47. Mannucci P. M., Tuddenham E. G. (2001): The hemophilias-from royal genes to gene therapy. *The New England journal of medicine*; 344(23):1773-9.
48. Severin K., Spannagl M. (2009): Hämostasestörungen. In: Böhm MH, M., Schmiegel, W. (begründet von Classen; Diehl; Kochsiek): *Innere Medizin*. München: Urban&Fischer; 552 - 70.
49. Statistisches Bundesamt Destatis (2014): Lebendgeborene nach Monaten und Geschlecht (12612-0002). [Zugriff: 20.05.2014]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/logon?language=de&sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=12612-0002>.
50. Lovdahl S., Henriksson K. M., Baghaei F., Holmstrom M., Nilsson J. A., Berntorp E., et al. (2013): Incidence, mortality rates and causes of deaths in haemophilia patients in Sweden. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*; 19(3):362-9.
51. NovoNordisk (2014): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Turoctocog alfa (NovoEight), Modul 3. [Zugriff: 19.06.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-436/2014-01-14_Modul3A_Turoctocog%20alfa.pdf.
52. Tu T. C., Liou W. S., Chou T. Y., Lin T. K., Lee C. F., Chen J. D., et al. (2013): Prevalence, incidence, and factor concentrate usage trends of hemophiliacs in Taiwan. *Yonsei medical journal*; 54(1):71-80.
53. Orphanet (2014): Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. [Zugriff: URL: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf].
54. Statistisches Bundesamt Destatis (2014): Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. [Zugriff: 20.06.2014]. URL:

- https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=A40609A2DA566EA817BFFF505E903509.cae2.
55. Stonebraker J. S., Bolton-Maggs P. H., Soucie J. M., Walker I., Brooker M. (2010): A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia* : the official journal of the World Federation of Hemophilia; 16(1):20-32.
 56. World Federation of Hemophilia (WFH) (2013): World Federation of Hemophilia, Report on the ANNUAL GLOBAL SURVEY 2012. [Zugriff: 24.06.2014]. URL: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1574.pdf>.
 57. Bundesversicherungsamt (BVA) (2014): Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid II/2014. [Zugriff: 02.09.2014]. URL: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/info-dateien-und-auswertungen/risikogruppenanteile.html>.
 58. Bundesversicherungsamt (BVA) (2013): Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid I/2014. [Zugriff: 13.10.2014]. URL: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/info-dateien-und-auswertungen/risikogruppenanteile.html>.
 59. Bundesversicherungsamt (BVA) (2014): Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid III/2014. [Zugriff: 13.10.2014]. URL: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/info-dateien-und-auswertungen/risikogruppenanteile.html>.
 60. Hesse J., Haschberger B., Heiden M., Seitz R., Schramm W. (2013): [New data from the German Haemophilia Registry].(Neue Daten aus dem Deutschen Hamophileregister.). *Hamostaseologie*; 33 Suppl 1:S15-21.
 61. Paul-Ehrlich-Institut (PEI) (2014): Patientenzahlen 2012 und 2013. [Zugriff: 13.10.2014]. URL: http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/dhr-deutsches-haemophileregister/deutsches-haemophileregister-dhr-patientenzahlen.pdf?__blob=publicationFile&v=7.
 62. Bundesversicherungsamt (BVA) (2013): Erläuterungen zur Festlegung von Morbiditätsgruppen, Zuordnungsalgorithmus, Regressionsverfahren und Berechnungsverfahren für das Ausgleichsjahr 2014. [Zugriff: 06.09.2014]. URL: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/festlegungen.html#c4367>.
 63. Paul-Ehrlich-Institut (PEI) (2014): Deutsches Hämophileregister (DHR), Angaben zu Personen mit angeborenen Hämostasestörungen der Jahre 2008 bis 2013. [Zugriff: 11.08.2014]. URL: http://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/dhr-deutsches-haemophileregister/downloads/dhr-downloads-node.html;jsessionid=DC2499D9FEC2F12F4BAE516491C55789.1_cid344.
 64. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2014): Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. [Zugriff: 27.06.2014]. URL: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2014Bund_Juni_2014.pdf.
 65. Richards M., Williams M., Chalmers E., Liesner R., Collins P., Vidler V., et al. (2010): A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *British journal of haematology*; 149(4):498-507.

66. Berntorp E., Astermark J., Bjorkman S., Blanchette V. S., Fischer K., Giangrande P. L., et al. (2003): Consensus perspectives on prophylactic therapy for haemophilia: summary statement. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*; 9 Suppl 1:1-4.
67. Octapharma (2014): Nutzenbewertung von Nuwiq (Simoctocog alfa); Positionspapier zur Vorlage für ein Beratungsgespräch mit dem G-BA im Rahmen einer Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Die Zielpopulation ist beschränkt auf Patienten, bei denen eine Substitutionstherapie mit Faktor-VIII-Präparaten angezeigt ist [substitutionspflichtige Hämophilie-A-Patienten (s. Abschnitt 3.2.4)]. Dies ist zugleich die Patientengruppe mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen, so dass an dieser Stelle keine Differenzierung zwischen Zielpopulation und Patientengruppen mit Zusatznutzen erfolgen muss.

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.

Die Anzahl der verabreichten Faktor-VIII-Einheiten wird in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, bezogen auf den aktuellen WHO-Standard für Faktor-VIII-Produkte. Die Faktor-VIII-Aktivität im Plasma wird entweder in Prozent (bezogen auf Normalplasma) oder in Internationalen Einheiten (bezogen auf einen internationalen Faktor-VIII-Standard im Plasma) angegeben.

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

In der Behandlung der substituionspflichtigen Hämophilie-A-Patienten wird ganz grundsätzlich zwischen prophylaktischer Therapie und Bedarfsbehandlung (On-demand-Therapie) unterschieden. Zusätzlich werden Patienten, die Hemmkörper entwickelt haben und eine ITI erhalten, nach einem anderen Therapieschema behandelt. Auf diese speziellen Fälle wird im Abschnitt 3.3.5.1 gesondert eingegangen.

3.3.1.1 Bedarfs therapie

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

- Bedarfs therapie bei Blutungen
 - Faktor-VIII-Plasmaaktivität des Patienten / Schweregrad der Erkrankung
 - Ausmaß der Blutung
 - Lokalisation der Blutung
- Bedarfs therapie bei chirurgischen Eingriffen
 - Faktor-VIII-Plasmaaktivität des Patienten / Schweregrad der Erkrankung
 - Art und Ausmaß des Eingriffs

Die Anzahl der Behandlungen und die Behandlungsdauer sind patientenindividuell unterschiedlich und in hohem Maße abhängig von Häufigkeit und Ausmaß des Anlasses (Blutung bzw. chirurgischer Eingriff).

In Tabelle 3-23 ist für verschiedene Blutungsereignisse bzw. chirurgische Prophylaxe angegeben unter welchen Wert die Faktor-VIII-Aktivität nicht fallen sollte (Angaben in % des Normalwerts oder in I.E./dl).

Tabelle 3-23: Bedarfstherapie der Hämophilie A [1, 2]

Schweregrad der Blutung / Art des chirurgischen Eingriffs	Erforderlicher Faktor-VIII-Spiegel (%) (I.E./dl)	Häufigkeit der Anwendung (Stunden) / Dauer der Therapie (Tage)
Blutung		
Beginnende Gelenkblutungen, Muskelblutungen oder Blutungen im Mundbereich	20–40	Alle 12 bis 24 Stunden wiederholen. Mindestens 1 Tag, bis die durch Schmerzen erkennbare Blutung gestillt ist oder eine Heilung erreicht ist.
Größere Gelenkblutungen, Muskelblutung oder Hämatome	30–60	Infusion alle 12 bis 24 Stunden wiederholen, über 3 bis 4 Tage oder länger wiederholen, bis die Schmerzen und die akuten Beeinträchtigungen aufhören.
Lebensbedrohliche Blutungen	60–100	Infusion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis der Patient außer Gefahr ist.
Chirurgischer Eingriff		
Kleinere Eingriffe einschließlich Zahnextraktion	30–60	Alle 24 h, mindestens 1 Tag, bis eine Heilung eintritt.
Größere Eingriffe	80–100 (prä- und postoperativ)	Infusion alle 8–24 h wiederholen, bis eine angemessene Wundheilung erzielt ist. Dann die Therapie für mindestens 7 Tage weiterführen, um eine Faktor-VIII-Aktivität von 30% bis 60% (I.E./dl) aufrechtzuerhalten.

Häufigkeit und Schwere auftretender Blutungen sind spontan auftretende Ereignisse, die keiner berechenbaren Regelmäßigkeit unterliegen. Aus diesem Grund ist ein sinnvoller Durchschnittsverbrauch für die Bedarfstherapie nicht zu ermitteln. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wird daher nur die prophylaktische Behandlung herangezogen. Der daraus resultierenden Unsicherheit wird mit der Angabe einer Spanne Rechnung getragen:

- Untere Grenze der Spanne: Berechnung der Kosten der Prophylaxe, wenn nur die Patienten behandelt werden, die auch tatsächlich Prophylaxe erhalten
- Obere Grenze der Spanne: Alle Patienten erhalten prophylaktische Therapie

3.3.1.2 Prophylaxe

Für eine prophylaktische Behandlung kann anhand der Angaben in den Fachinformationen der einzelnen Präparate eine Verbrauchs- und damit Kostenspanne gebildet werden [1, 3-19]. Diese Angaben werden in den folgenden Tabellen und Ausführungen dargestellt.

Tabelle 3-24: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Simoctocog alfa (Nuwiq®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten < 6 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich (alle 2 – 3 Tage)	122 – 183	1
Simoctocog alfa (Nuwiq®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 6 - 12 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich (alle 2 – 3 Tage)	122 – 183	1
Simoctocog alfa (Nuwiq®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 12 - 18 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich (alle 2 – 3 Tage)	122 – 183	1
Simoctocog alfa (Nuwiq®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten ≥ 18 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich (alle 2 – 3 Tage)	122 – 183	1
Simoctocog alfa (Nuwiq®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (alle Altersstufen)	Bedarfstherapie	Patienten-individuell und abhängig von der Situation	Patienten-individuell und abhängig von der Situation
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Octocog alfa (Kogenate®, Helixate® NexGen, Recombinate AF®); Moroctocog alfa (ReFacto AF®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten < 6 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich (alle 2 – 3 Tage)	122 – 183	1
Octocog alfa (Kogenate®, Helixate® NexGen, Recombinate AF®); Moroctocog alfa (ReFacto AF®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 6 - 12 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich (alle 2 – 3 Tage)	122 – 183	1
Octocog alfa (Kogenate®, Helixate® NexGen, Recombinate AF®); Moroctocog alfa	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 12 - 18 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich (alle 2 – 3 Tage)	122 – 183	1

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
(ReFacto AF [®])				
Octocog alfa (Kogenate [®] , Helixate [®] NexGen, Recombinate AF [®]); Morococog alfa (ReFacto AF [®])	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten \geq 18 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich (alle 2 – 3 Tage)	122 – 183	1
Octocog alfa (Kogenate [®] , Helixate [®] NexGen, Recombinate AF [®]); Morococog alfa (ReFacto AF [®])	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (alle Altersstufen)	Bedarfstherapie	Patienten-individuell und abhängig von der Situation	Patienten-individuell und abhängig von der Situation
Octocog alfa (Advate [®])	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten < 6 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich (3 – 4 mal pro Woche)	156 – 209	1
Octocog alfa (Advate [®])	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 6 - 12 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich (alle 2 – 3 Tage)	122 – 183	1
Octocog alfa (Advate [®])	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 12 - 18 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich (alle 2 – 3 Tage)	122 – 183	1
Octocog alfa (Advate [®])	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten \geq 18 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich (alle 2 – 3 Tage)	122 – 183	1
Octocog alfa (Advate [®])	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (alle Altersstufen)	Bedarfstherapie	Patienten-individuell und abhängig von der Situation	Patienten-individuell und abhängig von der Situation
Turocog alfa (NovoEight [®])	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten	Prophylaxe, kontinuierlich (3 mal pro Woche) ²⁵	156	1

²⁵ Angabe in der Fachinformation: „Die üblichen empfohlenen Dosen betragen 20 – 40 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht alle zwei Tage oder 20 – 50 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht 3Mal pro Woche.“ Die

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
	(Patienten < 6 Jahre)			
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 6 - 12 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich (3 mal pro Woche)	156	1
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 12 - 18 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich (3 mal pro Woche)	156	1
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten ≥ 18 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich (3 mal pro Woche)	156	1
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (alle Altersstufen)	Bedarfstherapie	Patienten-individuell und abhängig von der Situation	Patienten-individuell und abhängig von der Situation
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

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

Die Langzeitprophylaxe von Blutungen wird vorwiegend bei schwerer Hämophilie und insbesondere bei Kindern vorgenommen. Die Dosierung wie auch die Häufigkeit der Verabreichung erfolgen in Abhängigkeit von der angestrebten Faktor-VIII-Plasmaaktivität und sind somit auch von der patientenindividuellen Restaktivität von Faktor VIII abhängig.

In der Fachinformation von Simoctocog alfa (Nuwiq®) wird zur Dosierung ausgeführt:

„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

Spanne 20-40 I.E./kg KG alle zwei Tage wird von der Spanne 20-50 I.E./kg KG vollständig abgedeckt. Aus diesem Grund ist nur die letztere Spanne bei der hier vorliegenden Kostenbetrachtung berücksichtigt.

Tagen. [...] Die Dosierung ist bei Kindern und Erwachsenen gleich; allerdings können bei Kindern kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen notwendig sein.“ [1]²⁶

Die Angaben zur Dosierung von Simoctocog alfa (Nuwiq®) decken sich mit zwei Ausnahmen mit den Angaben, die in den Fachinformationen der anderen rekombinanten Faktor-VIII-Präparate gemacht werden. Konkret entsprechen Dosierung und Dosierungsintervall von Kogenate® [3-7], Helixate® NexGen [8-12], Recombinate AF® [13-15] und ReFacto AF® [16, 17] für alle Altersgruppen den entsprechenden Angaben für Simoctocog alfa.

Für das Präparat Advate® wird für die Altersgruppe der unter 6-Jährigen eine alternative Dosierung angegeben. Für diese Kinder ist eine Dosierung von 20 bis 50 I.E. je kg Körpergewicht 3-4 Mal wöchentlich empfohlen [19]. Die gleiche Dosierung ist für NovoEight® über alle Altersgruppen angegeben, wobei hier alle einheitlich 3 Mal wöchentlich behandelt werden [18].

Bei der dauerhaften Prophylaxe handelt es sich um eine kontinuierlich anzuwendende Therapie. Dementsprechend können aus diesen Angaben die verschiedenen Anzahlen der Behandlungstage pro Jahr ermittelt werden.

- Alle 2 Tage: $365 \text{ Tage pro Jahr} / 2 = 182,5$, also 183 Behandlungen pro Jahr
- Alle 3 Tage: $365 \text{ Tage pro Jahr} / 3 = 121,7$, also 122 Behandlungen pro Jahr

Die resultierende Spanne lautet „122 – 183 Behandlungen pro Jahr“ für alle Patienten, die mit Nuwiq® [1], Kogenate® [3-7], Helixate® NexGen [8-12], Recombinate AF® [13-15] oder ReFacto AF® [16, 17] behandelt werden, sowie für Patienten ab dem vollendeten 6. Lebensjahr, die mit Advate® behandelt werden.

Für Patienten, die jünger sind als 6 Jahre und mit Advate® [19] behandelt werden oder Patienten, die mit NovoEight® [18] behandelt werden, gilt:

- 3 Mal pro Woche: $365 \text{ Tage pro Jahr} / 7 \text{ Tage pro Woche} = 52,14 \text{ Wochen pro Jahr} *$
3 Behandlungen pro Woche = 156,4, also 156 Behandlungen pro Jahr
- 4 Mal pro Woche: $365 \text{ Tage pro Jahr} / 7 \text{ Tage pro Woche} = 52,14 \text{ Wochen pro Jahr} *$
4 Behandlungen pro Woche = 208,6, also 209 Behandlungen pro Jahr

Die resultierende Spanne lautet „156 – 209 Behandlungen pro Jahr“ für alle Patienten bis zum vollendeten 6. Lebensjahr, die mit Advate® [19] behandelt werden.

Bei NovoEight® sind demnach „156 Behandlungen pro Jahr“ anzusetzen.

²⁶ Obwohl abweichende Dosierungen patientenindividuell möglich sind, ist die Dosierung bei Erwachsenen und Kindern entsprechend der Fachinformation gleich. Die mögliche Anpassung bei Kindern wird in der für das vorliegende Dossier notwendigen regelhaften Betrachtung nicht berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-25). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Simoctocog alfa (Nuwiq®)	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten < 6 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich (alle 2 – 3 Tage)	122 – 183
Simoctocog alfa (Nuwiq®)	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 6 – <12 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich (alle 2 – 3 Tage)	122 – 183
Simoctocog alfa (Nuwiq®)	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 12 – <18 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich (alle 2 – 3 Tage)	122 – 183
Simoctocog alfa (Nuwiq®)	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten ≥ 18 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich (alle 2 – 3 Tage)	122 – 183
Simoctocog alfa (Nuwiq®)	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (alle Altersstufen)	Bedarfstherapie	Patientenindividuell und abhängig von der Situation
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Octocog alfa (Kogenate®), Helixate® NexGen, Recombinate AF®; Moroctocog alfa (ReFacto AF®)	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten < 6 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich (alle 2 – 3 Tage)	122 – 183
Octocog alfa (Kogenate®), Helixate® NexGen, Recombinate AF®; Moroctocog alfa (ReFacto AF®)	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 6 – <12 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich (alle 2 – 3 Tage)	122 – 183
Octocog alfa (Kogenate®), Helixate® NexGen, Recombinate AF®; Moroctocog alfa (ReFacto AF®)	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 12 – <18 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich (alle 2 – 3 Tage)	122 – 183

Octocog alfa (Kogenate [®] , Helixate [®] NexGen, Recombinate AF [®]); Moroctocog alfa (ReFacto AF [®])	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten \geq 18 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich (alle 2 – 3 Tage)	122 – 183
Octocog alfa (Kogenate [®] , Helixate [®] NexGen, Recombinate AF [®]); Moroctocog alfa (ReFacto AF [®])	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (alle Altersstufen)	Bedarfstherapie	Patientenindividuell und abhängig von der Situation
Octocog alfa (Advate [®])	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten < 6 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich (3 – 4 mal pro Woche)	156 – 209
Octocog alfa (Advate [®])	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 6 – <12 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich (alle 2 – 3 Tage)	122 – 183
Octocog alfa (Advate [®])	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 12 – <18 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich (alle 2 – 3 Tage)	122 – 183
Octocog alfa (Advate [®])	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten \geq 18 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich (alle 2 – 3 Tage)	122 – 183
Octocog alfa (Advate [®])	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (alle Altersstufen)	Bedarfstherapie	Patienten individuell und abhängig von der Situation

Turoctocog alfa (NovoEight®)	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten < 6 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich (3 mal pro Woche)	156
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 6 – <12 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich (3 mal pro Woche)	156
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 12 – <18 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich (3 mal pro Woche)	156
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten ≥ 18 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich (3 mal pro Woche)	156
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (alle Altersstufen)	Bedarfstherapie	Patienten individuell und abhängig von der Situation
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Simoctocog alfa (Nuwiq®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten < 6 Jahre) – Prophylaxe	122 – 183	250 I.E. – 1.000 I.E.	30.500 I.E. – 183.000 I.E.
Simoctocog alfa (Nuwiq®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 6 – <12 Jahre) – Prophylaxe	122 – 183	500 I.E. – 1.750 I.E.	61.000 I.E. – 320.250 I.E.
Simoctocog alfa (Nuwiq®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 12– <18 Jahre) – Prophylaxe	122 – 183	1.000 I.E. – 3.000 I.E.	122.000 I.E. – 549.000 I.E.
Simoctocog alfa (Nuwiq®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten ≥18 Jahre) – Prophylaxe	122 – 183	1.750 I.E. – 3500 I.E.	213.500 I.E. – 640.500 I.E.
Simoctocog alfa (Nuwiq®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten – Bedarfsbehandlung (alle Altersstufen)	Patientenindividuell und abhängig von der Situation	Patientenindividuell und abhängig von der Situation	Patientenindividuell und abhängig von der Situation
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Octocog alfa (Kogenate®, Helixate® NexGen); Morococog alfa (ReFacto AF®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten < 6 Jahre) – Prophylaxe	122 – 183	250 I.E. – 1.000 I.E.	30.500 I.E. – 183.000 I.E.
Octocog alfa (Kogenate®, Helixate® NexGen);	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 6 – <12 Jahre)	122 – 183	500 I.E. – 1.750 I.E.	61.000 I.E. – 320.250 I.E.

Moroctocog alfa (ReFacto AF [®])	– Prophylaxe			
Octocog alfa (Kogenate [®] , Helixate [®] NexGen); Moroctocog alfa (ReFacto AF [®])	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 12 – <18 Jahre) – Prophylaxe	122 – 183	1.000 I.E. – 3.000 I.E.	122.000 I.E. – 549.000 I.E.
Octocog alfa (Kogenate [®] , Helixate [®] NexGen); Moroctocog alfa (ReFacto AF [®])	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten ≥18 Jahre) – Prophylaxe	122 – 183	1.750 I.E. – 3.500 I.E.	213.500 I.E. – 640.500 I.E.
Octocog alfa (Kogenate [®] , Helixate [®] NexGen); Moroctocog alfa (ReFacto AF [®])	Faktor VIII substituions- pflichtige Hämophilie- Patienten – Bedarfsbehandlung (alle Altersstufen)	Patienten- individuell und abhängig von der Situation	Patienten- individuell und abhängig von der Situation	Patientenindividuell und abhängig von der Situation
Octocog alfa (Advate [®])	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten < 6 Jahre) – Prophylaxe	156 – 209	250 I.E. – 1.250 I.E.	39.000 I.E. – 261.250 I.E.
Octocog alfa (Advate [®])	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 6 – <12 Jahre) – Prophylaxe	122 – 183	500 I.E. – 1.750 I.E.	61.000 I.E. – 320.250 I.E.
Octocog alfa (Advate [®])	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 12 – <18 Jahre) – Prophylaxe	122 – 183	1.000 I.E. – 3.000 I.E.	122.000 I.E. – 549.000 I.E.
Octocog alfa (Advate [®])	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten ≥18 Jahre) – Prophylaxe	122 – 183	1.750 I.E. – 3.500 I.E.	213.500 I.E. – 640.500 I.E.
Octocog alfa (Advate [®])	Faktor VIII substituions- pflichtige Hämophilie- Patienten – Bedarfsbehandlung (alle Altersstufen)	Patienten- individuell und abhängig von der Situation	Patienten- individuell und abhängig von der Situation	Patientenindividuell und abhängig von der Situation
Octocog alfa (Recombinate AF [®])	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten < 6 Jahre) – Prophylaxe	122 – 183	500 I.E. – 1.000 I.E.	61.000 I.E. – 183.000 I.E.
Octocog alfa	Faktor VIII	122 – 183	500 I.E. –	61.000 I.E. –

(Recombinate AF [®])	substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 6 – <12 Jahre) – Prophylaxe		2.000 I.E.	366.000 I.E.
Octocog alfa (Recombinate AF [®])	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 12 – <18 Jahre) – Prophylaxe	122 – 183	1.000 I.E. – 3.000 I.E.	122.000 I.E. – 549.000 I.E.
Octocog alfa (Recombinate AF [®])	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten ≥18 Jahre) – Prophylaxe	122 – 183	2.000 I.E. – 3.500 I.E.	244.000 I.E. – 640.500 I.E.
Octocog alfa (Recombinate AF [®])	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten – Bedarfsbehandlung (alle Altersstufen)	Patientenindividuell und abhängig von der Situation	Patientenindividuell und abhängig von der Situation	Patientenindividuell und abhängig von der Situation
Turoctocog alfa (NovoEight [®])	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten < 6 Jahre)	156	250 I.E. – 1.250 I.E.	39.000 I.E. – 195.000 I.E.
Turoctocog alfa (NovoEight [®])	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 6 – <12 Jahre)	156	500 I.E. – 2.250 I.E.	78.000 I.E. – 351.000 I.E.
Turoctocog alfa (NovoEight [®])	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 12 – <18 Jahre)	156	1.000 I.E. – 3.750 I.E.	156.000 I.E. – 585.000 I.E.
Turoctocog alfa (NovoEight [®])	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten ≥ 18 Jahre)	156	1.750 I.E. – 4.250 I.E.	273.000 I.E. – 663.000 I.E.
Turoctocog alfa (NovoEight [®])	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (alle Altersstufen)	Patientenindividuell und abhängig von der Situation	Patientenindividuell und abhängig von der Situation	Patientenindividuell und abhängig von der Situation

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Für die Bedarfsbehandlung sind die Dosis und die Häufigkeit der Verabreichung abhängig vom Einzelfall anzupassen. Sie ergibt sich aus dem in Tabelle 3-23 dargestellten angestrebten Faktor-VIII-Spiegel mit folgender Formel:

Erforderliche Einheiten = Körpergewicht (kg) × gewünschter Faktor-VIII-Anstieg (% oder I.E. / dl) × 0,5 [1, 3-19].

Wie unter 3.3.1.1 ausgeführt, wird die Bedarfsbehandlung im Rahmen der vorliegenden Kostenberechnung nicht berücksichtigt.

Die in Tabelle 3-26 dargestellten Verbräuche im Prophylaxe-Regime ergeben sich aus den in Abschnitt 3.3.1 angeführten Spannen zur Dosierung und zu der Frequenz der Verabreichung.

Die Dosierung von Faktor-VIII-Präparaten erfolgt bezogen auf das Körpergewicht. Um eine möglichst präzise Näherung zu erreichen, wurden die Patienten in vier Altersgruppen unterteilt und Verbrauch und Kosten als Spanne anhand des durchschnittlichen Gewichts der jeweils oberen und unteren Altersgrenze angegeben.

Grundlage sind die durchschnittlichen Körpermaße der Bevölkerung die auf Daten des Mikrozensus beruhen (Daten für männliche Personen, Jahr 2009) [20, 21]. Für das durchschnittliche Geburtsgewicht wurden zusätzlich Angaben der WHO zum durchschnittlichen Geburtsgewicht von Jungen herangezogen [22].

Für alle Referenzen zum Gewicht der Personen in den entsprechenden Altersgruppen wurden Durchschnittswerte für männliche Personen herangezogen. Es wird davon ausgegangen, dass der Anteil an weiblichen substitutionspflichtigen Hämophilie-A-Patienten vernachlässigbar klein ist (s. Abschnitt 3.2.1.5), so dass ein Durchschnittswert über beide Geschlechter das Ergebnis in Richtung zu niedriger Verbräuche verzerren würde. Für Kinder und Jugendliche, die sich noch im Wachstum befinden, wird eine Spanne vom durchschnittlichen Gewicht der jüngsten Patienten in der Altersgruppe bis zum durchschnittlichen Gewicht der ältesten Patienten der gleichen Altersgruppe angegeben. Für die erwachsenen Patienten, die sich nicht mehr im Wachstum befinden, wird als Referenz ein männlicher Standardpatient mit 83,4 kg gewählt [21].

Folgende Altersgruppen wurden festgelegt²⁷:

- < 6 Jahre
- ≥ 6 - < 12 Jahre
- ≥ 12 - < 18 Jahre

²⁷ Die Altersgruppen wurden in Übereinstimmung mit den von der EMA festgelegten Altersgruppen für klinische Studien zum Wirksamkeitsnachweis von Faktor-VIII-Präparaten gewählt. Das von der EMA für die Zulassung vorgeschriebene Studienprogramm umfasst: Patienten über 12 Jahre und Kinder unter 12 Jahre (unterteilt in Patienten unter 6 Jahren und Patienten ab 6 Jahren). Zusätzlich zu den Altersgrenzen 6 und 12 wurde 18 als Altersgrenze gewählt, um Erwachsene und Kinder zu trennen. Es handelt sich um eine gewichtsbezogene Dosierung, weswegen ausgewachsene Patienten von über 18 Jahren von potentiell noch im Wachstum befindlichen Patienten von unter 18 Jahren getrennt betrachtet werden.

- ≥ 18 Jahre

Die entsprechenden Gewichte und die daraus resultierenden Anzahlen an internationalen Einheiten an Faktor VIII, die pro Gabe benötigt werden, können Tabelle 3-27 entnommen werden.

Wie einleitend bereits ausgeführt wird die Anzahl verabreichter Faktor-VIII-Einheiten in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben. Aus diesem Grund wird auch der Verbrauch in Tabelle 3-27 bezogen auf Internationale Einheiten dargestellt.

Tabelle 3-27: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersklassen

Alterskohorte	Geburt	< 6 LJ.	≥ 6 LJ.	< 12 LJ.	≥ 12 LJ.	< 18 LJ.	≥ 18 LJ.
Durchschnittsgewicht (kg)	3,35	21	23,9	42,6	47,5	72,9	83,4
I.E./Gabe bei 20 I.E./kg KG	67	420	478	852	950	1.458	1.668
I.E./Gabe bei 40 I.E./kg KG	134	840	956	1.704	1.900	2.916	3.336
I.E./Gabe bei 50 I.E./kg KG	167,5	1.050	1.195	2.130	2.375	3.645	4.170

Darüber hinaus ist bei der Verbrauchsberechnung Folgendes zu beachten:

Da einmal rekonstituierte Lösung umgehend verbraucht werden muss und ein großer Teil der Behandlungen durch die Patienten selbst in Heimselbstbehandlung durchgeführt wird²⁸, muss Verwurf²⁹ in die Kostenbetrachtung mit einbezogen werden.

Da die Preise pro I.E. sehr nahe beieinander liegen (s. Abschnitt 3.3.3)³⁰, wurde hier ein Berechnungsschema gewählt, das auf einen möglichst geringen Verwurf (gemessen in I.E.) abzielt. Anders ausgedrückt wird eher auf eine größere Anzahl an Flaschen zurückgegriffen, um die benötigte Menge Präparat zu erhalten, als dass eine größere Packung verwendet wurde, wenn bei der größeren Anzahl kleinerer Flaschen der Verwurf geringer war. Damit kann neben dem exakten Verbrauch nach Gewicht pro Präparat, auch der I.E.-Verbrauch pro Gabe wie er zu Lasten der GKV entsteht, abgebildet werden. Die Berechnung pro Präparat kann in den folgenden Tabellen abgelesen werden:

- Nuwiq[®]: Tabelle 3-28
- Kogenate[®], Helixate[®] NexGen und ReFacto AF[®]: Tabelle 3-29

²⁸ Aufteilung des Inhaltes eines Vials auf verschiedene Patienten in Analogie zu mancher Zytostatika-Therapie ist nicht möglich oder sinnvoll.

²⁹ Auch wenn der Patient in der Praxis in der Regel das gesamte aufgelöste Präparat erhält, wird die Differenz an I.E. zwischen der berechneten notwendigen Dosis und dem Inhalt der einzelnen Vials in der vorliegenden Kostenbetrachtung als „Verwurf“ definiert.

³⁰ Die Preise pro I.E. liegen nah beieinander bedeutet, dass größere Packungen pro Einheit i. d. Regel nicht günstiger sind als kleinere Packungen. Damit ist die Berechnung des Verwurfs mit dem Ansatz möglichst wenig Verwurf in Bezug auf die Menge (I.E.) zu haben, die kostengünstigste Art der Berechnung.

- Advate[®]: Tabelle 3-30
- Recombinate AF[®]: Tabelle 3-31
- NovoEight[®]: Tabelle 3-32.

Es wurden jeweils alle im Markt befindlichen Originalpackungen mit einbezogen.

Angewandt auf die einzelnen Präparate ergeben sich damit die folgenden Verbräuche pro Gabe zu Lasten der GKV.

Tabelle 3-28: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersklassen – Nuwiq[®] (inkl. Verwurf)

Altersgruppe	Unter-/Obergrenze (I.E./kg)	I.E.-Verbrauch exakt / Gabe	Flaschen I.E. Faktor VIII				I.E.-Verbrauch / Gabe
			250	500	1.000	2.000	
< 6 LJ. (3,35-21 kg)	Geb.-gew. 20	67	1				250
	< 6 LJ. 40	840			1		1.000
6 – < 12 LJ. (23,9-42,6 kg)	≥ 6. LJ. 20	478		1			500
	< 12 LJ. 40	1.704	1	1	1		1.750
12 – < 18 LJ. (47,5-72,9 kg)	≥ 12. LJ. 20	950			1		1.000
	< 18 LJ. 40	2.916			1	1	3.000
≥ 18 LJ. (83,4 kg)	≥ 18. LJ. 20	1.668	1	1	1		1.750
	40	3.332		1	1	1	3.500

Tabelle 3-29: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersklassen – Kogenate[®], Helixate[®] NexGen und ReFacto AF[®] (inkl. Verwurf)

Altersgruppe	Unter-/Obergrenze (I.E./kg)	I.E.-Verbrauch exakt / Gabe	Flaschen I.E. Faktor VIII					I.E.-Verbrauch / Gabe
			250	500	1.000	2.000	3.000	
< 6 LJ. (3,35-21 kg)	Geb.-gew. 20	67	1					250
	< 6 LJ. 40	840			1			1.000
6 – < 12 LJ. (23,9-42,6 kg)	≥ 6. LJ. 20	478		1				500
	< 12 LJ. 40	1.704	1	1	1			1.750
12 – < 18 LJ. (47,5-72,9 kg)	≥ 12. LJ. 20	950			1			1.000
	< 18 LJ. 40	2.916					1	3.000
≥ 18 LJ. (83,4 kg)	≥ 18. LJ. 20	1.668	1	1	1			1.750
	40	3.332		1			1	3.500

Tabelle 3-30: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersklassen – Advate[®] (inkl. Verwurf)

Altersgruppe	Unter-/Obergrenze (I.E./kg)	I.E.-Verbrauch exakt / Gabe	Flaschen I.E. Faktor VIII						I.E.-Verbrauch / Gabe
			250	500	1.000	1.500	2.000	3.000	
< 6 LJ. (3,35-21 kg)	Geb.-gew. 20	67	1						250
	< 6 LJ. 50	1050	1		1				1.250
6 – < 12 LJ. (23,9-42,6 kg)	≥ 6. LJ. 20	478		1					500
	< 12 LJ. 40	1.704	1			1			1.750
12 – < 18 LJ. (47,5-72,9 kg)	≥ 12. LJ. 20	950			1				1.000
	< 18 LJ. 40	2.916						1	3.000
≥ 18 LJ. (83,4 kg)	≥ 18. LJ. 20	1.668	1			1			1.750
	40	3.332		1				1	3.500

Tabelle 3-31: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersklassen – Recombinate AF® (inkl. Verwurf)

Altersgruppe	Unter-/Obergrenze (I.E./kg)	I.E.-Verbrauch exakt / Gabe	Flaschen I.E. Faktor VIII		I.E.-Verbrauch / Gabe
			500	1000	
< 6 LJ. (3,35-21 kg)	Geb.-gew. 20	67	1		500
	< 6 LJ. 40	840		1	1.000
6 – < 12 LJ. (23,9-42,6 kg)	≥ 6. LJ. 20	478	1		500
	< 12 LJ. 40	1.704		2	2.000
12 – < 18 LJ. (47,5-72,9 kg)	≥ 12. LJ. 20	950		1	1.000
	< 18 LJ. 40	2.916		3	3.000
≥ 18 LJ. (83,4 kg)	≥ 18. LJ. 20	1.668		2	2.000
	40	3.332	1	3	3.500

Tabelle 3-32: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersklassen – NovoEight® (inkl. Verwurf)

Altersgruppe	Unter-/Obergrenze (I.E./kg)	I.E.-Verbrauch exakt / Gabe	Flaschen I.E. Faktor VIII						I.E.-Verbrauch / Gabe
			250	500	1.000	1.500	2.000	3.000	
< 6 LJ. (3,35-21 kg)	Geb.-gew. 20	67	1						250
	< 6 LJ. 50	1.050	1		1				1.250
6 – < 12 LJ. (23,9-42,6 kg)	≥ 6. LJ. 20	478		1					500
	< 12 LJ. 50	2.130	1				1		2.250
12 – < 18 LJ. (47,5-72,9 kg)	≥ 12. LJ. 20	950			1				1.000
	< 18 LJ. 50	3.645	1	1				1	3.750
≥ 18 LJ. (83,4 kg)	≥ 18. LJ. 20	1.668	1			1			1.750
	50	4.170	1		1			1	4.250

Bei der Berechnung der benötigten Einheiten pro Jahr wurde unterstellt, dass das mittlere Gewicht in den Altersgruppen der Bevölkerung repräsentativ für Hämophilie-A-Patienten des entsprechenden Alters ist, dass die in einer Altersgruppe enthaltenen verschiedenen Altersstufen einen der Gesamtbevölkerung entsprechenden Anteil an den Hämophilie-A-Patienten haben und dass die Patienten über das betrachtete Jahr das Gewicht halten. Dieses Vorgehen kann gerade in der untersten Altersgruppe zu Verzerrungen führen.

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

Geben Sie in Tabelle 3-33 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n)

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

Tabelle 3-33: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro pro I.E.
Zu bewertendes Arzneimittel			
Simoctocog alfa (Nuwiq 250 I.E. Pulver u. Lsg.-m. z. Herst. einer Inj.-lsg.)	PZN: 10538120, N1 371,71 €	369,91 €	1,48 €
Simoctocog alfa (Nuwiq 500 I.E. Pulver u. Lsg.-m. z. Herst. einer Inj.-lsg.)	PZN: 10538137, N1 733,29 €	731,49 €	1,46 €
Simoctocog alfa (Nuwiq 1000 I.E. Pulver u. Lsg.-m. z. Herst. einer Inj.-lsg.)	PZN: 10538143, N1 1.456,45 €	1.454,65 €	1,45 €
Simoctocog alfa (Nuwiq 2000 I.E. Pulver u. Lsg.-m. z. Herst. einer Inj.-lsg.)	PZN: 10538172, N1 2.902,78 €	2.900,98 €	1,45 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Octocog alfa (KOGENATE Bayer Fertigset 250 I.E. Tr.-Sub.m.L.-M.)	^a PZN: 3063917, N1 346,46 €	344,66 €	1,38 €
Octocog alfa (KOGENATE Bayer Fertigset 500 I.E. Tr.-Sub.m.L.-M.)	^a PZN: 3063923, N1 682,79 €	680,99 €	1,36 €
Octocog alfa (KOGENATE Bayer Fertigset 1.000 I.E. Tr.-S.m.L.-M.)	^a PZN: 3064118, N1 1.355,46 €	1.353,66 €	1,35 €
Octocog alfa (KOGENATE Bayer Fertigset 2.000 I.E. Tr.-	^a PZN: 4916457, N1 ^a 2.700,79 €	2.698,99 €	1,35 €

S.m.L.-M.)			
Octocog alfa (KOGENATE Bayer Fertigset 3.000 I.E. Tr.-S.m.L.-M.)	^a PZN: 6496976, N1 4.046,11 €	4.044,31 €	1,35 €
Octocog alfa (HELIXATE NexGen 250 I.E. Trockensub.m.Lösungsm.)	^b PZN: 812175, N1 346,03 €	344,23 €	1,38 €
Octocog alfa (HELIXATE NexGen 500 I.E. Trockensub.m.Lösungsm.)	^b PZN: 812181, N1 681,07 €	679,27 €	1,36 €
Octocog alfa (HELIXATE NexGen 1000 I.E. Trockensub.m.Lös.-M.)	^b PZN: 812270, N1 1.351,15 €	1.349,35 €	1,35 €
Octocog alfa (HELIXATE NexGen 2000 I.E. Trockensub.m.Lös.-M.)	^b PZN: 2498607, N1 2.655,81 €	2.654,01 €	1,33 €
Octocog alfa (HELIXATE NexGen 3000 I.E. Trockensub.m.Lös.-M.)	^b PZN: 7663270, N1 3.955,05 €	3.953,25 €	1,32 €
Octocog alfa (ADVATE 250 I.E.+ 2 ml)	^a PZN: 9771012, N1 360,93 €	359,13 €	1,44 €
Octocog alfa (ADVATE 250 I.E.)	^a PZN: 4007217, N1 360,93 €	359,13 €	1,44 €
Octocog alfa (ADVATE 500 I.E.+ 2 ml)	^a PZN: 9771029, N1 711,72 €	709,92 €	1,42 €
Octocog alfa (ADVATE 500 I.E.)	^a PZN: 4007223, N1 711,72 €	709,92 €	1,42 €
Octocog alfa (ADVATE 1000 I.E.)	^a PZN: 4007246, N1 1.413,30 €	1.411,50 €	1,41 €
Octocog alfa (ADVATE 1500 I.E.)	^a PZN: 4007269, N1 2.084,01 €	2.082,21 €	1,39 €
Octocog alfa (ADVATE 2000 I.E.)	^a PZN: 6789193, N1 2.745,89 €	2.744,09 €	1,37 €
Octocog alfa (ADVATE 3000 I.E.)	^a PZN: 6789201, N1 4.069,65 €	4.067,85 €	1,36 €
Octocog alfa (RECOMBINATE Antihä.Faktor 500 Tr.-Subst.m.Lsg.-M.)	^a PZN: 4876373, N1 666,25 €	664,45 €	1,33 €
Octocog alfa (RECOMBINATE Antihä.Faktor 1000 Tr.-Subst.m.Lsg.-M.)	^a PZN: 4876396, N1 1.322,36 €	1.320,56 €	1,32 €
Moroctocog alfa (REFACTO AF 250 I.E. Pulv.u.Lös-	^a PZN: 7773320, N1	305,57 €	1,22 €

m.z.H.e.ILO i.F.-S.)			
Moroctocog alfa (REFACTO AF 500 I.E. Pulv.u.Lös-m.z.H.e.ILO i.F.-S.)	^a PZN: 7773337, N1	602,79 €	1,21 €
Moroctocog alfa (REFACTO AF 1000 I.E.Pulv.u.Lös-m.z.H.e.ILO i.F.-S.)	^a PZN: 7773343, N1	1.197,26 €	1,20 €
Moroctocog alfa (REFACTO AF 2000 I.E.Pulv.u.Lös-m.z.H.e.ILO i.F.-S.)	^a PZN: 7773366, N1	2.386,18 €	1,19 €
Moroctocog alfa (REFACTO AF 3000 I.E.Pul.u.Loem.z.Her.e.ILO i.F.-S.)	^a PZN: 7773372, N1	3.575,11 €	1,19 €
Turoctocog alfa (NOVOEIGHT 250 I.E. Plv.u.Lsg.M.z.Her.e.Inj.-Lsg.)	^a PZN: 10174830, N1	350,56 €	1,40 €
Turoctocog alfa (NOVOEIGHT 500 I.E. Plv.u.Lsg.M.z.Her.e.Inj.-Lsg.)	^a PZN: 10174847, N1	691,91 €	1,38 €
Turoctocog alfa (NOVOEIGHT 1000 I.E. Plv.u.Lsg.M.z.Her.e.Inj.-Lsg.)	^a PZN: 10174853, N1	1.374,64 €	1,37 €
Turoctocog alfa (NOVOEIGHT 1500 I.E. Plv.u.Lsg.M.z.Her.e.Inj.-Lsg.)	^a PZN: 10174876, N1	2.041,16 €	1,36 €
Turoctocog alfa (NOVOEIGHT 2000 I.E. Plv.u.Lsg.M.z.Her.e.Inj.-Lsg.)	^a PZN: 10174882, N1	2.703,03 €	1,35 €
Turoctocog alfa (NOVOEIGHT 3000 I.E. Plv.u.Lsg.M.z.Her.e.Inj.-Lsg.)	^a PZN: 10174899, N1	4.026,79 €	1,34 €

^a Auf Basis des in der ABDA-Datenbank gelisteten ApU und des AEK wurde der AVP unter fiktiver Anwendung der AMPPreisV ermittelt

^b Auf Basis des in der ABDA-Datenbank gelisteten ApU wurde der AVP unter fiktiver Anwendung der AMPPreisV ermittelt

Stand ABDA-Datenbank: 08.10.2014

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-33 unter Nennung der verwendeten Quellen.

3.3.3.1 Besondere Situation der Faktor-VIII-Präparate; Anwendbarkeit der AMPPreisV

Im 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA heißt es (§ 9 Absatz 7):

„Der pharmazeutische Unternehmer hat die Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung gemessen am Apothekenabgabepreis und die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu übermitteln“ [23] In der Verfahrensordnung wird in der Dossiervorlage zu Modul 3 unter 3.3.3. präzisiert, dass danach „der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben“ ist.

Grundlage für diese Betrachtungsweise ist die Abgabe des zu bewertenden Arzneimittels über die Apotheken sowie die Gültigkeit der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV). Der Vertrieb über öffentliche Apotheken erfolgt für Faktor-VIII-Präparate nur in Ausnahmefällen. In der Regel (über 90 % des Vertriebs) werden die Faktor-VIII-Präparate direkt an Krankenhäuser oder ambulante Therapiezentren geliefert und sind dann aufgrund § 1 Abs. 3 Nr. 3 der AMPreisV ausgeschlossen. In den Ausnahmefällen, in denen die Faktor-VIII-Präparate über die Apotheke vertrieben werden, greift § 1 Abs. 3 Nr. 6 der AMPreisV. Unabhängig vom Vertriebsweg sind Faktor-VIII-Präparate Sonderfälle, für die die AMPreisV nicht gilt.

3.3.3.1.1 Abgabe an Therapiezentren (§ 1 Abs. 3 Nr. 3 der AMPreisV)

Faktor-VIII-Präparate (wie auch Simoctocog alfa) sind nicht an den Vertriebsweg über die Apotheken gebunden, sondern können direkt an qualifizierte Einrichtungen zur Therapie der Hämophilie A geliefert werden.

Konkret ist in § 47 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2a des AMG (Arzneimittelgesetz) die direkte Abgabe an Krankenhäuser und Ärzte geregelt, es handelt sich um „aus menschlichem Blut gewonnene Blutzubereitungen oder gentechnologisch hergestellte Blutbestandteile, die, soweit es sich um Gerinnungsfaktorzubereitungen handelt, von dem hämostaseologisch qualifizierten Arzt im Rahmen der ärztlich kontrollierten Selbstbehandlung von Blutern an seine Patienten abgegeben werden dürfen“ [24]. Diese Regelung gilt für das zu bewertende Arzneimittel, denn bei Simoctocog alfa handelt es sich um einen gentechnologisch hergestellten Gerinnungsfaktor, der von hämostaseologisch qualifizierten Ärzten im Rahmen der ärztlich kontrollierten Selbstbehandlung von Blutern an seine Patienten abgegeben werden darf.

Nach § 1 Abs. 3 Nr. 3 der AMPreisV sind vom Anwendungsbereich der AMPreisV Preisspannen und Preise der Apotheken ausgenommen, wenn es sich um eine Abgabe „an die in § 47 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 bis 9 des Arzneimittelgesetzes genannten Personen und Einrichtungen unter den dort bezeichneten Voraussetzungen“ [25] handelt.

3.3.3.1.2 Grundsätzlicher Ausschluss der Faktor-VIII-Präparate aus der AM-PreisV (§ 1 Abs. 3 Nr. 6 der AMPreisV)

Unter § 1 Abs. 3 Nr. 6 der AMPreisV wird unabhängig vom Vertriebsweg präzisiert, dass „Blutkonzentrate, die zur Anwendung bei der Bluterkrankheit“ bestimmt sind, ganz grundsätzlich von der AM-PreisV ausgenommen sind.

3.3.3.1.3 Fazit

Diese Besonderheit (Ausnahme von der AM-PreisV) trifft nicht nur auf Simoctocog alfa, sondern auch auf alle anderen Faktor-VIII-Präparate und damit auch die zweckmäßige Vergleichstherapie zu.

3.3.3.2 Kostendarstellung der Präparate – Absprache mit dem G-BA

Aufgrund der unter 3.3.3.1 ausgeführten Besonderheiten bei der Preisbildung von Faktor-VIII-Präparaten, wurde die Kostendarstellung im Beratungsgespräch mit dem G-BA thematisiert.

Der G-BA erkennt den zum Vertrieb über öffentliche Apotheken den für Faktor-VIII-Präparate alternativen direkten Vertrieb z. B. an Krankenhäuser und ambulante Therapiezentren an, ebenso die Gültigkeit der §§ 1 Abs. 3 Nr. 3 und 6 der AMPreisV.

Nach Vorgabe des G-BA sind dennoch Apothekenabgabepreise anzugeben [26]. Dabei sollen – soweit zutreffend – berücksichtigt werden:

- §§ 2 und 3 der AMPreisV in Verbindung mit § 78 Abs. 3 Satz 1 AMG
- Rabatte (§§ 130, 130a und ggf. 130b SGB V)

Einheitliche Herstellerabgabepreise wie nach § 78 Abs. 3 Satz 1 AMG gefordert, können nur auf den in der Lauer-Taxe gelisteten Preisen beruhen.

Aufgrund der Besonderheiten der Preisbildung von Faktor-VIII-Präparaten (s. 3.3.3.1) sind die Preisangaben zu Faktor-VIII-Präparaten in der Großen Deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe) häufig unvollständig und/oder uneinheitlich. Es sind dennoch die Daten, die am besten geeignet sind, um einheitliche, vergleichbare Preise für das zu bewertende Arzneimittel Simoctocog alfa und die zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen.

Es gibt keine öffentlich zugänglichen, einheitlichen Daten, die juristisch erlaubt und geeignet sind, um für die Darstellung der Jahrestherapiekosten im vorliegenden Nutzendossier zu Simoctocog alfa darzustellen. Die GKV-Arzneimittelschnellinformation (GAmSi-Daten) nach § 84 Abs. 5 SGB V könnte in speziellen Situationen eine zusätzliche Quelle für Preisinformationen sein. Diese Einschätzung hält einer genaueren Überprüfung jedoch nicht Stand. Der GAmSi-Datensatz ist nicht öffentlich zugänglich und aus den veröffentlichten Berichten sind keine vergleichbaren Preise zu entnehmen. Daher kann der GAmSi-Datensatz nicht als alternative Informationsquelle herangezogen und für die Kostendarstellung verwendet werden.³¹

3.3.3.3 Kostendarstellung der Präparate – tatsächliches Vorgehen

Der vorliegende Vergleich der Kosten von Simoctocog alfa (Nuwiq®) mit den Kosten seiner zweckmäßigen Vergleichstherapie Octocog alfa (Kogenate®, Helixate® NexGen, Advate®, Recombinate AF®) sowie den Wirkstoffen Moroctocog alfa (ReFacto®) und Turoctocog alfa (NovoEight®) beruht auf den in Tabelle 3-33 angegebenen Apothekenabgabepreisen, die –

³¹ Es handelt sich um zweckgebunden erhobene Daten, die dem GKV-Spitzenverband zur Erfüllung der in § 84 Abs. 5 SGB V bestimmten gesetzlichen Aufgaben übermittelt werden. Eine Verwendung dieser Daten zu anderen Zwecken ist daher auch juristisch angreifbar.

wie im Beratungsgespräch mit dem GBA festgelegt – auf Basis der jeweils verfügbaren Preisinformationen unter Anwendung der AMPPreisV [25] gebildet wurden (Erläuterung s. folgender Abschnitt).

Rechenweg

Basierend auf den in Tabelle 3-34 aufgeführten Apothekeneinkaufspreisen (AEK) wurde der in Tabelle 3-33 geforderte Apothekenabgabepreis bzw. Apothekenverkaufspreis (AVP) wie folgt berechnet:

Als Zuschlag auf den AEK ergibt sich der Apothekenzuschlag entsprechend § 3 AMPPreisV [25] nach: $0,03 \times \text{AEK} + 8,35 \text{ EUR} + 0,16 \text{ EUR}$. Auf den so ermittelten AVP (netto) wurde die Mehrwertsteuer in Höhe von 19 % zugerechnet, um zu dem dargestellten Wert AVP (brutto) zu gelangen.

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

1. Der Rabatt gemäß § 130 SGB V (Apothekenrabatt) wurde in Höhe von 1,80 EUR³² berücksichtigt.
2. Der Rabatt gemäß § 130a Abs. 1 SGB V (Herstellerrabatt) wurde nicht in Abzug gebracht, da dieser nach § 130a Abs. 1 S. 6 SGB V nur für Fertigarzneimittel erhoben wird, deren Apothekenabgabepreise aufgrund der Preisvorschriften nach dem Arzneimittelgesetz bestimmt sind, von der Faktor-VIII-Präparate ausgenommen sind.

Beispielrechnung für 1.000 I.E. Kogenate® (PZN: 3064118)

AEK	1097,60 EUR
+ Apothekenzuschlag:	41,44 EUR (3 % vom AEK + 8,35 EUR + 0,16 EUR)
= AVP netto:	1139,045 EUR
+ 19 % Umsatzsteuer:	216,42 EUR
= AVP brutto:	1355,46 EUR
./. Apothekenrabatt:	1,80 EUR
Kosten:	1353,66 EUR

³² Verwendet wird der Apothekenabschlag, der zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung gültig ist. Der in § 130 SGB V aufgeführte Wert von 2,05 € [27] wird in Verhandlungen von GKV-Spitzenverband und Deutschem Apothekerverband angepasst. Für 2014 ist der entsprechende Abschlag auf 1,80 € festgelegt, für 2015 beträgt er 1,77 € [28].

3.3.3.4 Kostendarstellung der Präparate – weitere Kommentierung

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

1. Ist ein AVP in der ABDA-Datenbank angegeben, wird dieser übernommen.
2. Ist lediglich der AEK in der ABDA-Datenbank angegeben, erfolgt die Ermittlung des AVP sowie der den Krankenkassen entstehenden Kosten analog der Kostenermittlung für Kogenate[®] (s. Beispiel)
3. Ist lediglich der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) in der ABDA-Datenbank angegeben, wird der Großhandelszuschlag entsprechend § 2 AMPPreisV wie folgt gebildet: $0,0315 \times \text{ApU}$, wobei der so ermittelte Zuschlag den Betrag von 37,80 EUR nicht überschreiten darf. Anschließend wird ein Festzuschlag von 0,70 EUR erhoben. Der so gebildete Großhandelszuschlag wird anschließend auf den ApU aufgeschlagen und bildet den AEK, aus dem wie unter 1. beschrieben der AVP errechnet wird.

Tabelle 3-34: Angaben in der Lauer-Taxe zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	PZN, Normgröße	ApU	AEK
Octocog alfa (KOGENATE Bayer Fertigset 250 I.E. Tr.-Sub.m.L.-M.)	PZN: 3063917, N1	274,40 €	274,40 €
Octocog alfa (KOGENATE Bayer Fertigset 500 I.E. Tr.-Sub.m.L.-M.)	PZN: 3063923, N1	548,80 €	548,80 €
Octocog alfa (KOGENATE Bayer Fertigset 1.000 I.E. Tr.-S.m.L.-M.)	PZN: 3064118, N1	1.097,60 €	1.097,60 €
Octocog alfa (KOGENATE Bayer Fertigset 2.000 I.E. Tr.-S.m.L.-M.)	PZN: 4916457, N1	2.195,20 €	2.195,20 €
Octocog alfa (KOGENATE Bayer Fertigset 3.000 I.E. Tr.-S.m.L.-M.)	PZN: 6496976, N1	3.292,80 €	3.292,80 €
Octocog alfa (HELIXATE NexGen 250 I.E. Trockensub.m.Lösungsm.)	PZN: 812175, N1	265,00 €	-
Octocog alfa (HELIXATE NexGen 500 I.E. Trockensub.m.Lösungsm.)	PZN: 812181, N1	530,00 €	-
Octocog alfa (HELIXATE NexGen 1000 I.E. Trockensub.m.Lös.-M.)	PZN: 812270, N1	1.060,00 €	-
Octocog alfa (HELIXATE NexGen 2000 I.E. Trockensub.m.Lös.-M.)	PZN: 2498607, N1	2.120,00 €	-
Octocog alfa (HELIXATE NexGen 3000 I.E. Trockensub.m.Lös.-M.)	PZN: 7663270, N1	3.180,00 €	-
Octocog alfa (ADVATE 250 I.E.+ 2 ml)	PZN: 9771012, N1	270,00 €	286,20 €
Octocog alfa (ADVATE 250 I.E.)	PZN: 4007217, N1	270,00 €	286,20 €

Octocog alfa (ADVATE 500 I.E.+ 2 ml)	PZN: 9771029, N1	540,00 €	572,40 €
Octocog alfa (ADVATE 500 I.E.)	PZN: 4007223, N1	540,00 €	572,40 €
Octocog alfa (ADVATE 1000 I.E.)	PZN: 4007246, N1	1.080,00 €	1.144,80 €
Octocog alfa (ADVATE 1500 I.E.)	PZN: 4007269, N1	1.620,00 €	1.692,00 €
Octocog alfa (ADVATE 2000 I.E.)	PZN: 6789193, N1	2.160,00 €	2.232,00 €
Octocog alfa (ADVATE 3000 I.E.)	PZN: 6789201, N1	3.240,00 €	3.312,00 €
Octocog alfa (RECOMBINATE Antihä.Faktor 500 Tr.-Subst.m.Lsg.-M.)	PZN: 4876373, N1	505,00 €	535,30 €
Octocog alfa (RECOMBINATE Antihä.Faktor 1000 Tr.-Subst.m.Lsg.-M.)	PZN: 4876396, N1	1.010,00 €	1.070,60 €
Moroctocog alfa (REFACTO AF 250 I.E. Pulv.u.Lös-m.z.H.e.ILO i.F.-S.)	PZN: 7773320, N1	242,50 €	242,50 €
Moroctocog alfa (REFACTO AF 500 I.E. Pulv.u.Lös-m.z.H.e.ILO i.F.-S.)	PZN: 7773337, N1	485,00 €	485,00 €
Moroctocog alfa (REFACTO AF 1000 I.E.Pulv.u.Lös-m.z.H.e.ILO i.F.-S.)	PZN: 7773343, N1	970,00 €	970,00 €
Moroctocog alfa (REFACTO AF 2000 I.E.Pulv.u.Lös-m.z.H.e.ILO i.F.-S.)	PZN: 7773366, N1	1.940,00 €	1.940,00 €
Moroctocog alfa (REFACTO AF 3000 I.E.Pulv.u.LoeM.z. Her.e.ILO i.F.-S.)	PZN: 7773372, N1	2.910,00 €	2.910,00 €
Turoctocog alfa (NOVOEIGHT 250 I.E. Plv.u.Lsg.M.z.Her.e.Inj.-Lsg.)	PZN: 10174830, N1	270,00 €	279,21 €
Turoctocog alfa (NOVOEIGHT 500 I.E. Plv.u.Lsg.M.z.Her.e.Inj.-Lsg.)	PZN: 10174847, N1	540,00 €	557,71 €
Turoctocog alfa (NOVOEIGHT 1000 I.E. Plv.u.Lsg.M.z.Her.e.Inj.-Lsg.)	PZN: 10174853, N1	1.080,00 €	1.114,72 €
Turoctocog alfa (NOVOEIGHT 1500 I.E. Plv.u.Lsg.M.z.Her.e.Inj.-Lsg.)	PZN: 10174876, N1	1.620,00 €	1.658,50 €
Turoctocog alfa (NOVOEIGHT 2000 I.E. Plv.u.Lsg.M.z.Her.e.Inj.-Lsg.)	PZN: 10174882, N1	2.160,00 €	2.198,50 €
Turoctocog alfa (NOVOEIGHT 3000 I.E. Plv.u.Lsg.M.z.Her.e.Inj.-Lsg.)	PZN: 10174899, N1	3.240,00 €	3.278,50 €

Die Preisangaben (AEK) für zweckmäßigen Vergleichstherapie Octocog alfa (Kogenate[®], Helixate[®] NexGen, Advate[®], Recombinate AF[®]) und für andere rekombinante Faktor-VIII-Präparate mit den Wirkstoffen Moroctocog alfa (ReFacto AF[®]) und Turoctocog alfa (NovoEight[®]) wurden ABDA-Datenbank (Stand: 08.10.2014) entnommen. Es wurden ausschließlich Fertigarzneimittel berücksichtigt, die für den ambulanten Bereich zugelassen sind. Reimporte wurden nicht berücksichtigt. Die den Krankenkassen entstehenden Kosten

wurden der Vorlage entsprechend durch Abzug des gesetzlichen Rabatts nach § 130 SGB V (Apothekenrabatt) ermittelt. Der Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (Herstellerrabatt) wurde nicht in Abzug gebracht, da dieser nach § 130a Abs. 1 S. 6 SGB V nur für Fertigarzneimittel erhoben wird, deren Apothekenabgabepreise aufgrund der Preisvorschriften nach dem Arzneimittelgesetz bestimmt sind. Zur besseren Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Packungsgrößen wurden ergänzend die Kosten je Internationaler Einheit (I.E.) dargestellt.

Die in der Tabelle 3-33 zu Simoctocog alfa (Nuwiq®) dargestellten Preise bzw. Kosten wurden in Analogie zu der bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie Octocog alfa (Kogenate®, Helixate® NexGen, Advate®, Recombinate AF®) und bei anderen rekombinante Faktor-VIII-Präparaten mit den Wirkstoffen Moroctocog alfa (ReFacto AF®) und Turoctocog alfa (NovoEight®) angewandten Berechnungsmethode ermittelt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-35 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-35: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)³³

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Simoctocog alfa (Nuwiq®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (alle Altersstufen)	Keine	0	0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Octocog alfa (Kogenate®, Helixate® NexGen, Advate®, Recombinate AF®*)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (alle Altersstufen)	Keine	0	0
Moroctocog alfa (Refacto AF®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (alle Altersstufen)	Keine	0	0
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (alle Altersstufen)	Keine	0	0

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-35 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Grundsätzlich basieren Art und Häufigkeit der oben genannten zusätzlichen GKV-Leistungen, d. h. Laboruntersuchungen oder Monitoring- und Sicherheitsmaßnahmen auf Angaben der

³³ Die Angaben zu zusätzlichen GKV-Leistungen sind auf Leistungen beschränkt, bei denen es zwischen zu bewertendem Arzneimittel und zweckmäßiger Vergleichstherapie regelhafte Unterschiede gibt.

jeweiligen Fachinformation. Die Angaben beschränken sich dabei auf solche Leistungen, bei denen entsprechend Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung bestehen. In Tabelle 3-35 sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen aufgeführt, weil zwischen den verschiedenen Faktor-VIII-Präparaten, also auch zwischen Simoctocog alfa und Octocog alfa, diesbezüglich keine Unterschiede bestehen. Dies wird im folgenden Abschnitt noch einmal erläutert.

Laut Fachinformationen von Simoctocog alfa (Nuwiq®) [1] und Octocog alfa (Kogenate® [3-7], Helixate® NexGen [8-12], Advate® [19], Recombinate AF® [13-15]) und Refacto AF® [16, 17], NovoEight® [18] ist während des Behandlungsverlaufes zur Steuerung der zu verabreichenden Dosis und der Häufigkeit der Injektionen eine angemessene Bestimmung der Faktor-VIII-Spiegel angeraten.

Insbesondere größere chirurgische Eingriffen erfordern eine genaue Überwachung der Substitutionstherapie durch Bestimmung der Faktor-VIII-Aktivität im Plasma [1, 3-19]. Die Häufigkeit der Bestimmung der Faktor-VIII-Plasmaspiegel ist abhängig von Behandlungsregime (Prophylaxe bzw. Bedarfstherapie) wie auch von patientenindividuellen Faktoren. Sie unterscheidet sich nicht in Abhängigkeit vom eingesetzten Faktor-VIII-Präparat.

Die Bildung neutralisierender Antikörper (Inhibitoren) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Hämophilie-A-Patienten. Deswegen sollten entsprechend der Fachinformationen alle Patienten, die mit Blutgerinnungsfaktor VIII behandelt werden, regelmäßig auf die Bildung von Inhibitoren gegen Faktor VIII überwacht werden. Eine Testung auf Inhibitoren muss erfolgen, wenn die erwarteten Faktor-VIII-Plasmaaktivitäten nicht erreicht werden oder die Blutung nicht mit einer angemessenen Dosis unter Kontrolle gebracht werden kann [1, 3-19]. Die Häufigkeit der Durchführung von Inhibitor-Tests gemäß den Vorgaben in den Fachinformationen zu Simoctocog alfa (Nuwiq®) und zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie Octocog alfa (Kogenate®, Helixate® NexGen, Advate®, Recombinate AF®) sowie bei anderen rekombinante Faktor-VIII-Präparaten mit den Wirkstoffen Moroctocog alfa (ReFacto AF®) und Turoctocog alfa (NovoEight®) ist abhängig vom Auftreten entsprechender klinischer Anzeichen. Sie unterscheidet sich nicht in Abhängigkeit vom eingesetzten Faktor-VIII-Präparat.

Des Weiteren können die Anlage und damit auch die Pflege und der Wechsel eines zentralen Venenkatheters zu Applikation nötig sein. Die Anlage erfolgt meist ambulant und die Abrechnung ist in speziellen Verträgen geregelt.

Auch Schulungen der Patienten zur Pflege des gegebenenfalls einzusetzenden zentralen Venenkatheters und allgemein zum Durchführen von Injektionen können notwendig sein. Dies erfolgt im Rahmen der intensiven medizinischen Betreuung der Hämophilie-A-Patienten. Auch hier ist kein regelhafter Unterschied zwischen den Präparaten zu erwarten.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-36 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-35 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so

zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-36: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems (Faktor VIII, Gebührenordnungs-Position 32216)	24,30 €
Hemmkörperbestimmung (Bethesda- Assay) Gebührenordnungs-Position 32227)	20,70 €
Implantation und Wechsel eines zentralen Venenkatheters, je	k. A.
Patientenschulung zur Anwendung und Pflege eines zentralen Venenkatheters	k. A.
Patientenschulung zur Applikation der Faktor-VIII-Präparate	k. A. ³⁴

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-36 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die dargestellten Laborparameter und ärztlichen Leistungen stellen die im EBM-Katalog aufgeführten Eurowerte die Kosten pro Untersuchung für die GKV dar.

Entsprechend den Angaben aus dem EBM (Einheitlicher Bewertungsmaßstab) 2014 (Zugriff 08.10.2014; Q4/2014) wird die quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems als GOP 32216 mit 24,30 € und die Hemmkörperbestimmung (Bethesda-Assay) als GOP 32227 mit 20,70 € vergütet.

Geben Sie in Tabelle 3-37 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-35 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-36 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-20 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-22 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

³⁴ Auf eine detaillierte Kostendarstellung für die Anlage und Pflege eines zentralen Venenkatheters, sowie für die Schulung der Patienten wurde an dieser Stelle verzichtet. Die Hämophilie-A-Patienten sind sehr gut versorgt und bedürfen einer regelmäßigen Überwachung, die auch die Schulung der Patienten beinhaltet. Die Diagnostik und Versorgung von Patienten mit Hämophilie ist im Katalog seltener Erkrankungen und Erkrankungen mit besonderem Krankheitsverläufen in § 116 b Absatz 3 SGB V und in der Richtlinie des G-BA enthalten. In dem Beschluss vom 18. Januar 2007 konkretisiert der G-BA unter anderem den Behandlungsauftrag, der explizit auch die Schulung von Patient und häuslichem Umfeld in Bezug auf die Heimselbstbehandlung umfasst.

Tabelle 3-37: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Simoctocog alfa (Nuwiq®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (alle Altersstufen)	Keine	0 €	0 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Octocog alfa (Kogenate®), Helixate® NexGen, Advate®, Recombinate AF®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (alle Altersstufen)	Keine	0 €	0 €
Moroctocog alfa (Refacto AF®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (alle Altersstufen)	Keine	0 €	0 €
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (alle Altersstufen)	Keine	0 €	0 €

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-39 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-20, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-22) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Im Folgenden werden die Jahrestherapiekosten, wie sie sich aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 ergeben, dargestellt. Die Kosten pro Patient, die sich daraus ergeben, beziehen sich allein auf eine prophylaktische Substitutionstherapie.

In Tabelle 3-39 sind die Jahrestherapiekosten für alle Patienten in der Zielpopulation angegeben (3.000-3.500 Patienten). Die Zielpopulation ist definiert als substitutionspflichtige Hämophilie-A-Patienten. Nicht alle Patienten der Zielpopulation erhalten eine Prophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten. Viele Patienten werden lediglich im Bedarfsfall therapiert. Zusätzlich werden auch Patienten, die eine Prophylaxe erhalten, im Bedarfsfall zusätzlich therapiert. Weder diese zusätzliche Behandlung, noch die Tatsache, dass ein Teil der Patienten keine Prophylaxe erhält, ist bei dieser Darstellung berücksichtigt. Auch interindividuell unterschiedliche Dosierungen werden nicht berücksichtigt. Die angegebenen Kosten sind gegenüber den wirklich anfallenden Kosten überschätzt.

Die Verteilung der Population auf die einzelnen Alterskohorten kann der folgenden Tabelle 3-38 entnommen werden und ist angelehnt an die Verteilung in der Gesamtbevölkerung [29].

Tabelle 3-38: Altersverteilung in der deutschen Bevölkerung

		Min.	Max.
Zielpopulation		3000	3.500
< 6 LJ.	5,0%	150	175
6 – 12 LJ.	5,3%	159	186
12 – 18 LJ.	5,9%	177	206
> 18 LJ.	83,8%	2.514	2.933

Tabelle 3-39: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Simoctocog alfa (Nuwiq®)	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten < 6 Jahre) – Prophylaxe	67.693,53 € - 266.200,95 €	10.154.030 € - 46.585.166 €
	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 6 - 12 Jahre) – Prophylaxe	133.862,67 € - 467.757,15 €	21.284.165 € - 87.002.830 €
	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 12 - 18 Jahre) – Prophylaxe	266.200,95 € - 797.080,29 €	47.117.568 € - 164.198.540 €
	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten ≥ 18 Jahre) – Prophylaxe	467.757,15 € - 930.942,96 €	1.175.941.475 € - 2.730.455.702 €
Summe			1.254.497.238 € - 3.028.242.238 €
Simoctocog alfa (Nuwiq®)	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten – Bedarfsbehandlung (alle Altersstufen)	Patientenindividuell und abhängig von der Situation	Patientenindividuell und abhängig von der Situation
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Octocog alfa (Kogenate®)	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten < 6 Jahre) – Prophylaxe	63.072,78 € - 247.719,78 €	9.460.917 € - 43.350.962 €
	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 6 - 12 Jahre) – Prophylaxe	124.621,17 € - 435.413,73 €	19.814.766 € - 80.986.954 €
	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 12 - 18 Jahre) – Prophylaxe	247.719,78 € - 740.108,73 €	43.846.401 € - 152.462.398 €
	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten ≥ 18 Jahre) – Prophylaxe	435.413,73 € - 864.729,90 €	1.094.630.117 € - 2.536.252.797 €
Summe			1.167.752.201 € - 2.813.053.111 €

Octocog alfa (Kogenate®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten – Bedarfsbehandlung (alle Altersstufen)	Patientenindividuell und abhängig von der Situation	Patientenindividuell und abhängig von der Situation
Octocog alfa (Helixate® NexGen)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten < 6 Jahre) – Prophylaxe	62.994,09 € - 246.931,05 €	9.449.114 € - 43.212.934 €
	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 6 - 12 Jahre) – Prophylaxe	124306,41 € - 434.231,55 €	19.764.719 € - 80.767.068 €
	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 12 - 18 Jahre) – Prophylaxe	246.931,05 € - 723.444,75 €	43.706.796 € - 149.029.619 €
	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten ≥ 18 Jahre) – Prophylaxe	434.231,55 € - 847.751,16 €	1.091.658.117 € - 2.486.454.152 €
Summe			1.164.578.746 € - 2.759.463.773 €
Octocog alfa (Helixate® NexGen)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten – Bedarfsbehandlung (alle Altersstufen)	Patientenindividuell und abhängig von der Situation	Patientenindividuell und abhängig von der Situation
Octocog alfa (Advate®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten < 6 Jahre) – Prophylaxe	75.058,17 € - 370.061,67 €	11.258.726 € - 64.760.792 €
	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 6 - 12 Jahre) – Prophylaxe	129.915,36 € - 446.765,22 €	20.656.542 € - 83.098.331 €
	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 12 - 18 Jahre) – Prophylaxe	258.304,50 € - 744.416,55 €	45.719.897 € - 153.349.809 €
	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten ≥ 18 Jahre) – Prophylaxe	446.765,22 € - 874.331,91 €	1.123.167.763 € - 2.564.415.492 €
Summe			1.200.802.928 € - 2.865.624.424 €
Octocog alfa (Advate®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten – Bedarfsbehandlung (alle	Patientenindividuell und abhängig von der Situation	Patientenindividuell und abhängig von der Situation

	Altersstufen)		
Octocog alfa (Recombinate AF®)	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten < 6 Jahre) – Prophylaxe	121.594,35 € - 241.662,48 €	18.239.153 € - 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 €
Summe			1.295.425.863 € - 2.764.561.180 €
Octocog alfa (Recombinate AF®)	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten – Bedarfsbehandlung (alle Altersstufen)	Patientenindividuell und abhängig von der Situation	Patientenindividuell und abhängig von der Situation
Moroctocog alfa (ReFacto AF®)	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten < 6 Jahre) – Prophylaxe	55.919,31 € - 219.098,58 €	8.387.897 € - 38.342.252 €
	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 6 - 12 Jahre) – Prophylaxe	110.310,57 € - 385.328,46 €	17.539.381 € - 71.671.094 €
	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 12 - 18 Jahre) – Prophylaxe	219.098,58 € - 654.245,13 €	38.780.449 € - 134.774.497 €
	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten ≥ 18 Jahre) – Prophylaxe	385.328,46 € - 764.555,70 €	968.715.748 € - 2.242.441.868 €
Summe			1.033.423.475 € - 2.487.229.711 €
Moroctocog alfa (ReFacto AF®)	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten – Bedarfsbehandlung (alle Altersstufen)	Patientenindividuell und abhängig von der Situation	Patientenindividuell und abhängig von der Situation
Tutoctocog alfa (NovoEight®)	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten < 6	54.687,36 € - 269.131,20 €	8.203.104 € - 47.097.960 €

	Jahre) – Prophylaxe		
	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 6 - 12 Jahre) – Prophylaxe	107.937,96 € - 476.360,04 €	17.162.136 € - 88.602.967 €
	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 12 - 18 Jahre) – Prophylaxe	214.443,84 € - 790.804,56 €	37.956.560 € - 162.905.739 €
	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten ≥ 18 Jahre) – Prophylaxe	373.108,32 € - 897.310,44 €	937.994.316 € - 2.631.811.521 €
Summe			1.001.316.116 € - 2.930.418.187 €
Tutoctocog alfa (NovoEight®)	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten – Bedarfsbehandlung (alle Altersstufen)	Patientenindividuell und abhängig von der Situation	Patientenindividuell und abhängig von der Situation
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-20, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-22 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

3.3.5.1 Angaben zu Jahrestherapiekosten – Bezug zur realen Versorgungssituation

Die in Tabelle 3-39 dargestellten Jahrestherapiekosten beruhen auf modellhaften Annahmen (Prophylaxe für alle Patienten, Dosierung für alle Patienten entsprechend der Angaben in der Fachinformation, große Spanne (Gleichbehandlung aller Altersgruppen), ...) und spiegeln nicht die reale Versorgungssituation in Deutschland wider.

Die oberen Grenzen der angegebenen Spannen der Jahrestherapiekosten liegen erheblich höher als in der Realität an Kosten zu Lasten der GKV für Faktor-VIII-Präparate zu erwarten ist.

Den Angaben in Tabelle 3-39 liegt ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 30.425 I.E.-638.750 I.E. pro Patient (sowohl Simoctocog alfa als auch Octocog alfa), zugrunde. Multipliziert mit einer Zielpopulation der Größe 3.000-3.500 Patienten errechnet sich daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 91.275.000-2.235.625.000 I.E., der die Basis für die Kostendarstellung ist. Zur Einschätzung des tatsächlichen Verbrauchs liegen für Deutschland zwei Informationsquellen vor, auf die in den folgenden Abschnitten 3.3.5.1.1 und 3.3.5.1.2 eingegangen wird.

3.3.5.1.1 Gesamtverbrauch in Deutschland entsprechend Angaben des DHR

Wie bereits einleitend unter 3.3.1 erwähnt, sind im DHR nicht nur die substitutionspflichtigen Hämophilie-A-Patienten erfasst, sondern auch der Verbrauch an Faktor-VIII-Präparaten in Deutschland.

Tabelle 3-40: Verbrauch an Faktor-VIII-Konzentraten in Deutschland (Meldungen der Ärzte an das DHR) [30]

Jahr	Faktor-VIII-Präparate insgesamt [I.E.]	rekombinante Faktor-VIII-Präparate [I.E.]	plasmatische Faktor-VIII-Präparate [I.E.]	Durchschnittlicher Verbrauch über die Jahre 2008-2012
2008	445.253.925	240.807.075	204.446.850	483.719.954
2009	468.280.216	257.232.866	211.047.350	
2010	512.979.904	290.243.055	222.736.849	
2011	513.515.403	300.370.103	213.145.300	
2012	478.570.322	286.196.372	192.373.950	

In den Jahren 2008-2012 wurden gemäß der Meldungen der Ärzte an das DHR in Deutschland pro Jahr im Schnitt 483.719.954 I.E. an Faktor-VIII-Präparaten für Hämophilie-A-Patienten verbraucht. Im Gegensatz dazu wurden dem DHR von den Herstellern für das Jahr 2013 704.045.786 I.E. verkaufter Einheiten gemeldet [31], was zeigt, dass die Meldung der Verbräuche durch die Ärzte nicht vollständig ist.

3.3.5.1.2 Gesamtverbrauch in Deutschland entsprechend Herstellerangaben PPTA bzw. Meldungen nach § 21 TFG an das PEI

Auch die Plasma Protein Therapeutics Association (PPTA) stellt für verschiedene Länder (auch Deutschland) den ihr gemeldeten Gesamtverbrauch an Faktor-VIII-Präparaten pro Jahr dar. Von der PPTA sind die Verbräuche der rekombinanten und plasmatischen Faktor-VIII-Präparate graphisch dargestellt. Genaue Zahlen lassen sich daraus nicht ableiten, der Gesamtjahresverbrauch lässt sich sehr wohl aber abschätzen. Der mittlere Verbrauch pro Monat liegt für die rekombinanten Präparate ungefähr bei 33-34 Mio I.E. Dies entspricht pro Jahr ca. 402.000.000 I.E.³⁵.

³⁵ 33,5 Mio x 12

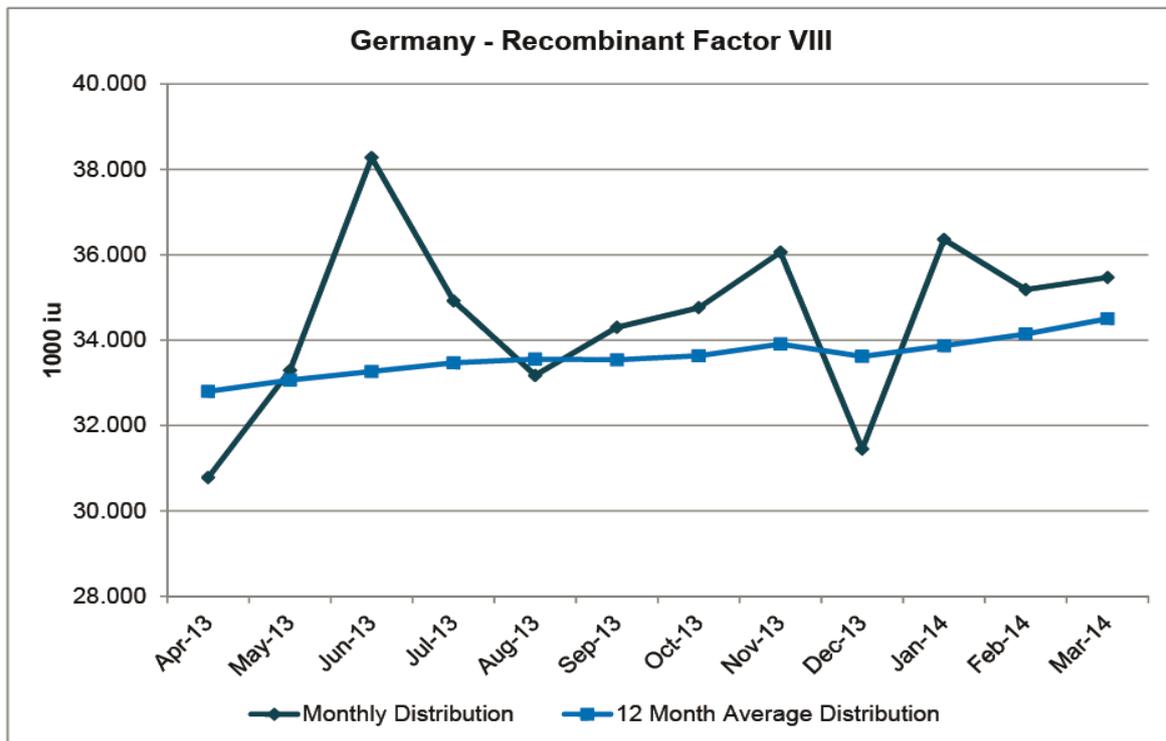


Abbildung 3: Verbrauch an rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten (Quelle: PPTA [32])

Der Verbrauch der aus humanem Plasma gewonnenen Präparate liegt mit 26-27 Mio I.E. pro Monat und entsprechend ca. 318.000.000³⁶ IE pro Jahr etwas niedriger als der Verbrauch der rekombinanten Präparate.

Dabei ist der Verbrauch allein für Hämophilie-A-Patienten niedriger als die hier dargestellten Daten, da der Anteil an plasmatischen Faktor-VIII-Präparaten, die aufgrund ihres hohen Anteils an vWF bei der von-Willebrand-Krankheit eingesetzt werden, in dieser Summe enthalten ist.

³⁶ 26,5 Mio x 12

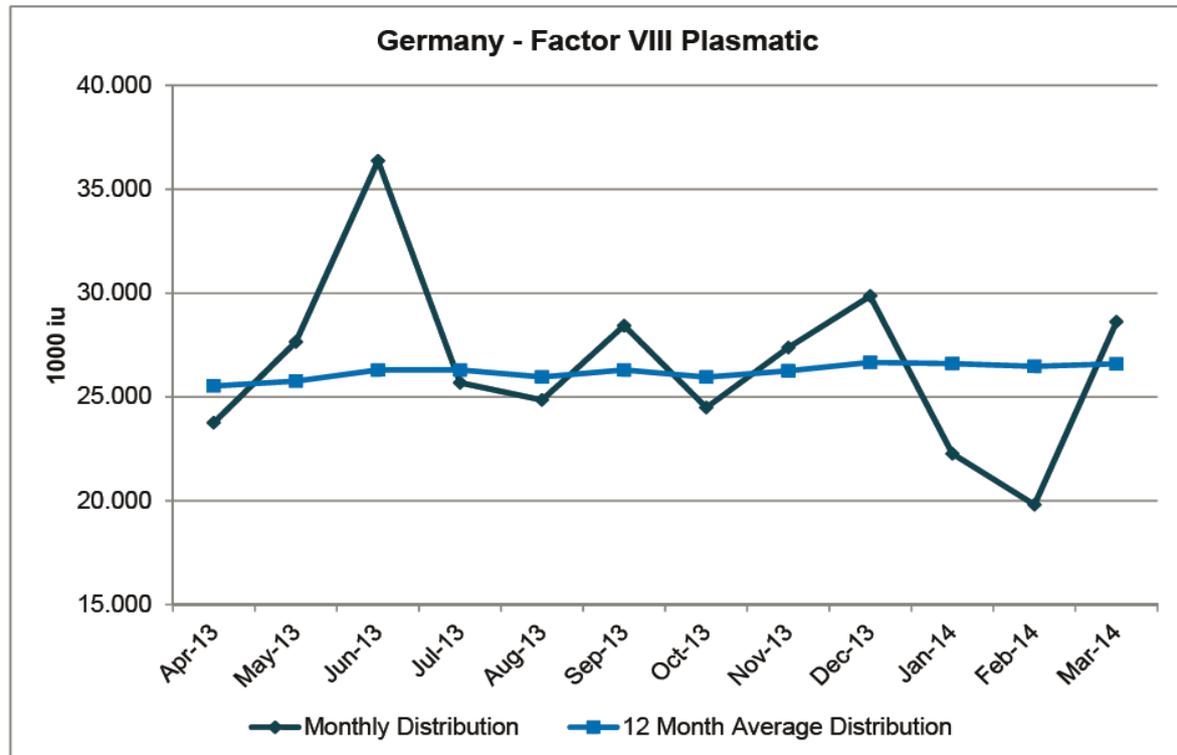


Abbildung 4: Verbrauch an plasmatischen Faktor-VIII-Präparaten (Quelle PPTA [33])

Insgesamt ergibt sich aus den Daten der PPTA ein jährlicher Verbrauch von 720.000.000 I.E. an Faktor-VIII-Präparaten.

Dies deckt sich sehr gut mit den Angaben gemäß den Meldungen nach § 21 TFG für das Jahr 2013 für die laut Herstellerangaben auf dem deutschen Markt verkauften Faktor-VIII-Präparate (s. 3.3.5.1.1). Danach wurden im Jahr 2013 insgesamt 704.045.786 I.E. Faktor VIII verkauft. Davon waren 402.872.250 I.E. rekombinanter Faktor VIII und 301.173.536 I.E. Faktor VIII aus humanem Plasma [31].

3.3.5.1.3 Bezug zur realen Versorgungssituation – Fazit

Sowohl die Daten aus dem DHR als auch die Daten der PPTA zeigen, dass der wirkliche Verbrauch an Faktor-VIII-Präparaten sehr viel niedriger ist als die Darstellung der Jahrestherapiekosten vermuten lässt. Dabei liegt der im DHR angegebene Verbrauch niedriger als die Angaben der PPTA mit 720.000.000 I.E. pro Jahr. Die Meldungen der PPTA sind wahrscheinlich vollständiger als die Meldungen des DHR. Sie erfasst die nach Herstellerangaben auf dem deutschen Markt verkauften Mengen. Bei den Angaben zu plasmatischen Faktor-VIII-Präparaten sind auch die für die Therapie der von-Willebrand-Erkrankung eingesetzten Faktor-VIII-Präparate mit hohem Gehalt an vWF mit erfasst. Daher ist dieser Wert zu hoch, wenn es darum geht, die für die Behandlung der Hämophilie A eingesetzte Mengen abzuschätzen. Damit stellen die 720.000.000 I.E. pro Jahr die obere

Grenze des realistischen Verbrauchs an Faktor-VIII-Präparaten für die Hämophilie-A-Patienten in Deutschland dar.

Dieser tatsächliche Verbrauch von maximal 720.000.000 I.E. ist nur ein Bruchteil der oberen Grenze der oben angegebenen Spanne von 2.235.625.000 I.E., was zeigt, dass die streng nach Fachinformation vorgenommene Ableitung des Verbrauchs und der daraus resultierenden Kosten keine adäquate Abbildung der tatsächlichen Verhältnisse im deutschen Versorgungskontext darstellt.

3.3.5.1.4 Gründe für die Überschätzung des Verbrauchs basierend auf den Angaben in der Fachinformation

Die tatsächlichen Verbräuche und die Angaben, die der Jahrestherapiekostendarstellung in Tabelle 3-39 zugrunde liegen, sind aus mehreren Gründen überschätzt. Vor allen Dingen sind dies:

- Prophylaxe wurde für alle Patienten angenommen
- Dosierung für alle Patienten entsprechend der Angaben in der Fachinformation
- Gleichbehandlung aller Altersgruppen

Die Überschätzung, die die Annahme einer Prophylaxe für alle substitutionspflichtigen Hämophilie-A-Patienten, zur Grundlage hat, wurde bereits diskutiert (s. 3.3.5).

Die Dosierung der Faktor-VIII-Präparate erfolgt patientenindividuell je nach Ausprägung der Erkrankung bei dem Patienten und Ansprechen auf das Präparat. In den Fachinformationen wird angegeben, dass eine abweichende Dosierung möglich sein kann [1]. Besonders Kinder benötigen bezogen auf das Körpergewicht oft eine höhere Dosierung, übergewichtige Patienten kommen oft aber auch mit niedrigeren Dosierungen aus (s. nachfolgende Tabelle 3-43), da das Blutvolumen im Verhältnis zum Gesamtkörpergewicht geringer ist. Auch für andere Faktor-VIII-Präparate ist die Abhängigkeit der Wiederfindungsrate vom Body-Mass-Index (BMI) berichtet worden [34].

Tabelle 3-41: Gewichtsangepasste PK-Parameter für Nuwiq (Dosis 50 I.E./kg) bei erwachsenen vorbehandelten Patienten (im Alter von 18-65 Jahren) mit schwerer Hämophilie A (N=20) [1]

PK-Parameter	Alle (N=20)	Normalgewichtige (N=14)	Präadipöse (N=4)	Adipöse (N=2)
	Mittelwert ± SD gemäß chromogenem Test			
AUC (h*I.E./ml)	22,6 ± 8,0	20,4 ± 6,9	24,9 ± 8,9	33,5 ± 6,5
T _{1/2} (h)	14,7 ± 10,4	14,7 ± 12,1	13,4 ± 5,9	17,2 ± 4,8
IVR (%I.E./kg)	2,5 ± 0,4	2,4 ± 0,4	2,7 ± 0,4	2,8 ± 0,3
CL (ml/h/kg)	3,0 ± 1,2	3,2 ± 1,3	2,6 ± 1,0	1,8 ± 0,4
	Median (Bereich) gemäß chromogenem Test			
AUC (h*I.E./ml)	22,3 (8,4 – 38,1)	21,2 (8,4 – 32,6)	23,3 (17,4 – 35,5)	33,5 (28,9 – 38,1)
T _{1/2} (h)	12,5 (5,4 – 55,6)	12,3 (5,4 – 55,6)	11,2 (9,3 – 22,0)	17,2 (13,8 – 20,6)
IVR (%I.E./kg)	2,5 (1,7 – 3,2)	2,4 (1,7 – 3,1)	2,8 (2,3 – 3,2)	2,8 (2,6 – 3,0)
CL (ml/h/kg)	2,7 (1,5 – 6,4)	2,8 (1,7 – 6,4)	2,5 (1,6 – 3,7)	1,8 (1,5 – 2,0)

Normalgewichtige: BMI 18,5-25 kg/m², Präadipöse: BMI 25-30 kg/m², Adipöse: BMI > 30 kg/m², SD = Standardabweichung

Eine individuelle Anpassung der Dosierung betrifft nicht nur spezielle Patientengruppen, wie z. B. Kinder und Übergewichtige. In Fachkreisen wird auch eine individuelle prophylaktische Behandlung thematisiert. In der Studie GENA-21 [35] wird die Wirksamkeit und Sicherheit einer individuellen Prophylaxe basierend auf der Auswertung der individuellen PK-Eigenschaften von Simoctocog alfa bei 66 vorbehandelten Erwachsenen mit schwerer Hämophilie A untersucht. Die erste Interimsanalyse dieser Studie wurde im September 2014 mit den Daten von 30 Patienten durchgeführt [36], die Studie wird voraussichtlich im Januar 2015 abgeschlossen.

Erste vorläufige Ergebnisse sind, dass 53,3 % der Patienten mit 2 Injektionen oder weniger pro Woche auskommen – also mit längeren Intervallen zwischen den einzelnen Injektionen als in der Fachinformation empfohlen – wobei der wöchentliche Verbrauch an FVIII ein wenig niedriger war als während der Standardprophylaxe [36]. Die längeren Dosierungsintervalle wirkten sich nicht negativ auf die Effektivität der Prophylaxe aus: vor Beginn der Studie erhielten die meisten Patienten nur Bedarfsbehandlung mit einer mittleren jährlichen Blutungsrate ABR von 47,9±24,3 BE/Jahr, in den 6 Monaten unter Prophylaxe in der Studie reduzierte sich dieser Wert auf 1,39±3,6 BE/Jahr [36].

Die Anzahl der Patienten in den jeweiligen Altersgruppen ist im vorliegenden Dossier aus dem Anteil der jeweiligen Altersgruppe in der Gesamtbevölkerung in Deutschland angelehnt. Die reale Altersverteilung bei den behandelten Patienten sieht jedoch wahrscheinlich anders aus. Im DHR sind ca. ein Drittel der gemeldeten Patienten Kinder und Jugendliche (s. 3.2.3.3.2.3). Die Daten sind jedoch mit relativ großer Unsicherheit behaftet, eine Aufteilung nach den verschiedenen Altersgruppen innerhalb der Gruppe „Kinder und Jugendliche“ (0–5 Jahre; 6–11 Jahre, 12–17 Jahre) gibt es nicht. Dennoch ist anzunehmen, dass überproportional

mehr jüngere Kinder, für die eine Prophylaxe von der BÄK auch generell empfohlen ist [37], eine Prophylaxe-Therapie erhalten als erwachsene Patienten. Die Behandlung von überproportional mehr Patienten mit im Durchschnitt weit geringerem Körpergewicht reduziert insgesamt den Verbrauch an eingesetztem Faktor-VIII-Präparat.

3.3.5.1.5 Spezielle Versorgungssituation – Inhibitor-Patienten

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Angaben der Kosten der Faktor-VIII-Substitutionstherapie orientierten sich an Angaben in der Fachinformation und an Durchschnittswerten. Dabei sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass die substitutionspflichtigen Hämophilie-A-Patienten in der Realität jedoch nicht alle „gleich teuer“ sind. Im Gegenteil: es gibt eine kleine Gruppe sehr teurer Hämophilie-A-Patienten, die Kosten innerhalb der Gruppe sind nicht homogen.

Auswertungen der MorbiRSA-Daten von 2009 zeigen, dass auf 10 % der Hämophilie-Kranken etwa 70 % der Kosten entfallen [38], die „Kosten für Hämophilie-Patienten zeigen extreme Schwankungen, die durch die [damalige] Gruppenbildung im MRSA³⁷ kaum verringert werden“ [38]. Auf diesen Zustand wurde mit der Bildung der HMG35 (Hämophilie-Patienten mit Dauermedikation) reagiert, einer kostenintensiven „Hochrisikogruppe“. Es wurde festgestellt, dass dies zwar zu einem homogeneren Ergebnis führt, das Problem einiger weniger sehr kostenintensiven Patienten jedoch bestehen bleibt. Auch nach der Einführung der (auch 2014 noch ähnlichen) HMGs³⁸, fallen in der HMG35 40 % der Kosten für 10 % der Patienten an [38].

Wahrscheinlich handelt es sich bei einem Großteil dieser Patienten um Inhibitorpatienten, bei denen die Standard-Therapie mit Faktor-VIII-Präparaten nicht mehr wirkt, da diese Patienten einer intensiveren oder alternativen Therapie bedürfen.

In Abschnitt 3.2.1.4.2.2 wurde ausgeführt, wie die Therapie von Patienten mit Inhibitor nach BÄK-Leitlinien aussieht [37]. Für die Behandlung der Inhibitor-Patienten sind – je nach Ausmaß der Immunantwort (unterschieden in „Low-Responder“ und „High-Responder“) - verschiedene Behandlungsalternativen möglich:

- Das Überspielen der inhibitorischen Antikörper mit erhöhten Dosen an Faktor-VIII-Konzentrat
- Sogenannte Immuntoleranztherapie (ITI = Immune Tolerance Induction, Erzeugung einer Immuntoleranz), bei der durch hohe Dosen Faktor-VIII-Konzentrat der Körper „lernen“ soll, die Faktor-VIII-Therapie wieder zu akzeptieren.

³⁷ MRSA = in der zitierten Quelle die verwendete Abkürzung für den morbiditätsorientierten Risikostrukturvergleich.

³⁸ HMG35: Hämophilie mit Dauermedikation; HMG43: Hämophilie ohne Dauermedikation (nur Männer); HMG143: Hämophilie ohne Dauermedikation (nur Frauen)

- Die Behandlung mit sogenannten Bypassing agents, mit denen der über Faktor-VIII verlaufende Weg der Gerinnung umgangen wird.

3.3.5.1.5.1 Immuntoleranztherapie

Bei einer Immuntoleranztherapie wird unterschiedlich dosiert, je nachdem, ob es sich um Low-Responder oder High-Responder handelt und je nach Alter der Patienten. Für die Kostenbetrachtung an dieser Stelle werden nur Kinder, die High-Responder sind, betrachtet.

Rationale für die Wahl dieser Altersgruppe für die exemplarische Darstellung ist, dass inhibitorische Antikörper mit einem höheren Risiko bei PUPs auftreten, also eher bei jüngeren Patienten.

Tabelle 3-42: Dosierungsempfehlungen zur Hemmkörperelimination durch Erzeugung einer Immuntoleranz für Kinder nach [37]

	Dosierung
High-Responder (>5 BE ³⁹)	„Faktor-VIII-Konzentrat, Dosis: 100–200 E/kg KG soll zweimal/Tag bis zur mehrmonatigen Normalisierung der Recovery und Halbwertszeit verabreicht werden, danach angepasste Dauerbehandlung. Die Kombination mit FEIBA in einer Dosierung von 50 E/kg KG zweimal/Tag während der Hemmkörperelimination zur Reduktion der Blutungsneigung ist möglich“ [37]

Im Folgenden ist der Verbrauch an Simoctocog alfa pro Patient und Behandlungstag für die Gruppe der 0 bis 12-Jährigen angegeben und zwar einmal für die normale Prophylaxe und einmal entsprechend der Dosierung, die bei Kindern mit hochtitrigen inhibitorischen Antikörpern von der BÄK empfohlen sind.

Tabelle 3-43: Verbrauchsberechnung für Simoctocog alfa pro Patient pro Behandlungstag (inkl. Verwurf)

Verbrauch pro Gabe			Wirkstoffmenge pro Flasche				I.E.-Verbrauch / Behandlungstag
Altersgruppe	Unter-/Obergrenze		250	500	1000	2000	
	(Geburt – 12 LJ.)						
Simoctocog alfa (normale Prophylaxe)	3,35 kg bei 20 I.E./kg ⁴⁰	67	1				250
	42,6 kg bei 40 I.E./kg ⁴¹	1.704	1	1	1		1.750
Simoctocog	3,35 kg bei 100 I.E./kg ⁴²	670	1	1			750

³⁹ BE = hier: Bethesda Einheit

⁴⁰ Untere Grenze der Spanne: niedrigstes Gewicht und niedrigste Dosierung/kg

⁴¹ Obere Grenze der Spanne: höchstes Gewicht und höchste Dosierung/kg

⁴² Untere Grenze der Spanne: niedrigstes Gewicht und niedrigste Dosierung/kg

alfa (ITI)	42,6 kg bei 200 I.E./kg ⁴³	17.040	1		1	8	17.250
------------	---------------------------------------	--------	---	--	---	---	--------

Tabelle 3-44: Jahrestherapiekosten Simoctocog alfa für normale Prophylaxe und ITI im Vergleich (pro Patient)

	Prophylaxe ohne Inhibitoren	ITI
	Nuwiq® (Simoctocog alfa) alle 2-3 Tage	Nuwiq® (Simoctocog alfa) 2 mal / Tag
Verbrauch/ Behandlungstag	250 I.E. – 1750 I.E.	750 I.E. – 17.250 I.E.
Verbrauch/ Jahr	30.500 I.E. – 320.250 I.E.	273.750 I.E. – 6.296.250 I.E.

Die vorliegende Betrachtung bezieht sich nur auf die Therapie zur Hemmkörperelimination. Entsprechend der Darstellung der Jahrestherapiekosten allgemein ist die Bedarfsbehandlung, die bei auftretenden Blutungen zusätzlich angewendet werden muss, nicht berücksichtigt.

Ein Vergleich der oberen Spannen des Verbrauchs an Faktor VIII zeigt, dass ein Hemmkörperpatient im Jahr ca. die 20fache Menge an Faktor VIII verbraucht, wobei sich am Preis/Einheit nichts ändert. Für diesen Patienten entstehen also auch 20fache Kosten für den Verbrauch an Faktor VIII.

3.3.5.1.5.2 Bypassing agents

Verläuft die ITI nicht erfolgreich, kann eine Prophylaxe auch mit FEIBA® oder NovoSeven® durchgeführt werden. Die Zulassungen dieser Präparate sind jedoch beschränkt. In der Fachinformation zu FEIBA® wird empfohlen:

„Blutungsprophylaxe bei Patienten mit hohen Inhibitorwerten und häufigen Blutungen, bei denen eine Immuntoleranztherapie (ITT) gescheitert ist oder nicht in Betracht kommt“ [39].

NovoSeven® ist zur Langzeitprophylaxe nicht zugelassen, kann aber bei Mangel an Alternativen in Einzelfällen auch eingesetzt werden [40].

Trotz der Einschränkungen werden die beiden Präparate und die anfallenden Kosten an dieser Stelle mitberücksichtigt. Die Dosierung der Prophylaxe wird den Empfehlungen der Fachinformationen entnommen. Wie für die Betrachtungen der Jahrestherapiekosten nach Dossievorlage und Kosten der ITI bleibt auch hier unberücksichtigt, dass bei auftretenden Blutungen eine zusätzliche Bedarfsbehandlung notwendig werden kann.

⁴³ Obere Grenze der Spanne: höchstes Gewicht und höchste Dosierung/kg

Tabelle 3-45: Dosierungsempfehlungen der Bypassing Agents nach [39] und [40]

Präparat	Dosierung
Aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat (FEIBA®) [39]	<p>„Es liegen nur in begrenztem Umfang klinische Daten zur Anwendung von FEIBA für die Blutungsprophylaxe bei Hämophilie-Patienten vor.“</p> <p>„Es wird eine Dosis von 50 – 100 E/kg Körpergewicht dreimal wöchentlich empfohlen. Diese Dosis darf bis auf 100 E/kg Körpergewicht jeden Tag gesteigert werden, wenn der Patient weiterhin blutet oder darf allmählich gesenkt werden.“</p>
Faktor-VIIa-Konzentrat, Eptacog alfa (NovoSeven®) [40]	<p>Konkrete Dosierungsempfehlungen für Faktor-VIIa-Konzentrat bei Hämophilie-A-Patienten mit Inhibitoren gibt es nur für die Behandlung von Blutungen und zur Prophylaxe bei chirurgischen Interventionen, die Indikationen für die auch eine Zulassung besteht, nicht aber für die Langzeitprophylaxe:</p> <p>„Es wird eine Initialdosis von 90 µg pro kg Körpergewicht als intravenöse Bolusinjektion empfohlen.</p> <p>Nach dieser Initialdosis von NovoSeven® können weitere Injektionen erforderlich sein. Die Dauer der Behandlung sowie die Intervalle zwischen den Injektionen sind abhängig vom Schweregrad der Blutung bzw. des invasiven oder chirurgischen Eingriffs“</p> <p>„Die Behandlungsintervalle sollten zu Beginn 2-3 Stunden betragen, um eine Hämostase zu erreichen.</p> <p>Falls eine Fortführung der Therapienotwendig sein sollte, können die Behandlungsintervalle nach Erreichung der Hämostase sukzessive auf 4, 6, 8 oder 12 Stunden verlängert werden, solange eine Weiterbehandlung als indiziert betrachtet wird.“</p> <p>Es ist unklar, ob diese Dosierungsempfehlungen auf die Situation einer Langzeitprophylaxe übertragen werden können. In mehreren Studien wurde eine minimale Dosis von 90 µg/kg/Tag angesetzt [41], eine wiederholte Dosierung nach 12 Stunden ist aber unter Berücksichtigung der Angaben in der Fachinformation und einer Berücksichtigung der kurzen Halbwertszeit von nur 2,3 Stunden eine realistischere Dosierung. Für die Kostenberechnung wird daher eine Spanne von 90-180 µg/kg/Tag angesetzt, wobei die realen Dosierungen auch höher sein können.</p>

Tabelle 3-46: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Behandlungstag (inkl. Verwurf)

Verbrauch pro Gabe			Wirkstoffmenge pro Flasche				I.E.-Verbrauch / Behandlungstag
Altersgruppe	Unter-/Obergrenze	aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat	250	500	1000	2000	
	(Geburt – 12 LJ.)	Eptacog alfa	50.000	100.000	250.000		
Aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat (FEIBA NF®)	3,35 kg bei 50 IE/kg ⁴⁴	168		1			500
	42,6 kg bei 100 I.E./kg ⁴⁵	4.260		1	4		4.500
Eptacog alfa	3,35 kg bei 90 µg/Tag	301 µg	1				50.000

⁴⁴ Untere Grenze der Spanne durch Berücksichtigung des niedrigsten Gewichts der Altersgruppe und der niedrigsten empfohlenen Dosierung

⁴⁵ Obere Grenze der Spanne durch Berücksichtigung des höchsten Gewichts der Altersgruppe und der höchsten empfohlenen Dosierung.

	42,6 kg bei 180 µg/Tag	7.668 µg	1	1	1		400.000
--	------------------------	----------	---	---	---	--	---------

Der in Tabelle 3-46 angegebene Verbrauch von aktiviertem Faktor VII zur Prophylaxe bei Hämophilie-A-Patienten mit Inhibitoren entspricht einem jährlichen Verbrauch von 110 mg-2.799 mg. In einer italienischen Studie zur Behandlung von Inhibitorpatienten [42] lag der jährliche Verbrauch an Faktor VIIa bei im Mittel 440 mg pro Patient und Jahr, also innerhalb dieser Spanne. Bei dieser Angabe wird nicht streng nach Bedarfsbehandlung und Prophylaxe differenziert und ein Großteil der Patienten erhielt die Behandlung zusätzlich zu einer ITI. Die tatsächlichen Behandlungskosten für einen Inhibitorpatienten, der eine Prophylaxe mit aktiviertem Faktor VII erhält können daher auch höher sein.

Tabelle 3-47: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

	Präparat	
	FEIBA NF[®] (aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat) 3 mal / Woche	NovoSeven[®] (Eptacog alfa) 1 mal / Tag
Verbrauch/ Behandlungstag	500 I.E. – 4.500 I.E.	50.000 – 400.000
Verbrauch/ Jahr	78.000 I.E. – 702.000 I.E.	18.250.000 – 146.000.000
Kosten/ Behandlungstag	837,30 € – 7.482,06 €	1.134,06 € – 9081,45 €
Kosten/ Patient/ Jahr	130.619 € – 1.167.201 €	413.931,9 € - 3.314.729,25 €

Die Behandlungen mit Feiba[®] und NovoSeven[®] sind die letzten Mittel zur Prophylaxe, wenn nichts anderes mehr hilft und entsprechend in der Zulassung eingeschränkt. Eine Hemmkörperelimination wird mit den Bypassing-Agents nicht erreicht, es handelt sich damit – im Gegensatz zur ITI – auch nicht um eine temporäre Behandlung, nach der eine normale Behandlung wieder möglich ist.

3.3.5.1.5.3 Kosten der verschiedenen Behandlungsstrategien im Vergleich

Die Induktion einer Immuntoleranz bei Patienten mit Inhibitoren kann ca. 10-20mal so viel kosten wie die normale Prophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten (s. Tabelle 3-48), eine normale Prophylaxe ist bei diesen Patienten jedoch nicht mehr wirksam.

Die ITI ist die einzige Therapieoption, die eine anschließende Rückkehr zu einer normalen Substitutionstherapie mit Faktor-VIII-Präparaten ermöglicht.

Tabelle 3-48: Jahrestherapiekosten für normale Prophylaxe im Vergleich mit einer ITI bei Inhibitorpatienten

	Prophylaxe ohne Inhibitoren	ITI bei Inhibitorpatienten
	Nuwiq® (Simoctocog alfa) alle 2-3 Tage	Nuwiq® (Simoctocog alfa) 2 mal / Tag
Verbrauch/ Behandlungstag	250 I.E. – 1750 I.E.	750 I.E. – 17.250 I.E.
Verbrauch/ Jahr	30.500 I.E. – 320.250 I.E.	273.750 I.E. – 6.296.250 I.E.
Kosten/ Behandlungstag	369,91 € – 2.556,05 €	1.101,40 € – 25.032,40 €
Kosten/ Patient/ Jahr	45.129 € – 467.757 €	402.011 € – 9.136.826 €

Bei Patienten, bei denen die ITI nicht erfolgreich verläuft und dennoch eine prophylaktische Therapie ihrer Erkrankung erforderlich ist, kann in Ausnahmefällen eine Prophylaxe auch mit FEIBA® oder NovoSeven® erfolgen. NovoSeven® ist für diese Indikation jedoch nicht zugelassen und die Therapie mit FEIBA® erst dann indiziert, wenn eine ITI gescheitert ist oder nicht in Betracht kommt. Die Kosten einer Prophylaxe mit Bypassing-Agents liegen deutlich über den Kosten einer normalen Prophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten (s. Tabelle 3-49). Diese Kosten fallen für die betroffenen Patienten dauerhaft an, eine Immuntoleranz wird dadurch nicht erreicht.

Tabelle 3-49: Prophylaxe mit und ohne Inhibitoren

	Prophylaxe ohne Inhibitoren	Prophylaxe mit Bypassing-Agents	
	Nuwiq® (Simoctocog alfa) alle 2-3 Tage	FEIBA NF® (Faktor Mix) 3 mal / Woche	NovoSeven® (Eptacog alfa) 1 mal / Tag
Verbrauch/ Behandlungstag	250 I.E. – 1750 I.E.	500 I.E. – 4.500 I.E.	50.000 – 400.000
Verbrauch/ Jahr	30.500 I.E. – 320.250 I.E.	78.000 I.E. – 702.000 I.E.	18.250.000 – 146.000.000
Kosten/ Behandlungstag	369,91 € – 2.556,05 €	837,30 € – 7.482,06 €	1.134,06 € – 9081,45 €
Kosten/ Patient/ Jahr	45.129 € – 467.757 €	130.619 € – 1.167.201 €	413.931,9 € – 3.314.729,25 €

3.3.5.1.5.4 Arzneimittelkosten als Grundlage für die Darstellungen in 3.3.5.1.5.1 und 3.3.5.1.5.2

Tabelle 3-50: Kosten der Arzneimittel

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro pro Packung
Präparate mit Inhibitor-Bypassing-Aktivität		
Aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat (FEIBA NF 500E Infusionslösung)	^a PZN: 4983181, N1 839,10 €	837,30 €
Aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat (FEIBA NF 1000E Infusionslösung)	^a PZN: 4983206, N1 1.662,99 €	1.661,19 €
Eptacog alfa (NOVOSEVEN 1mg 50kIE Pulv.u.Lsg.z.Herst.e. Inj.Lsg.)	^b PZN: 6062930, N1 1.135,86 €	1.134,06 €
Eptacog alfa (NOVOSEVEN 2mg 100kIE Pulv.u.Lsg.z.Herst. e.Inj.Lsg.)	^b PZN: 6062947, N1 2.271,71 €	2.269,91 €
Eptacog alfa (NOVOSEVEN 5mg 250kIE Pulv.u.Lsg.z.Herst. e.Inj.Lsg.)	^b PZN: 6062953, N1 5.679,28 €	5.677,48 €
Eptacog alfa (NOVOSEVEN 8mg 400kIE Pulv.u.Lsg.z.Herst. e.Inj.Lsg.)	PZN: 6946468, N1 -	-

^a Auf Basis des gelisteten ApU und des AEK wurde der AVP unter fiktiver Anwendung der AMPPreisV ermittelt; ABDA-Datenbank abgerufen am 08.10.2014

^b Bei einer Versandapotheke online gelisteter AVP [43], da in der ABDA-Datenbank für NovoSeven® keine Preise gelistet sind.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die Gesamtprävalenz der Hämophilie A ist nur mit großer Unsicherheit abzuschätzen (s. Abschnitt 3.2.3.3).

Die Anzahl der Patienten, die derzeit behandelt werden, d. h. die Patienten, die zurzeit als „substitutionspflichtig“ eingestuft werden (sowohl Prophylaxe als auch Bedarfsbehandlung), lässt sich anhand der Daten aus DHR und MorbiRSA gut abschätzen, inwiefern ein Therapiewechsel von einem Faktor-VIII-Präparat auf ein anderes Faktor-VIII-Präparat für diese bereits eingestellten Patienten sinnvoll ist, lässt sich aus den Daten nicht ableiten.

Es wird nicht angenommen, dass sich die medizinischen Empfehlungen zur Behandlung von akuten Blutungsepisoden in näherer Zukunft maßgeblich ändern. Inwieweit sich der Anteil der Patienten unter Prophylaxe in den nächsten Jahren verändert, kann zurzeit nicht abgeschätzt werden. Diese Patienten können in der vorliegenden Schätzung der Versorgungsanteile nicht mit einem belastbaren Wert versehen, sondern nur grob geschätzt werden, da es keine entsprechenden Daten gibt.

Der Einfluss eines kürzlich eingeführten weiteren neuen Faktor-VIII-Präparates (Turoctocog alfa, NovoEight®) auf die Marktanteile von Simoctocog alfa (Nuwiq®) lässt sich ebenfalls nicht abschätzen. Präferenzen großer Behandlungszentren können ebenfalls nur schwer vorhergesagt werden.

Vor diesem Hintergrund können die hier angegebenen Versorgungsanteile lediglich als grobe Orientierung verstanden werden.

In der folgenden Betrachtung sind Patientenpräferenzen, Therapieabbrüche und die derzeitige Versorgung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie⁴⁶ berücksichtigt. Kontraindikationen für die Behandlung sind lediglich Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile [1]. Diese Kontraindikation spielt in der Versorgungsrealität keine maßgebliche Rolle und wird im Folgenden nicht berücksichtigt.

3.3.6.1 Prophylaxe

Es gibt grundsätzlich zwei verschiedene Patientengruppen, die für eine Neueinstellung der Prophylaxe mit Simoctocog alfa in Frage kommen:

- Therapienaive Patienten (PUPs = previously untreated patients)
- Bereits vorbehandelte Patienten (PTPs = previously treated patients)

⁴⁶ Wobei mit „zweckmäßiger Vergleichstherapie“ an dieser Stelle nicht die vom pU gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie gemeint ist, sondern die Gesamtheit aller vom G-BA als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapien eingestuft Präparate, d. h. die Betrachtung geht von den Patienten aus, die derzeit mit Faktor-VIII-Präparaten behandelt werden.

3.3.6.1.1 Versorgungsanteile PUPs

Bei der Annahme einer sehr niedrigen Neuerkrankungsrate von 50 männlichen Neugeborenen pro Jahr (s. Abschnitt 3.2.3.2) bezogen auf alle Schweregrade, könnte man mit ca. 20 schweren Fällen rechnen⁴⁷, die dann für eine Dauertherapie in Frage kämen. Da Simoctocog alfa durch die Herstellung in einer humanen Zelllinie, die Vorteile der rekombinanten und plasmatischen Produkte in sich vereint, ohne dass dies die Wirksamkeit beeinträchtigt, hat der Wirkstoff einen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen. Es ist davon auszugehen, dass dies zu einer deutlichen Patientenpräferenz führt.

Selbst wenn 90 % der neu einzustellenden Patienten mit Simoctocog alfa eingestellt werden würden, entspräche das jedoch nur um 18 Patienten pro Jahr, d. h. für das erste Jahr der Einstellung mit Simoctocog alfa handelt es sich nur um eine sehr kleine Patientengruppe, die erst bei kumulativer Betrachtung über mehrere Jahre ins Gewicht fällt. Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass es sich um kleine Kinder handelt, die naturgemäß ein geringeres Gewicht haben und so in den ersten Lebensjahren auch einen deutlich geringeren Verbrauch haben als ältere Patienten.

Geht man von einem geringeren Anteil von 50 % aus, was bei der Auswahl möglicher Faktor-VIII-Präparate ebenfalls einer deutlichen Präferenz von Simoctocog alfa (Nuwiq®) entspräche, würde man dann mit ca. 10 Patienten pro Jahr rechnen.

3.3.6.1.2 Versorgungsanteile PTPs

Bei der Behandlung der Hämophilie A spielen die Patientenpräferenzen eine sehr große Rolle, da die Patienten ihr Leben lang auf die Substitution des mangelnden oder fehlenden Gerinnungsfaktor VIII angewiesen sind. Ein Wechsel von einem Präparat, mit dem die Patienten sehr zufrieden sind und das sie gut vertragen, findet eher selten statt. Dennoch wird ein Teil der Neueinstellungen in den ersten Jahren aus dieser Patientengruppe rekrutiert werden.

Derzeit werden geschätzt 2.000–2.500 Patienten mit Prophylaxe behandelt. Diese Schätzung basiert auf den Daten des MorbiRSA: In der HMG035 (Hämophilie und Willebrand-Jürgens-Syndrom mit Dauermedikation) werden vom BVA 2.751 Patienten angegeben. Nimmt man einen Anteil der Hämophilie-A-Patienten von 85%⁴⁸ an, entspricht dies 2.338 Patienten. Mit

⁴⁷Angabe auf der Internetseite des Orphanet: 40 % der Patienten leiden an schwerer Hämophilie A (20 % der Patienten haben moderate und 40 % der Patienten milde Hämophilie A). Wie bereits ausgeführt, sind die Daten des DHR in Bezug auf die Verteilung der Schweregrade wenig belastbar (im DHR sind 65 % der Hämophilie-A-Patienten als „schwer“ eingestuft, diese Angabe ist überschätzt).

⁴⁸85 % ist hier ein mittlerer Wert, der mit den Angaben mehrerer Literaturstellen übereinstimmt und mit allen gefundenen Angaben in Einklang gebracht werden kann. So gibt die WFH den Anteil der Hämophilie A mit 80-85 % an. Israels et al. mit 85-90 %. Andere Angaben liegen näherungsweise bei 85 % (DHR-Daten von 2010 ergeben 84,6 %, Angaben im Orphanet (1:6.000 vs. 1:30.000) ergeben 83,3 %. Eine gesonderte Recherche nach dem Anteil der Hämophilie-B-Patienten wurde nicht durchgeführt.

Nach telefonischer Rücksprache mit dem BVA (Telefonat vom 27.05.2014) ist der Anteil der Patienten mit von-Willebrand-Erkrankung in der HMG035 vernachlässigbar.

einer Unsicherheit von $\pm 5\%$ und gerundet auf die nächsten 500 entspricht dies 2.000–2.500 Patienten.

Unter der Annahme, dass von diesen Patienten 5 % von einem Faktor-VIII-Präparat auf ein anderes umgestellt werden, wären pro Jahr 100–125 Patienten neu einzustellen. Bei einer ähnlichen Präferenz wie für PUPs angenommen würden bei einem Wechsel von 90 % auf die neue Therapieoption 90–113 Patienten mit Simoctocog alfa einzustellen sein. Geht man von einem geringeren Anteil von 50 % aus, was bei der Auswahl möglicher Faktor-VIII-Präparate ebenfalls einer deutlichen Präferenz der Ärzte und Patienten für Simoctocog alfa (Nuwiq®) entspräche, so wären 45–67 Patienten pro Jahr neu einzustellen.

Unter der Annahme, dass von diesen Patienten 10 % von einem Faktor-VIII-Präparat auf ein anderes umgestellt werden, wären pro Jahr 200–250 Patienten neu einzustellen. Bei einer ähnlichen Präferenz wie für PUPs angenommen würden bei einem Wechsel von 90 % auf die neue Therapieoption 180–225 Patienten mit Simoctocog alfa einzustellen sein. Geht man von einem geringeren Anteil von 50 % aus, was bei der Auswahl möglicher Faktor-VIII-Präparate ebenfalls einer deutlichen Präferenz der Ärzte und Patienten für Simoctocog alfa (Nuwiq®) entspräche, so wären 100–125 Patienten pro Jahr neu einzustellen.

Wie oben ausgeführt, könnten auch Patienten auf eine Prophylaxe eingestellt werden, für die diese Empfehlung bisher nicht bestanden hat. Die Größe dieser Patientengruppe ist sehr schwer zu schätzen. Daten, die als Grundlage für eine Abschätzung dienen könnten, gibt es nicht, eine Anzahl zwischen 0 und 100 Patienten scheint jedoch realistisch.

3.3.6.2 Bedarfsbehandlung

Bei der Bedarfsbehandlung ist ähnlich wie bei der Kostenbestimmung auch eine Abschätzung der Versorgungsanteile nahezu unmöglich. Eine deutliche Präferenz für Simoctocog alfa ist jedoch anzunehmen.

3.3.6.3 Fazit

Tabelle 3-51: Versorgungsanteile

Patientengruppe	Auf Simoctocog alfa einzustellende Patienten in Jahr 1
PUPs	10–18
PTPs, derzeit auf Prophylaxe	45–225
Ältere Patienten (nicht Neugeborene), die neu auf Prophylaxe eingestellt werden (PUPs oder PTPs)	0–100
Summe	55–343

Bei ausschließlicher Betrachtung der Prophylaxe-Patienten ist für PUPs und PTPs gemeinsam betrachtet davon auszugehen, dass im ersten Jahr in der Größenordnung 55 – 343 Patienten auf Simoctocog alfa einzustellen sind (gerundet: 50 – 350 Patienten).

Diese Schätzung der Versorgungsanteile bezieht sich nur auf das erste Jahr der Therapie. Patienten, die einmal auf eine Prophylaxe mit Simoctocog alfa eingestellt sind, bleiben auf der Therapie, pro Jahr kommen neue zu versorgende Patienten dazu. So könnte sich die Versorgung mit Simoctocog alfa über die ersten 3 Jahre auf maximal 1.000 Patienten ausweiten.

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

Für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben sich durch die zu erwartenden Versorgungsanteile folgende Änderungen.

Alle Patienten, die auch Simoctocog alfa eingestellt werden, werden entweder von einem anderen Faktor-VIII-Präparat auf Simoctocog alfa umgestellt oder würden bei Neueinstellung, wenn Simoctocog alfa nicht zur Verfügung stünde, auf ein anderes Faktor-VIII-Präparat eingestellt.

Es wird nicht erwartet, dass sich die insgesamt für Simoctocog alfa und die zweckmäßige Vergleichstherapie anfallenden Kosten für die GKV durch die Einführung von Simoctocog alfa erhöht. Simoctocog alfa ist im Listenpreis etwas teurer als andere rekombinante Präparate. Durch die Herstellung in einer humanen Zelllinie hebt es sich von den anderen Präparaten ab und hat einen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

Durch die speziellen Charakteristika wird erwartet, dass durch die Behandlung mit dem neuen Wirkstoff, die Inzidenz an Patienten, die aufgrund der Bildung inhibitorischer Antikörper einer ITI unterzogen werden müssen, sinkt. Jeder ITI-Patient, der verhindert werden kann, kann prinzipiell zu einer Einsparung von mehreren Mio € im Jahr führen.⁴⁹ Je nach Anzahl der Patienten, die auf Simoctocog alfa eingestellt werden, und Anzahl der Immuntoleranztherapien, die verhindert werden, könnten die Gesamtkosten für die GKV insgesamt entweder auf der gleichen Höhe bleiben oder sinken.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Die Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.1 bis 3.2.5 ist in Abschnitt 3.2.6 (Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2) erfolgt. Eine wiederholte Darstellung erfolgt an dieser Stelle nicht.

Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Grundlage für die Angaben in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 sind die in der aktuellen Version der Lauer-Taxe gelisteten Preise der Arzneimittel.

⁴⁹s. Beispiel im Abschnitt 3.3.5.1.5: bei den Patienten bis 12 Jahre kostet die ITI bei leitlinienkonformer Anwendung für einen Patienten maximal 9.136.826 € im Jahr, die normale Prophylaxe für einen entsprechenden Patienten beläuft sich jedoch nur auf maximal 467.757 €. Die Differenz dieser beiden Werte beträgt 8.669.069 €

Für Angaben zur Dosierung und zusätzliche GKV-Leistungen wurden einerseits die Fachinformationen der Präparate und andererseits die Core-SPC für Faktor-VIII-Produkte der EMA, auf der diese Fachinformationen beruhen, herangezogen.

Angaben zum Körpergewicht beziehen sich auf veröffentlichte Daten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (<http://www.gbe-bund.de/>) und der World Health Organization (WHO).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Octapharma (2014): Simoctocog alfa, ANHANG I, ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS.
2. European Medicines Agency (EMA) (2012): Guideline on core SmPC for human plasma derived and recombinant coagulation factor VIII products. [Zugriff: 30.04.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128995.pdf.
3. Bayer (2000): KOGENATE® Bayer 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Bayer (2000): KOGENATE® Bayer 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Bayer (2000): KOGENATE® Bayer 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Bayer (2000): KOGENATE® Bayer 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Bayer (2000): KOGENATE® Bayer 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. CSL_Behring (2000): Helixate® NexGen 250 I.E.; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. CSL_Behring (2000): Helixate® NexGen 500 I.E.; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. CSL_Behring (2000): Helixate® NexGen 1000 I.E.; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. CSL_Behring (2000): Helixate® NexGen 2000 I.E.; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

12. CSL_Behring (2000): Helixate® NexGen 3000 I.E.; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Baxter (1993): Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000; Fachinformation. Stand: 07/2012 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. Baxter (Keine Angabe): Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 250; Fachinformation. Stand: 04/2009 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. Baxter (Keine Angabe): Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 500; Fachinformation. Stand: 04/2009 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Pfizer (1999): ReFacto AF® 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 10/2012 [Zugriff: 26.02.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
17. Pfizer (1999): ReFacto AF® 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./2000 I.E./3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 11/2013 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Novo Nordisk (2013): NovoEight; Fachinformation. Stand: 11/2013 [Zugriff: 02.04.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. Baxter (2004): ADVATE; Fachinformation. Stand: 12/2013 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2009): Durchschnittliche Körpermaße der männlichen Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). [Zugriff: 15.09.2014]. URL: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/XWD_FORMPROC?TARGET=&PAGE=XWD_2&OPINDEX=4&HANDLER=XWD_CUBE.SETPGS&DATACUBE=XWD_30&D.000=3731&D.003=42.
21. Statistisches Bundesamt Destatis (2009): Mikrozensus- Fragen zur Gesundheit- Körpermaße der Bevölkerung-2009. [Zugriff: 15.09.2014]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003099004.pdf?__blob=publicationFile.
22. World Health Organization (WHO) (2006): Child growth standards; Boys percentiles. [Zugriff: 30.06.2014]. URL: http://www.who.int/childgrowth/standards/chts_boys_p.pdf?ua=1.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2009): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10.06.2009, zuletzt geändert 20.03.2014, in Kraft getreten 08.05.2014;
24. Bundesregierung (2005 (letzte Änderung 10.10.2013)): Arzneimittelgesetz - AMG; § 47 Vertriebsweg. [Zugriff: 30.04.2014]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/47.html.
25. Bundesregierung (1980): Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV). [Zugriff: 30.04.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/BJNR021470980.html>.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2014-B-036.
27. Bundesregierung (2013): § 130 SGB V Rabatt. [Zugriff: 15.09.2014]. URL: <http://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/130.html>.
28. GKV-Spitzenverband und Deutscher Apothekerverband (2013): Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V. [Zugriff: 30.06.2014]. URL: <https://www.gkv->

- spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/apotheken/AM_2013-06-20_Vereinbarung_Apothekenabschlag_130.pdf.
29. Statistisches Bundesamt Destatis (2014): Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre. [Zugriff: 08.09.2014]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online;jsessionid=ABE87BABCC78EDF0E83BB39FD7D1239B.tomcat_GO_1_2?operation=previous&levelindex=2&levelid=1410177384006&step=2.
 30. Paul-Ehrlich-Institut (PEI) (2014): Deutsches Hämophilieregister (DHR), Angaben zu Personen mit angeborenen Hämostasestörungen der Jahre 2008 bis 2013. [Zugriff: 11.08.2014]. URL: http://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/dhr-deutsches-haemophilieregister/downloads/dhr-downloads-node.html;jsessionid=DC2499D9FEC2F12F4BAE516491C55789.1_cid344.
 31. Paul-Ehrlich-Institut (PEI) (2014): Deutsches Hämophilieregister (DHR); Tabellen Gewinnung, Herstellung, Import, Export und Verbrauch 2013 und Auswertungen über mehrere Jahre. [Zugriff: 25.09.2014]. URL: <http://www.pei.de/DE/infos/meldepflichtige/meldung-blutprodukte-21-transfusionsgesetz/berichte/berichte-21tfg-node.html#doc3258776bodyText1>.
 32. Plasma Protein Therapeutic Association (PPTA) (2014): Germany - Recombinant Factor VIII. [Zugriff: 07.09.2014]. URL: http://www.pptaglobal.org/images/Germany_RFVIII_-_April_2014.pdf.
 33. Plasma Protein Therapeutic Association (PPTA) (2014): Germany - Factor VIII Plasmatic. [Zugriff: 07.09.2014]. URL: http://www.pptaglobal.org/images/Germany_FVIIP_-_April_2014.pdf.
 34. Henrard S., Speybroeck N., Hermans C. (2014): Impact of being underweight or overweight on factor VIII dosing in hemophilia A patients. *Haematologica*; 98(9):1481-6.
 35. Octapharma (2013): Studienprotokoll der Studie GENA-21.
 36. Octapharma (2014): GENA-21; Key Results Memo; Interim analysis on the subset of the first 30 subjects finalizing the study.
 37. Bundesärztekammer (BÄK) (2008): Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. [Zugriff: 26.03.2014]. URL: http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/Querschnittsleitlinie_Gesamtdokument-deutsch_07032011.pdf.
 38. Ballesteros P. (2010): [Haemophilia in the German risk adjustment scheme].(Die Hamophilie im morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich.). *Hamostaseologie*; 30 Suppl 1:S65-9.
 39. Baxter (2005): FEIBA NF 500 E/1000E; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 21.03.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 40. Novo Nordisk (1996): NovoSeven 1mg/2mg/5mg/8mg; Fachinformation. Stand: 12/2013 [Zugriff: 25.04.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 41. Gomez K., Klamroth R., Mahlangu J., Mancuso M. E., Mingot M. E., Ozelo M. C. (2013): Key issues in inhibitor management in patients with haemophilia. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*; 11 Suppl 1:s319-29.
 42. Abbonizio F., Giampaolo A., Coppola A., Italian Association of Haemophilia Centres, Arcieri R., Hassan H. J. (2014): Therapeutic management and costs of severe haemophilia A patients with inhibitors in Italy. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*; 20(4):e243-50.

43. Online-Apotheke (2014): NovoSeven bei www.meinpharmaversand.de. [Zugriff: 08.09.2014]. URL: <http://www.meinpharmaversand.de/index.php>.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Im Folgenden sind die Anforderungen dargestellt, die gemäß Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Simoctocog alfa zu beachten sind, um eine qualitätsgesicherte Anwendung zu gewährleisten [1].

3.4.1.1 Anforderungen an Diagnostik, Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

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

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

3.4.1.2 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile (Saccharose, Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, Argininhydrochlorid, Natriumcitrat-Dihydrat, Poloxamer 188, Wasser für Injektionszwecke).

3.4.1.3 Infrastruktur und Behandlungsdauer

3.4.1.3.1 Dosierung

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.

Die Anzahl der verabreichten Faktor-VIII-Einheiten wird in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, bezogen auf den aktuellen WHO-Standard für Faktor-VIII-Produkte. Die Faktor-VIII-Aktivität im Plasma wird entweder in Prozent (bezogen auf Normalplasma) oder in Internationalen Einheiten (bezogen auf einen internationalen Faktor-VIII-Standard im Plasma) angegeben.

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

3.4.1.3.1.1 Bedarfstherapie

Die Berechnung der erforderlichen Faktor-VIII-Dosis basiert auf dem empirischen Ergebnis, dass eine Internationale Einheit (I.E.) Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor-VIII-Aktivität im Plasma um ungefähr 2% der normalen Aktivität oder 2 I.E./dl erhöht. Die erforderliche Dosis wird anhand der folgenden Formel ermittelt:

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

- II. Erwarteter Faktor-VIII-Anstieg (% des Normalwerts) = $\frac{2 \times \text{verabreichte I.E.}}{\text{Körpergewicht (kg)}}$

Die zu verabreichende Menge und die Häufigkeit der Verabreichung sollten sich immer nach der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall richten.

Im Falle der folgenden Blutungsereignisse sollte die Faktor-VIII-Aktivität nicht unter die angegebene Plasmaaktivität (in % des Normalwerts oder I.E./dl) im entsprechenden Zeitraum fallen. Die Angaben in der nachstehenden Tabelle können als Dosierungsrichtwerte bei Blutungsepisoden und chirurgischen Eingriffen verwendet werden:

Tabelle 3-52: Dosierungsrichtwerte bei Blutungsepisoden und chirurgischen Eingriffen

Schweregrad der Blutung / Art des chirurgischen Eingriffs	Erforderlicher Faktor-VIII-Spiegel (%) (I.E./dl)	Häufigkeit der Anwendung (Stunden) / Dauer der Therapie (Tage)
<u>Blutung</u>		
Beginnende Gelenkblutungen, Muskelblutungen oder Blutungen im Mundbereich	20–40	Alle 12 bis 24 Stunden wiederholen. Mindestens 1 Tag, bis die durch Schmerzen erkennbare Blutung gestillt ist oder eine Heilung erreicht ist.
Größere Gelenkblutungen, Muskelblutung oder Hämatome	30–60	Infusion alle 12 bis 24 Stunden wiederholen, über 3 bis 4 Tage oder länger wiederholen, bis die Schmerzen und die akuten Beeinträchtigungen aufhören.
Lebensbedrohliche Blutungen	60–100	Infusion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis der Patient außer Gefahr ist.
<u>Chirurgischer Eingriff</u>		
Kleinere Eingriffe einschließlich Zahnextraktion	30–60	Alle 24 h, mindestens 1 Tag, bis eine Heilung eintritt.
Größere Eingriffe	80–100	Infusion alle 8-24 h wiederholen, bis

Schweregrad der Blutung / Art des chirurgischen Eingriffs	Erforderlicher Faktor-VIII-Spiegel (%) (I.E./dl)	Häufigkeit der Anwendung (Stunden) / Dauer der Therapie (Tage)
	(prä- und postoperativ)	eine angemessene Wundheilung erzielt ist. Dann die Therapie für mindestens 7 Tage weiterführen, um eine Faktor-VIII-Aktivität von 30% bis 60% (I.E./dl) aufrechtzuerhalten.

3.4.1.3.1.2 Prophylaxe

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.

Im Laufe der Behandlung ist es ratsam, eine angemessene Kontrolle des Faktor-VIII-Spiegels durchzuführen, um die zu verabreichende Dosis und die Häufigkeit der wiederholten Infusionen entsprechend festzulegen. Vor allem bei großen chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Kontrolle der Substitutionstherapie mit Hilfe der Gerinnungsanalyse (Faktor-VIII-Aktivität im Plasma) unerlässlich. Die Antwort auf die Gabe von Faktor VIII, gemessen als In-Vivo-Recovery und die Halbwertszeit können von Patient zu Patient variieren.

Kinder und Jugendliche

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.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Es wird empfohlen, nicht mehr als 4 ml pro Minute zu verabreichen.

3.4.1.4 Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Bei der langfristigen Prophylaxe mit Simoctocog alfa ist es (wie unter 3.4.1.3.1.2 ausgeführt) ratsam eine regelmäßige 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.

3.4.1.4.1 Inhibitoren (Hemmkörper)

Die Bildung neutralisierender Antikörper (Inhibitoren) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Hämophilie-A-Patienten. Diese Inhibitoren sind normalerweise IgG-Immunglobuline, die gegen die prokoagulatorische Aktivität des Faktors VIII gerichtet sind. Die Messung erfolgt mit Hilfe des modifizierten Bethesda-Tests und wird in Bethesda-Einheiten (BE) pro Milliliter Plasma ausgedrückt. Das Risiko, Inhibitoren zu entwickeln, korreliert mit dem Ausmaß der Exposition gegenüber dem Faktor VIII, wobei das Risiko innerhalb der ersten 20 Expositionstage am größten ist. In seltenen Fällen können sich Inhibitoren nach den ersten 100 Expositionstagen bilden.

Bei vorbehandelten Patienten mit mehr als 100 Expositionstagen, die in der Vergangenheit bereits Inhibitoren entwickelt hatten, wurden beim Wechsel von einem Faktor-VIII-Produkt zu einem anderen Fälle wiederkehrender (niedrigtitriger) Inhibitoren beobachtet. Daher wird empfohlen, Patienten nach jedem Produktwechsel sorgfältig auf das Auftreten eines Inhibitors hin zu überwachen.

Im Allgemeinen sollten alle Patienten, die mit Blutgerinnungsfaktor VIII behandelt werden, durch sorgfältige klinische Beobachtung und Labortests auf die Entwicklung eines Inhibitors hin überwacht werden. Wenn die erwarteten Faktor-VIII-Spiegel im Plasma nicht erreicht werden oder die Blutung nicht durch eine angemessene Dosis unter Kontrolle gebracht werden kann, sollte auf das Vorhandensein von Faktor-VIII-Inhibitoren getestet werden. Bei Patienten mit einem hohen Inhibitorspiegel ist eine Faktor-VIII-Therapie möglicherweise nicht wirksam und es sollten andere Behandlungsoptionen, wie z.B. Immuntoleranzinduktion (ITI) in Betracht gezogen werden. Die Behandlung solcher Patienten sollte von Ärzten geleitet werden, die im Umgang mit Hämophilie und Faktor-VIII-Inhibitoren Erfahrung haben.

3.4.1.4.2 Katheter-assoziierte Komplikationen

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

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.

3.4.1.4.3 Hinweis zu den sonstigen Bestandteilen (Natriumgehalt)

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche.

Allerdings besteht die Möglichkeit, dass ein Patient, je nach Körpergewicht und Dosierung, mehr als eine Durchstechflasche erhält. Dies muss von Patienten, die eine natriumkontrollierte Diät erhalten, berücksichtigt werden.

3.4.1.5 Ausrüstung für spezielle Notfallmaßnahmen

3.4.1.5.1 Überempfindlichkeit

Wie bei jedem intravenösen Proteinprodukt sind allergische Überempfindlichkeitsreaktionen möglich. Nuwiq enthält neben Faktor VIII Spuren anderer menschlicher Proteine aus den Wirtszellen. Wenn Überempfindlichkeitssymptome auftreten, sollten die Patienten angewiesen werden, das Arzneimittel sofort abzusetzen und ihren Arzt zu kontaktieren. Patienten sollten über Frühzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen aufgeklärt werden, wie zum Beispiel Nesselausschlag, generalisierte Urtikaria, Engegefühl in der Brust, Keuchen, Hypotonie und anaphylaktischer Schock.

Im Falle eines Schocks sind die medizinischen Standards für die Behandlung von Schockzuständen zu befolgen.

3.4.1.6 Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

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

3.4.1.7 Weitere Hinweise zur Anwendung

3.4.1.7.1 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Mit Nuwiq wurden keine Reproduktionsstudien an Tieren durchgeführt.

Aufgrund des seltenen Auftretens von Hämophilie A bei Frauen liegen keine Erfahrungen über die Anwendung von Nuwiq bei Schwangeren und stillenden Müttern vor. Daher sollte Nuwiq während der Schwangerschaft und der Stillzeit nur dann angewandt werden, wenn dies unbedingt erforderlich ist. Es liegen keine Daten zur Fertilität vor.

3.4.1.7.2 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

3.4.1.7.3 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.

3.4.1.7.4 Dauer der 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. Wird das gebrauchsfertige Arzneimittel nicht sofort verwendet, liegen die Aufbewahrungszeit und die Bedingungen vor Anwendung in der Verantwortung des Anwenders.

Die rekonstituierte Lösung ist bei Raumtemperatur aufzubewahren. Nach der Rekonstitution nicht kühlen.

3.4.1.7.5 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.

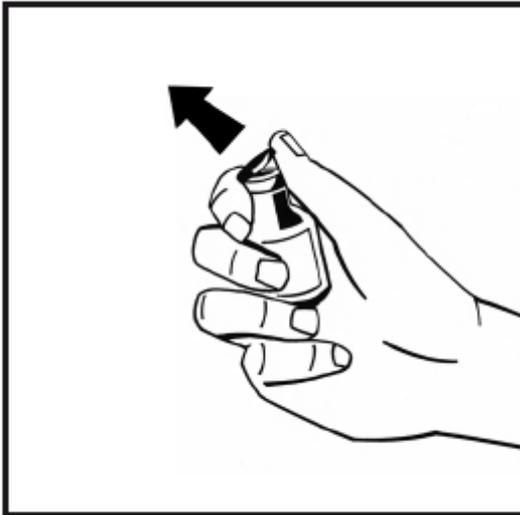
3.4.1.7.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Pulver darf nur mit dem mitgelieferten Lösungsmittel (2,5 ml Wasser für Injektionszwecke) und unter Verwendung des mitgelieferten Injektionssets rekonstituiert werden. Die Durchstechflasche sollte vorsichtig geschwenkt werden, bis das gesamte Pulver aufgelöst ist. Nach der Rekonstitution sollte die Lösung wieder in die Spritze aufgezogen werden.

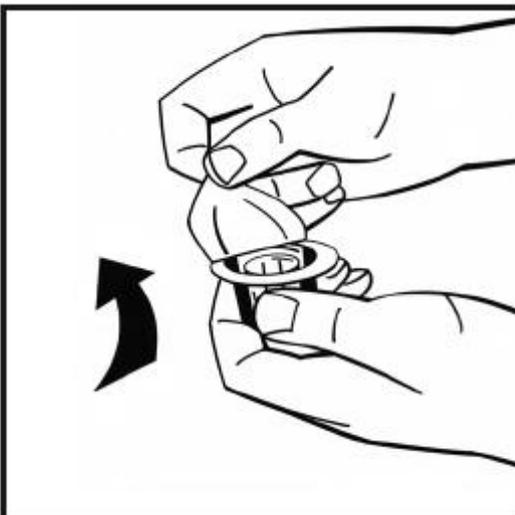
Das rekonstituierte Arzneimittel muss vor der Verabreichung per Sichtkontrolle auf Partikel und Verfärbungen hin geprüft werden. Das rekonstituierte Arzneimittel ist eine klare, farblose Lösung, die frei von Fremdkörpern ist und einen pH-Wert zwischen 6,5 und 7,5 aufweist. Verwenden Sie keine Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen enthalten.

Anweisungen zur Vorbereitung und Verabreichung

1. Bringen Sie die Lösungsmittelspritze (mit Wasser für Injektionszwecke) und das Pulver in der verschlossenen Durchstechflasche vor der Anwendung auf Zimmertemperatur. Sie können dazu die Behälter in den Händen halten, bis sie sich so warm wie Ihre Hände anfühlen. Wenden Sie keine andere Methode zum Aufwärmen der Durchstechflasche und der Fertigspritze an. Diese Temperatur muss während der Rekonstitution beibehalten werden.
2. Entfernen Sie die Flipp-off-Kappe aus Plastik von der Durchstechflasche mit dem Pulver, so dass der mittlere Teil des Gummistopfens sichtbar wird. Entfernen Sie nicht den grauen Stopfen oder den Metallring (Bördelkappe) am oberen Ende der Durchstechflasche.



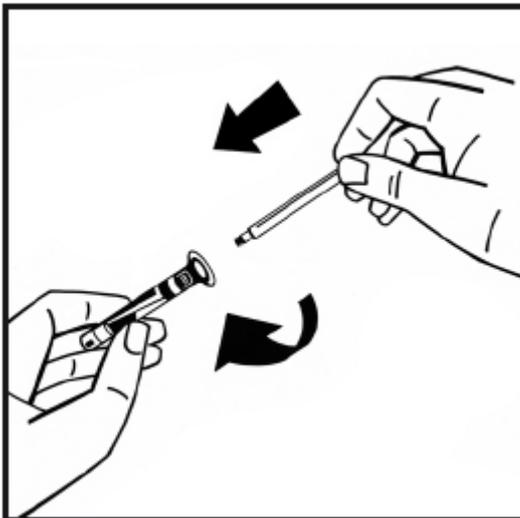
3. Wischen Sie den Gummistopfen der Durchstechflasche mit einem Alkoholtupfer ab. Lassen Sie den Alkohol trocknen.
4. Ziehen Sie die Schutzfolie von der Verpackung des Durchstechflaschen-Adapters ab. Nehmen Sie den Adapter nicht aus seiner Verpackung.



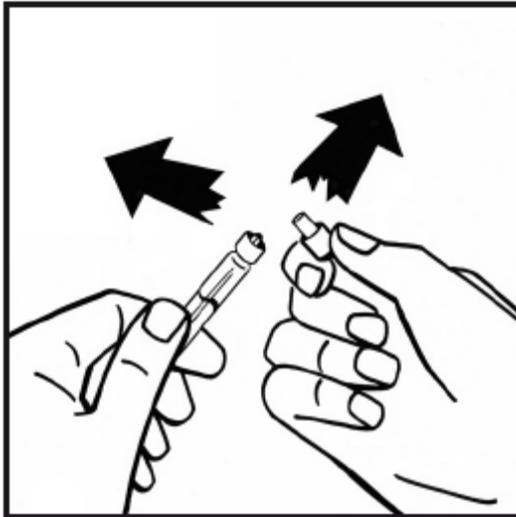
5. Stellen Sie die Durchstechflasche mit dem Pulver auf eine ebene Unterlage und halten Sie sie fest. Nehmen Sie den Adapter mit seiner Verpackung und platzieren Sie den Durchstechflaschen-Adapter mittig über dem Gummistopfen der Durchstechflasche mit dem Pulver. Drücken Sie die Adapterverpackung mit dem Adapter kräftig auf, bis der Adapterdorn den Gummistopfen durchdringt. Dabei rastet der Adapter auf der Durchstechflasche ein.



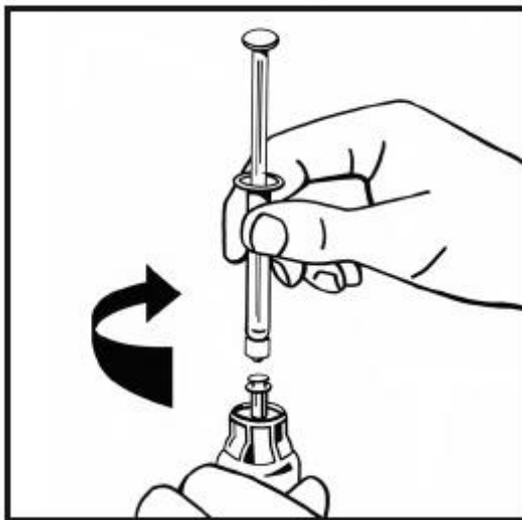
6. Ziehen Sie die Schutzfolie von der Verpackung der Fertigspritze ab. Halten Sie den Spritzenstempel am Ende und berühren Sie nicht den Schaft. Stecken Sie das Ende des Spritzenstempels mit dem Gewinde auf den Kolben der Lösungsmittelspritze. Drehen Sie den Stempel im Uhrzeigersinn, bis Sie einen leichten Widerstand spüren.



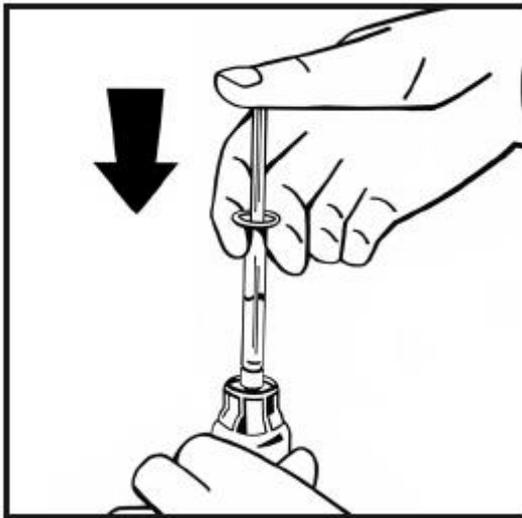
7. Brechen Sie die Spritzenkappe aus Plastik von der Lösungsmittelspritze an der Perforation ab. Berühren Sie nicht die Innenseite der Kappe oder der Spritzenspitze. Wird die Lösung nicht sofort verwendet, verschließen Sie die gefüllte Spritze mit der Spritzenkappe zur Aufbewahrung.



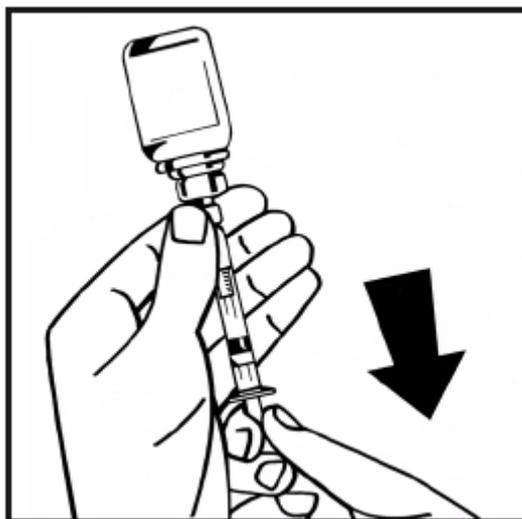
8. Entfernen Sie die Adapterverpackung und entsorgen Sie diese.
9. Verbinden Sie die Lösungsmittelspritze fest mit dem Durchstechflaschen-Adapter, indem Sie sie im Uhrzeigersinn drehen, bis ein Widerstand spürbar wird.



10. Injizieren Sie langsam das gesamte Lösungsmittel in die Durchstechflasche mit dem Pulver, indem Sie den Spritzenstempel nach unten drücken.



11. Zum Auflösen des Pulvers schwenken Sie die Durchstechflasche einige Male leicht im Kreis, ohne dabei die Spritze zu entfernen. Nicht schütteln. Warten Sie bis sich das Pulver vollständig aufgelöst hat.
12. Prüfen Sie die fertige Lösung vor der Verabreichung visuell auf Partikel. Die Lösung sollte klar und farblos sein und frei von sichtbaren Partikeln. Verwenden Sie keine Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen enthalten.
13. Drehen Sie die mit der Spritze verbundene Durchstechflasche auf den Kopf und ziehen Sie die fertige Lösung langsam in die Spritze auf. Stellen Sie sicher, dass der gesamte Inhalt der Durchstechflasche in die Spritze überführt wird.



14. Ziehen Sie die gefüllte Spritze mit einer Drehbewegung gegen den Uhrzeigersinn aus dem Durchstechflaschen-Adapter und werfen Sie die leere Durchstechflasche.
15. Die Lösung steht nun zur sofortigen Verwendung bereit. Nicht im Kühlschrank lagern.
16. Reinigen Sie die vorgesehene Injektionsstelle mit einem der mitgelieferten Alkoholtupfer.
17. Verbinden Sie das mitgelieferte Infusionsset mit der Spritze.
Führen Sie die Nadel der Flügelkanüle in die ausgewählte Vene ein. Wenn Sie die Vene vor der Punktion gestaut haben, damit Sie sie besser sehen können, müssen Sie

die Stauung öffnen, bevor Sie mit der Injektion der Lösung beginnen.
Es darf kein Blut in die Spritze gelangen, da dies zur Bildung von Blutgerinnseln führen könnte.

18. Injizieren Sie die Lösung langsam in die Vene. Die Injektionsgeschwindigkeit sollte höchstens 4 ml pro Minute betragen.

Wenn Sie mehr als eine Durchstechflasche mit Pulver für eine Behandlung benötigen, können Sie dieselbe Flügelkanüle verwenden. Der Durchstechflaschen-Adapter und die Spritze sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

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

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

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

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

Nicht zutreffend. Es wurde kein Annex IV des EPAR erstellt.

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

In der folgenden Tabelle 3-53 sind die Maßnahmen zur Risikominimierung, die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind, dargestellt [2].

Tabelle 3-53: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Bildung von Inhibitoren (Antikörper gegen rhFVIII)	Aufnahme in die Fachinformation (Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8)	Keine
Überempfindlichkeitsreaktionen inklusive anaphylaktischen Reaktionen	Aufnahme in die Fachinformation (Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8)	Keine
Thromboembolische Ereignisse	Aufnahme in die Fachinformation (Abschnitt 4.4)	Keine
Fehler bei der Medikation inklusive Sicherheit im Rahmen der Heimselbstbehandlung	Aufnahme in die Fachinformation (Abschnitte 4.2 und 4.9) Aufnahme in die Patienteninformation (patient information leaflet, PIL) (Abschnitt 3)	Keine
PUPs, bisher nicht mit Faktor-VIII-Konzentraten behandelte Patienten	Aufnahme in die Fachinformation (Abschnitt 4.2)	Keine
Kinder <2Jahre	Aufnahme in die Fachinformation (Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8)	Keine
Immuntoleranzinduktion	Aufnahme in die Fachinformation (Abschnitt 4.4)	Keine
Schwangere oder stillende Frauen	Aufnahme in die Fachinformation (Abschnitt 4.6)	Keine

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Informationen in Abschnitt 3.4 beziehen sich auf Angaben in der Fach- und Gebrauchsinformation [1] und dem EPAR [2] des zu bewertenden Arzneimittels.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Octapharma (2014): Simoctocog alfa, ANHANG I, ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS.
2. European Medicines Agency (EMA) (2014): Nuwiq, Simoctocog alfa, EPAR-präfinale Version.