

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

*Emicizumab (Hemlibra<sup>®</sup>)*

Roche Pharma AG

**Modul 3 A**

*Emicizumab als Routineprophylaxe bei schwerer  
Hämophilie A*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	13
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	16
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	23
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	24
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	25
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	26
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	32
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	32
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	36
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	48
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	51
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	53
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	56
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	57
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	58
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	61
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	61
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	74
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	74
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	79
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	82
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	82
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	82

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Angaben des DHR zur Anzahl der Patienten mit schwerer Hämophilie A in Deutschland im Zeitraum 2011 bis 2015 .....	19
Tabelle 3-2: Angaben zur Bevölkerung und Prävalenzrate der schweren Hämophilie A in Deutschland im Zeitraum von 2011 bis 2015 .....	19
Tabelle 3-3: Plausibelster Wert zur Schätzung der Patienten mit schwerer Hämophilie A im Anwendungsgebiet von Emicizumab im Jahr 2019.....	20
Tabelle 3-4: Datenbasis für Regressionsanalyse.....	21
Tabelle 3-5: Parametervariation zur Berechnung einer Unsicherheitsspanne für die Größe der Patientenpopulation mit schwerer Hämophilie A (68).....	21
Tabelle 3-6: Resultierende Unsicherheitsspannen der Population mit schwerer Hämophilie A 2019 .....	21
Tabelle 3-7: Geschätzte Entwicklung der Prävalenzraten und Patientenzahlen in den Jahren 2019 bis 2024.....	22
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten mit schwerer Hämophilie A .....	23
Tabelle 3-9: Anzahl GKV-Patienten mit schwerer Hämophilie A, Prognose für das Jahr 2019.....	24
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	24
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (Emicizumab und ZVT)* .....	33
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (Emicizumab und ZVT).....	35
Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (Emicizumab und ZVT) .....	36
Tabelle 3-14: Kalkulation des Verbrauchs an Durchstechflaschen pro Gabe (Emicizumab und ZVT).....	42
Tabelle 3-15: Kosten von Emicizumab und der ZVT .....	48
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (Emicizumab und ZVT) .....	51
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	52
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für Emicizumab und die ZVT pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	52
Tabelle 3-19: Fallzahlen und Prävalenzraten (je 100.000 Männer) der Patienten mit schwerer Hämophilie A, nach Altersgruppen, für das Jahr 2015.....	53
Tabelle 3-20: Fallzahlen und Prävalenzraten (pro 100.000 Männer) der Patienten mit schwerer Hämophilie A, nach Altersgruppen, für das Jahr 2015.....	54
Tabelle 3-21: Prognostizierte Fallzahl der Patienten mit schwerer Hämophilie A, nach Altersgruppen, für das Jahr 2019 .....	54
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für Emicizumab und die ZVT .....	55

Tabelle 3-23: Ergebnisse von Gerinnungstests, die Emicizumab beeinflusst bzw. nicht beeinflusst..... 69

Tabelle 3-24: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans (RMP) (102)..... 79

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ABR	Annualisierte Blutungsrate
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
BÄK	Bundesärztekammer
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
DHR	Deutsches Hämophileregister
DDD	Defined Daily Dose
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FVIII	Gerinnungsfaktor VIII
FIXa	Aktivierter Faktor IX
FX	Faktor X
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
I.E.	Internationale Einheit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
KG	Körpergewicht
mAK	Monoklonaler Antikörper
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	Risk-Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
TFG	Transfusionsgesetz
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
WFH	World Federation of Haemophilia

### 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.*

Emicizumab wird als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A (hereditärer Faktor VIII-Mangel) mit Faktor VIII-Hemmkörpern und schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor VIII-Hemmkörper angewendet. Hemlibra kann bei allen Altersgruppen angewendet werden (1).

Die Ausführungen im Rahmen dieses Nutzendossiers beziehen sich auf die Anwendung von Emicizumab bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor VIII-Hemmkörper, die substituierungspflichtig im Sinne einer Routineprophylaxe sind. Für die Anwendung von Emicizumab bei Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern ist die frühe Nutzenbewertung bereits abgeschlossen.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für diese Patientenpopulation ist eine Routineprophylaxe mit plasmatischen oder rekombinanten FVIII-Präparaten, wobei die Zulassungen der jeweiligen Arzneimittel zu beachten sind. In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die rekombinanten und die aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparate als gleichwertig anzusehen und kommen somit gleichermaßen als ZVT in Frage (2).

Damit wird die vom G-BA definierte ZVT übernommen.

### 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).*

Ein Beratungsgespräch nach § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ fand am 16. März 2016 in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in Berlin statt (G-BA Beratungsanforderung 2015-B-185) (2). Auf die Frage des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur ZVT für das Anwendungsgebiet der „Routine-Prophylaxe zur Verringerung der Frequenz oder zur Verhinderung von Blutungsepisoden bei erwachsenen Patienten und Kindern im Alter von  $\geq 12$  Jahren mit Hämophilie A ohne Faktor VIII-Hemmkörper“ teilte der G-BA die nachfolgende Definition in der finalen Fassung seiner Niederschrift zur Beratung mit:

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

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

Die Zulassungen der jeweiligen Arzneimittel sind zu beachten.“ (2).

Die vom G-BA genannte ZVT wird für das gesamte, hier zu bewertende Anwendungsgebiet von Emicizumab (schwere Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper in allen Altersgruppen) übernommen.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

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

Zur Benennung der ZVT wurde die Niederschrift der G-BA Beratung vom 16. März 2016 zitiert. Weitere Fachliteratur wurde nicht herangezogen.

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

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

1. Roche Pharma AG. Fachinformation Emicizumab (Hemlibra®): Stand: März 2019; 2019.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2015-B-185; Emicizumab zur Routineprophylaxe zur Verhinderung von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie A; 16.03.2016.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

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

#### Pathogenese

Die Ursache der Hämophilie A ist meist eine Mutation im FVIII-Gen auf dem X-Chromosom, einem zentralen Protein des Gerinnungsprozesses. Es sind eine Vielzahl verschiedener Mutationen dieses Gens bekannt, die alle zu einem Verlust oder zu einer herabgesetzten Funktionsfähigkeit des FVIII-Proteins führen (1). Aufgrund des X-chromosomal-rezessiven Vererbungsmusters sind in der Regel männliche Patienten betroffen, während die weiblichen Nachkommen Überträgerinnen (Konduktorinnen) sind und selbst eine eher geringfügig beeinträchtigte Blutgerinnung aufweisen (2). Während die Mutation bei etwa zwei Drittel der Fälle familiär vorliegt, handelt es sich beim verbleibenden Drittel um spontane Neumutationen. Insgesamt sind etwa 1:5.000 bis 1:10.000 männliche Neugeborene betroffen (3–5).

#### Klinisches Bild

Patienten mit einer Hämophilie A haben eine pathologische Blutungsneigung. Die Ausprägung der Blutungsneigung ist in den meisten Fällen abhängig von der Restaktivität des endogenen FVIII, worüber der Schweregrad der Hämophilie A definiert wird (6). Patienten mit milden (5 – 40 % FVIII-Aktivität) und mittelschweren (1 – 5 % FVIII-Aktivität) Formen weisen noch eine nennenswerte endogene FVIII-Funktion auf und bluten meist nur nach Verletzungen oder Operationen vermehrt und/oder verlängert. Seltener treten hier Spontanblutungen auf.

Bei der schweren Hämophilie A, dem Anwendungsgebiet von Emicizumab auf das sich das Nutzendossier bezieht, beträgt die Restaktivität des FVIII < 1 %. Diese Patienten bluten bereits früh im Leben häufig spontan oder nach nur minimalen Traumata (6).

Typische Lokalisationen für Blutungen sind die Gelenke und die Muskulatur. Einblutungen in Gelenke bedingen akute Schmerzen sowie Bewegungseinschränkungen. Durch die assoziierte chronische Entzündungsreaktion kommt es in einem Gelenk zu bleibenden Schäden (hämophile Arthropathie), die sich als Bewegungs- und Funktionseinschränkung bis zu einer Gelenkdeformation und schweren Behinderung manifestieren (7). Schwerwiegende Gelenkdestruktionen gehen mit einem gesteigerten Bedarf an wiederholten Gaben von FVIII, stationären Behandlungen und der Notwendigkeit orthopädisch-chirurgischer Eingriffe (einschl. Gelenkersatz) einher (8). Betroffene sind auf Hilfsmittel, wie z. B. Gehhilfen oder den Rollstuhl angewiesen. Dadurch ist die Mobilität dieser Patienten stark beeinträchtigt (8, 9). Darüber hinaus treten lebensbedrohliche gastrointestinale oder intracerebrale Blutungen auf, wobei letztere noch immer zu den Haupttodesursachen bei Hämophilie A-Patienten zählen (10–12).

Mittel- und langfristige Auswirkungen der Hämophilie A sind vor allem Folge von schwerwiegenden Gelenkdestruktionen (8, 9). Bereits bei Kindern kann Immobilität die Entstehung einer Muskelatrophie und Sarkopenie begünstigen (13, 14). Eine längerfristig geringe körperliche Aktivität im täglichen Leben ist mit einem gesteigerten Risiko für die Entstehung von kardiovaskulären und metabolischen Folgeerkrankungen assoziiert (15–19).

Die Lebensqualität und die Möglichkeiten zur Teilhabe am sozialen Leben sind durch die Hämophilie A an sich sowie daraus resultierende Komplikationen negativ beeinflusst: Daten bestätigen für Patienten mit Hämophilie A insgesamt eine geringere Lebensqualität im Vergleich zu Patienten mit anderen chronischen Erkrankungen, insbesondere Gelenkerkrankungen, die sich bereits im Jugendalter manifestieren (18, 20). Die sehr aufwendige Therapie der schweren Hämophilie A führt zu Beeinträchtigungen im Tagesablauf der betroffenen Patienten sowie ihrer Familien (21, 22). Aufgrund der Charakteristika der Hämophilie A und deren Therapie, die seit der Geburt das Leben bestimmen, besteht im Längsschnitt zwar eine niedrigere, aber stabile Lebensqualität. Krankheitsmodifizierende Effekte auf die Lebensqualität, wie z. B. ein Wechsel des Therapieregimes, sind daher methodisch schwer zu zeigen (23). Diese, am ehesten mit dem Begriff „Referenzshift“ definierbare Konstellation beschreibt die Adaptation von Patienten an Krankheit und Therapie (24, 25). Dies hat Einfluss auf die Bewertung der Lebensqualität in klinischen Studien in dieser Indikation: Patienten mit schwerer Hämophilie A sind in enormen Maße an ihre Krankheitssituation und an ihre Therapie adaptiert (Erkrankung besteht seit der Geburt, wiederholte Infusionsprozeduren, Vermeidung von Traumata etc.). Daher geben sie häufig zu Beginn der Studie eine gefühlte hohe Lebensqualität an, sodass Verbesserungen im Studienverlauf nur bedingt abbildbar sind.

### 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 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.*

Das Ziel der modernen und empfohlenen Hämophilie-Therapie ist die Verhinderung und Therapie von Blutungen, um dadurch Komplikationen und Folgeschäden zu vermeiden (6, 26). Eine optimale Therapie soll die Gelenkfunktionen erhalten und eine möglichst normale Teilhabe des Patienten am gesellschaftlichen Leben realisieren (6, 26).

Die Therapie der Hämophilie A besteht derzeit aus einer lebenslangen, patientenindividuell optimierten intravenösen Substitution von FVIII, wodurch der FVIII-Plasmaspiegel temporär erhöht wird (27, 28). Zum Einsatz kommen hierbei die klassischen, aus humanem Plasma extrahierten und virusinaktivierten FVIII-Präparate. Weitere Produkte sind gentechnisch hergestellte, sogenannte rekombinante FVIII-Präparate (26, 29). Zuletzt lag der Fokus zur Optimierung der rekombinanten FVIII-Präparate auf einer Verlängerung der Halbwertszeit (30, 31). Die prophylaktische Therapie mit FVIII-Präparaten basiert auf der Rationale, Blutungsereignisse durch die präventive Gabe von FVIII und dem damit erhöhten FVIII-Plasmaspiegel a priori zu verhindern. Der bisherige Standard erfordert dafür eine intravenöse Substitution gemäß Zulassung mindestens ein- bis dreieinhalb Mal pro Woche (32–34).

Aus einer systematischen Analyse vergleichbarer Studien im Anwendungsgebiet geht hervor, dass das Therapieziel einer gänzlichen Verhinderung von Blutungen längst nicht bei der Mehrzahl der Patienten mit FVIII-Präparaten erreicht wird (35). Dies wird durch aktuelle Daten aus dem Versorgungsalltag bestätigt (36). Durch wiederholte Einblutungen, insbesondere in Gelenken, kann es zur Ausbildung einer hämophilen Arthropathie kommen (37). Sie manifestiert sich klinisch durch Schmerzen, Deformationen und einem im Erkrankungsverlauf progredient steigenden Ausmaß an Bewegungseinschränkungen bis hin zu Gelenkversteifungen und Gelenkersatz (7). Derzeit kann die Entwicklung einer hämophilen Arthropathie aus klinischer Perspektive nur sicher unterbunden werden, wenn das Auftreten von Blutungen gänzlich verhindert wird (31).

Der therapeutische Bedarf ergibt sich mit dem Festhalten am Therapieziel zusätzlich aus dem Auftreten von FVIII-spezifischen Risiken für die Patienten.

Therapie-assoziierte Risiken für den Patienten ergeben sich aus:

#### ***Halbwertszeit und Applikationsweg***

Ziel der Prophylaxe ist es, die schwere Hämophilie in eine mittelschwere Hämophilie umzuwandeln und im Therapieverlauf einen FVIII-Talspiegel von 1 % nicht zu unterschreiten (6). Es wurde gezeigt, dass die FVIII-Restaktivität bei Patienten unter FVIII-Prophylaxe für

einen gewissen Zeitraum unter 1 % liegt. Somit entstehen Phasen, in denen kein adäquater Schutz vor Blutungsereignissen besteht (38, 39). Dies kann dadurch erklärt werden, dass selbst FVIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit nur eine Halbwertszeit von ca. 18 Stunden aufweisen und somit auch bei einer FVIII- Prophylaxe mit Dosierungsintervallen lt. Fachinformation Talspiegel entstehen, bei denen eine kritische Mindestaktivität unterschritten wird (33, 34, 40). Die kurze Halbwertszeit bedingt ein hohes Applikationsintervall mit meist mehrfach wöchentlicher intravenöser (i. v.) Applikation. Dadurch wird der Alltag von Hämophilie A-Patienten stark beeinflusst. Im Falle von betroffenen Kindern ist auch stets das Umfeld, allen voran die Eltern, enorm belastet (21). Die Notwendigkeit, insbesondere bei kleineren Kindern einen dauerhaften zentralvenösen Zugang zu implantieren erfordert einen operativen Eingriff mit Narkose und führt zu einem gesteigerten Infektionsrisiko (41). Bei Neugeborenen und Säuglingen ist zudem zu beachten, dass der prophylaktische Einsatz von FVIII-Präparaten im Versorgungsalltag wegen des erschwerten intravenösen Zugangs eher selten durchgeführt wird. Anhand zweier großer europäischer Kohorten-Studien wurde gezeigt, dass der Beginn einer Prophylaxe im Mittel bei 20 Monaten (CANAL-Studie) bzw. bei 17 Monaten (RODIN-Studie) liegt (42, 43). Selbst in der EPIC-Studie, deren Ziel ein frühestmöglicher Beginn der Prophylaxe zur Verhinderung der Bildung von FVIII-Hemmkörpern war, wurde das Therapieregime im Mittel nach zehn Monaten eingeleitet (44). In der Gesamtschau kann geschlussfolgert werden, dass Säuglinge mit schwerer Hämophilie mindestens zehn Monate, meist jedoch eher 17 bis 20 Monate keine Prophylaxe erhalten. In diesem Zeitraum besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von (lebensbedrohlichen) Blutungen mit der möglichen Entstehung schwerer Folgeschäden.

### ***Bildung von FVIII-Hemmkörpern***

Die zentrale Komplikation bei der Anwendung von FVIII-Präparaten ist die Entwicklung von inhibitorischen Antikörpern gegen FVIII verbunden mit dem Umstand, dass in diesem Fall eine effektive Prophylaxe mit FVIII-Präparaten nicht mehr erfolgen kann (45, 46). Diese gegen FVIII gerichteten Hemmkörper treten bei etwa einem Drittel aller Patienten mit Hämophilie A auf und stellen eine schwere Nebenwirkung dieser Therapie dar (47). Für die differenzierte Charakterisierung dieser Therapiekomplikation wird auf die Nutzenbewertung von Emicizumab (Hemlibra®) gemäß § 35a SGB V mit Beschlussdatum 20. September 2018 verwiesen (48).

### ***Infektionsrestrisiko***

Plasmatische FVIII-Präparate spielen insbesondere aufgrund des im Vergleich zu rekombinanten FVIII-Präparaten geringeren Risikos einer Entwicklung von FVIII-Hemmkörpern im Versorgungsalltag noch immer eine Rolle (49, 50). Es besteht beim Einsatz plasmatischer FVIII-Präparate trotz Anwendung moderner Verfahren zur Virusinaktivierung noch immer ein Restrisiko für die Übertragung infektiöser Erkrankungen (6, 50). Die dauerhafte und hochfrequente intravenöse Therapie mit FVIII-Präparaten birgt ein weiteres Risiko, insbesondere bei Kindern mit einem schlechten Venenstatus. In einigen Fällen ist ein venöser Port oder ein vergleichbarer dauerhafter Zugang notwendig. Dies erfordert einen operativen Eingriff. Trotz hygienischer Maßnahmen werden die Portsysteme häufig kontaminiert und

müssen dann entfernt oder ausgetauscht werden (51). Mitunter kommt es zu schweren Infektionen, einschließlich Sepsis (52).

### **Therapeutischer Ansatz Emicizumab**

Emicizumab ist aufgrund seiner innovativen Attribute eine bedeutende Neuerung in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Emicizumab bindet als bispezifischer monoklonaler Antikörper (mAK) aktivierten Faktor IX (FIXa) und Faktor X (FX) zu einen Komplex, der eine Aktivierung von FX bedingt (53, 54). Durch seine strukturelle Differenzierung von FVIII wirkt Emicizumab unabhängig vom FVIII-Hemmkörperstatus und stellt bei Patienten mit Hämophilie A die physiologische Funktionsfähigkeit der Gerinnungskaskade wieder her (55). Aufgrund der intrinsisch mit dem Wirkmechanismus verbundenen Attribute kann Emicizumab nicht zur Entwicklung von FVIII-Hemmkörpern führen. Ein Risiko für die Übertragung infektiöser Erkrankungen besteht durch die Anwendung von Emicizumab nicht, da Emicizumab kein Blutprodukt ist und auch nicht aus diesem gewonnen wird.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Emicizumab führen zu einem konstant hohen Wirkspiegel und somit einer nachhaltigen Blutungsprophylaxe (55–57).

Klinisch äußert sich dies in einer niedrigeren Blutungsrate unter Emicizumab im Vergleich zu einer Prophylaxe mit FVIII-Präparaten (58). Die Reduktion der Blutungsrate mit Emicizumab stellt den Patienten, neben der Vermeidung von akuten Blutungsfolgen, eine langfristig erhaltene Gelenkfunktion in Aussicht, da zwischen der Gelenkblutungsrate und der Erhaltung der Gelenkfunktion ein direkter Zusammenhang besteht (7, 41). Zudem ist eine Prophylaxe mit Emicizumab bereits unmittelbar postnatal möglich (55). Dadurch wird das Blutungsrisiko in den ersten Lebensmonaten bedeutend reduziert und eine wirksame Protektion vor Langzeitschäden bereits früh ermöglicht.

Die ein-, zwei- oder vierwöchentliche, subkutane Applikation von Emicizumab verringert einerseits die Belastung der Patienten und deren Umfeld und ermöglicht andererseits die Sicherheit einer kontinuierlich wirksamen und effektiveren Blutungsprophylaxe.

### **Fazit**

Der aktuelle Therapiestandard hat sowohl Limitationen im Erreichen der Therapieziele als auch medikationsbedingte Risiken und Komplikationen. Emicizumab ist das erste Präparat zur Behandlung der Hämophilie A, welches kein Risiko für die Entstehung von FVIII-Hemmkörpern und für herstellungsbedingte Infektionen aufweist und somit allen substitutionspflichtigen Patienten mit schwerer Hämophilie A einen optimalen Schutz vor Blutungen und deren Folgekomplikationen bietet.

### 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.*

Das Anwendungsgebiet von Emicizumab umfasst alle Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %), die substitutionspflichtig im Sinne einer Routineprophylaxe sind (siehe Abschnitt 3.1.1) (55). Die Population mit FVIII-Hemmkörpern ist nicht Gegenstand des aktuellen Zulassungsverfahrens und wurde bereits in einem separaten Verfahren der frühen Nutzenbewertung dargestellt (59). Alle Angaben im folgenden Abschnitt beziehen sich, wenn nicht anders gekennzeichnet, auf Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper.

#### **Inzidenz der Erkrankung**

In der Literatur wird die Inzidenz der Hämophilie A mit einer Spanne von 1:5.000 bis 1:10.000 je männliche Neugeborene angegeben (4, 5, 60). Einer eigenen Berechnung nach entspricht dies 39 bis 78 Neugeborenen mit Hämophilie A in Deutschland im Jahr 2019. Die Angaben zur Inzidenz der Hämophilie A nach Schweregraden sind eher spärlich und mit Unsicherheit behaftet.

#### **Prävalenz der Erkrankung**

Das Deutsche Hämophilie Register (DHR) liefert die aktuellen Daten zur Prävalenz der Hämophilie A in Deutschland. Für das Jahr 2015 wurden 2.234 Patienten mit schwerer Hämophilie A (ohne FVIII-Hemmkörper) gemeldet (61). Dies entspricht einer Prävalenzrate von 5,5 je 100.000 für die männliche Bevölkerung in Deutschland. Das DHR geht davon aus, dass Patienten mit Substitutionsbedarf nahezu vollständig registriert werden (in der Regel erfasst durch die FVIII-Substitution) (62). Substitutionsbedürftigkeit im Sinne des DHR wird definiert als jeglicher FVIII-Verbrauch bei Hämophilie A-Patienten (umfasst Bedarfsbehandlung und Routineprophylaxe).

Von den 2.234 Patienten mit schwerer Hämophilie A im Jahr 2015 waren 696 (31 %) unter 18 und 1.538 (69 %) 18 Jahre alt oder älter (61).

#### **Epidemiologisches Modell**

Die belastbaren epidemiologischen Kennzahlen zur schweren Hämophilie A des DHR reichen bis zum Kalenderjahr 2015. Zur Abschätzung der Patientenzahlen im Einreichungsjahr des Dossiers (2019) muss daher eine Prognose erstellt werden. Epidemiologische Modelle lassen sich nach epidemiologischen Kennzahlen (Prävalenz, Inzidenz, Mortalität) einteilen, die als

Ausgangspunkt zur Schätzung einer Population verwendet werden. Zur Bestimmung der Hämophilie A-Population wurde ein prävalenzbasiertes Modell gewählt.

### ***Begründung für die Verwendung eines prävalenzbasierten epidemiologischen Modells***

Inzidenzdaten eignen sich nur dann zur Schätzung von Patientenpopulationen, wenn belastbare Daten zum Krankheitsausbruch und -verlauf von der Erstdiagnose bis zur Heilung oder Tod zur Verfügung stehen. Dies ist im Anwendungsgebiet von Emicizumab nicht der Fall. Des Weiteren ist Roche keine belastbare Datenquelle zur Inzidenz der schweren Hämophilie A in Deutschland bekannt.

Mortalitätsdaten eignen sich zur Schätzung einer Zielpopulation, wenn es sich um einen raschen und/oder aggressiven Krankheitsverlauf mit nur geringer Restlebenszeit handelt. Dies ist im Anwendungsgebiet von Emicizumab ebenfalls nicht der Fall (63).

Prävalenzdaten hingegen eignen sich zur Abschätzung der Hämophilie A-Population, da es sich um eine bisher nicht heilbare Erkrankung handelt, wobei die Betroffenen eine nahezu normale Lebenserwartung haben (63). Prävalenzdaten von Patienten mit Hämophilie A in Deutschland stellt das DHR zur Verfügung. Es ist davon auszugehen, dass Patienten mit Behandlungsbedarf (in der Regel durch FVIII-Substitution) nahezu vollständig erfasst werden (62), sodass die Anzahl dieser Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt oder Zeitraum abgebildet werden kann. Daher wird ein prävalenzbasiertes epidemiologisches Modell auf Basis der DHR-Daten zur Abschätzung der Hämophilie A-Population gewählt.

### **Grundsätzliche vereinfachte Modellannahmen**

Folgende grundsätzliche Vereinfachungen wurden für das Modell getroffen:

- Von substitutionsbedürftiger Hämophilie A sind nahezu ausschließlich Männer betroffen. Daher wird die weibliche Bevölkerung in der Berechnung der Prävalenzrate nicht berücksichtigt.
- Hämophilie A-Patienten mit FVIII-Hemmkörpern werden im Modell nicht berücksichtigt, da diese in einem separaten Verfahren der frühen Nutzenbewertung berechnet und dargestellt wurde und nicht Gegenstand des aktuellen Zulassungsverfahrens ist (59).
- Für die Bevölkerungszahlen bis 2016 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes verwendet. Ab 2011 basieren die Daten auf dem Mikrozensus 2011. Für die Prognosen ab 2017 wurde die 13. koordinierte Bevölkerungs-Vorausberechnung (Variante 2-A G1-L1-W2015) verwendet. Dabei werden die überdurchschnittlich hohen Wanderungsgewinne seit 2012 berücksichtigt (64, 65).
- Es wird angenommen, dass in der Prävalenzrate der Hämophilie A kein Unterschied zwischen der zugewanderten und einheimischen Bevölkerung besteht. Diese Annahme ist mit Unsicherheit behaftet.
- Dem Modell liegt die Annahme zu Grunde, dass theoretisch jeder Patient mit schwerer Hämophilie A in Deutschland für eine Routineprophylaxe in Frage käme.

- Eine weitere Annahme ist, dass die Prävalenzrate für Hämophilie A in Deutschland in den folgenden Jahren konstant bleibt.

Das epidemiologische Modell umfasst folgende Schritte:

- Bestimmung der Prävalenzrate für Patienten mit schwerer Hämophilie A und Berechnung des plausibelsten Wertes;
- Parametervariation zur Berücksichtigung von Unsicherheiten in der Berechnung;
- Prognose für die Jahre 2019 bis 2024;

### ***Bestimmung der Prävalenz für Patienten mit schwerer Hämophilie A und Berechnung des plausibelsten Werts***

Die Größe der Zielpopulation für das Jahr 2019 wird anhand eines epidemiologischen Modells über die folgenden Schritte bestimmt:

- 1) Ableitung der Anzahl der Patienten mit schwerer Hämophilie A der Jahre 2011 bis 2015
- 2) Berechnung der Prävalenzraten für Patienten mit schwerer Hämophilie A der Jahre 2011 bis 2015
- 3) Extrapolation der Patientenanzahl mit schwerer Hämophilie A bis zum Einreichungsjahr des Dossiers (2019)

#### ***Ad (1) Ableitung der Anzahl der Patienten mit schwerer Hämophilie A der Jahre 2011 - 2015***

Zur Schätzung der Patientenzahlen im Einreichungsjahr des Dossiers werden die Angaben des DHR herangezogen. Nach § 21a Transfusionsgesetz (TFG) müssen Hämophilie-behandelnde Ärzte in Deutschland die Anzahl ihrer Patienten sowie die Gesamtmenge der angewendeten Gerinnungsfaktorzubereitungen an das DHR melden. Daher ist das DHR die zuverlässigste Quelle zur Bestimmung der Patienten mit schwerer Hämophilie A in Deutschland. Laut Angaben des DHR sind die Meldungen für 2016 und 2017 noch nicht vollständig (die letzte Aktualisierung fand am 03.12.2018 statt) (66). Daher werden zur Schätzung der Patientenzahlen im Einreichungsjahr des Dossiers die Angaben für den Zeitraum von 2011 bis 2015 herangezogen. Tabelle 3-1 zeigt die Anzahl registrierter Patienten mit schwerer Hämophilie A der Jahre 2011 bis 2015 (61).

Tabelle 3-1: Angaben des DHR zur Anzahl der Patienten mit schwerer Hämophilie A in Deutschland im Zeitraum 2011 bis 2015

Jahr	Patienten mit schwerer Hämophilie A (Fallzahlen des DHR) <sup>1</sup>
2011	2.116
2012	2.194
2013	2.169
2014	2.241
2015	2.234

<sup>1</sup> Quelle: Berichte nach § 21 Transfusionsgesetz (TFG), Angaben zu Personen mit angeborenen Hämostasestörungen der Jahre 2008 bis 2017, DHR bei PEI (letzte Aktualisierung am 03.12.2018) (61)

*Ad (2) Berechnung der Prävalenzraten für Patienten mit schwerer Hämophilie A der Jahre 2011 - 2015 (Tabelle 3-2)*

Um einen Trend in der Entwicklung der Patientenzahlen mit schwerer Hämophilie A abschätzen zu können, werden die in Tabelle 3-1 dargestellten Fallzahlen unter Berücksichtigung des männlichen Bevölkerungsstandes der entsprechenden Jahre in Prävalenzraten umgerechnet (61, 65). Die Zahlen der männlichen Bevölkerung und die berechneten Prävalenzraten sind in Tabelle 3-2 dargestellt.

Tabelle 3-2: Angaben zur Bevölkerung und Prävalenzrate der schweren Hämophilie A in Deutschland im Zeitraum von 2011 bis 2015

Jahr	Männliche Bevölkerung in Deutschland <sup>1</sup>	Prävalenzrate der schweren Hämophilie A je 100.000 Männer <sup>2</sup>
2011	39.229.947	5,4
2012	39.380.976	5,6
2013	39.556.923	5,5
2014	39.835.457	5,6
2015	40.514.123	5,5

<sup>1</sup> Quelle: Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011 – Fachserie 1 Reihe 1.3 – 2015; 13. (65)  
<sup>2</sup> eigene Berechnung mit Fallzahlen des DHR (61, 65)

Die Prävalenzraten der Jahre 2011 bis 2015 (Tabelle 3-2) schwanken zwischen 5,4 und 5,6 je 100.000 männliche Bevölkerung.

*Ad (3) Extrapolation der Patientenzahl mit Hämophilie A bis zum Einreichungsjahr des Dossiers (2019)*

Die in Tabelle 3-2 gezeigten Prävalenzraten sind über die dokumentierte Zeitspanne hinweg nahezu konstant. Eine Prognose auf Basis des letzten aktuellen Werts von 2015 ist mit Unsicherheit behaftet, da diese lediglich auf einem einzelnen Wert beruht. Demgegenüber berücksichtigen Lageparameter wie arithmetisches Mittel oder Median alle Daten einer Zeitreihe, wobei Letzterer robuster gegenüber Extremwerten ist.

Zur Bestimmung des plausibelsten Werts der Population mit schwerer Hämophilie A für das Jahr 2019 wird daher der Median der gerundeten Prävalenzraten (5,5 je 100.000 männliche Bevölkerung) verwendet, der aus den Fallzahlen der Jahre 2011 bis 2015 berechnet wurde (61). Dieser wird – unter der Annahme einer weiterhin stabilen Prävalenzrate für die folgenden Jahre – mit der Prognose der Anzahl der männlichen Bevölkerung des statistischen Bundesamtes für das Jahr 2019 multipliziert ( $41.326.000 \cdot 5,5 / 100.000 = 2.273$ ).

Damit ergeben sich für das Einreichungsjahr des Dossiers (2019) 2.273 Patienten mit schwerer Hämophilie A (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Plausibelster Wert zur Schätzung der Patienten mit schwerer Hämophilie A im Anwendungsgebiet von Emicizumab im Jahr 2019

	Plausibelster Wert
Extrapolierte Prävalenzrate der Patienten mit schwerer Hämophilie A <sup>1</sup>	5,5 (je 100.000 männliche Bevölkerung)
Prognose der männlichen Bevölkerung in Deutschland 2019 <sup>2</sup>	41.326.000
Patientenzahl mit schwerer Hämophilie A <sup>3</sup>	2.273
Bei der Patientenzahl handelt es sich um eine gerundete ganze Zahl.	
<sup>1</sup> Prognose auf Basis des Medians der gerundeten Prävalenzraten der Fallzahlen des DHR der Jahre 2011 - 2015 (61, 65)	
<sup>2</sup> Quelle: 13. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts (Variante 2-A, G1-L1-W2015) (64)	
<sup>3</sup> Plausibelster Wert (Multiplikation der prognostizierten Prävalenzrate mit der männlichen Bevölkerung) (67)	

### Zusammenfassung Berechnungsweg

Der Schätzung der Population mit schwerer Hämophilie A liegt ein prävalenzbasiertes epidemiologisches Modell zugrunde. Die Bestimmung des plausibelsten Werts (2.273 für das Jahr 2019) erfolgt auf Basis des Medians der gerundeten Prävalenzraten der Fallzahlen der Jahre 2011 bis 2015 und dessen konstante Fortschreibung bis zum Einreichungsjahr des Dossiers (siehe Tabelle 3-3).

### Parametervariation zur Berücksichtigung von Unsicherheiten in der Berechnung

Zur Bestimmung des plausibelsten Werts wurden Annahmen getroffen, die mit Unsicherheit behaftet sind. Daher werden weitere Modellszenarien berechnet, um eine Unsicherheitspanne für die Größe der Population abschätzen zu können. Für die Modellszenarien wurde folgender Parameter variiert:

- Ad (2) Prävalenzrate der Patienten mit schwerer Hämophilie A

Die Daten des DHR zeigen in der Tendenz eine leichte Steigung der Prävalenzrate der schweren Hämophilie A seit dem Beginn der Registrierung im Jahr 2009 (61). Um einer möglichen Unterschätzung der Population entgegenzuwirken, wird die Obergrenze der Prävalenzrate anhand einer Regression (mit Kalenderjahr als Prädiktor und Prävalenzrate als Kriterium, basierend auf den DHR-Fallzahlen der Jahre 2011-2015) berechnet (siehe Tabelle 3-4) (67).

Tabelle 3-4: Datenbasis für Regressionsanalyse

Prädiktor (Kalenderjahr)	2011	2012	2013	2014	2015
Kriterium (Prävalenzrate)	5,4	5,6	5,5	5,6	5,5

Die verwendete Parametervariation zur Berechnung der Unsicherheitsspanne der Patientenpopulation ist in Tabelle 3-5 gezeigt.

Tabelle 3-5: Parametervariation zur Berechnung einer Unsicherheitsspanne für die Größe der Patientenpopulation mit schwerer Hämophilie A (67)

Parameter	Plausibelster Wert	Alternative Annahmen	Kommentierung
Ad (2) Berechnung der Prävalenzrate der Patienten mit schwerer Hämophilie A	5,5 je 100.000 männliche Bevölkerung im Jahr 2019	<b>Obergrenze:</b> 5,6 je 100.000 männliche Bevölkerung (Regression auf Basis der Prävalenzraten der DHR-Fallzahlen 2011 bis 2015)  <b>Untergrenze:</b> 5,4 je 100.000 männliche Bevölkerung (symmetrische Spiegelung der Prävalenzraten, die für die Berechnung der Obergrenze aus einer gewichteten Regression herangezogen wurden.)	Grundsätzlich ist von einer stabilen Prävalenzrate der Patienten mit schwerer Hämophilie A in Deutschland auszugehen. Um die Tendenz einer leichten Zunahme über die letzten Jahre zu berücksichtigen, wurde die Obergrenze anhand einer gewichteten Regression mit den gerundeten Prävalenzraten der DHR-Fallzahlen im Zeitraum 2011 bis 2015 berechnet.  Das DHR ist die zuverlässigste Quelle zur Bestimmung der substitutionsbedürftigen Patienten mit schwerer Hämophilie A in Deutschland.

Die aus der Parametervariation resultierende Unsicherheitsspanne der Patientenpopulation und der plausibelste Wert sind in Tabelle 3-6 dargestellt.

Tabelle 3-6: Resultierende Unsicherheitsspannen der Population mit schwerer Hämophilie A 2019

Schätzung	Prävalenzrate (je 100.000 männliche Bevölkerung)	Fallzahlen
Obergrenze	5,6	2.313
Punktschätzer (plausibelster Wert)	5,5	2.273
Untergrenze	5,4	2.233

Damit ergibt sich für die Patientenpopulation mit schwerer Hämophilie A für das Jahr 2019 eine Ober- und Untergrenze von 2.313 bzw. 2.233 Patienten in Deutschland, bei einem plausibelsten Wert von 2.273 Patienten.

### Fazit

Die Population mit schwerer Hämophilie A umfasst 2.273 Patienten für das Jahr 2019 (Tabelle 3-6). Dem Modell liegt die Annahme zu Grunde, dass theoretisch jeder Patient mit schwerer Hämophilie A in Deutschland für eine Routineprophylaxe in Frage käme. Es handelt sich bei den im Dossier dargestellten Zahlen daher bezogen auf die Patienten, die mit Emicizumab behandelt werden, um eine Überschätzung.

Eine detaillierte Beschreibung des epidemiologischen Modells ist im technischen Dokument zu finden (67).

*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.*

#### *Extrapolation der Patientenzahl für die Jahre 2019 bis 2024*

Wie bereits beschrieben, sind in der schweren Hämophilie A für die Prävalenz und Inzidenz in den kommenden fünf Jahren keine wesentlichen Veränderungen zu erwarten. Auf Basis des oben beschriebenen epidemiologischen Modells lässt sich die Entwicklung der Zielpopulation in Deutschland über die nächsten Jahre wie in Tabelle 3-7 dargestellt schätzen.

Tabelle 3-7: Geschätzte Entwicklung der Prävalenzraten und Patientenzahlen in den Jahren 2019 bis 2024

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Männliche Bevölkerung <sup>1</sup>	41.326.000	41.378.000	41.395.000	41.404.000	41.407.000	41.404.000
Prävalenzrate der schweren Hämophilie A (je 100.000 männliche Bevölkerung) <sup>2</sup>	5,5 (5,40-5,60)	5,5 (5,39-5,61)	5,5 (5,38-5,62)	5,5 (5,37-5,63)	5,5 (5,35-5,65)	5,5 (5,34-5,66)
Patienten mit schwerer Hämophilie A <sup>2</sup>	2.273 (2.233-2.313)	2.276 (2.230-2.321)	2.277 (2.226-2.327)	2.277 (2.222-2.332)	2.277 (2.217-2.338)	2.277 (2.212-2.342)

<sup>1</sup> Quelle: 13. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts (Variante 2-A, G1-L1-W2015) (64)

<sup>2</sup> Eigene Berechnung, Quellen: (61) und (64)

Dargestellt ist das plausibelste Szenario, in Klammern sind Unter- und Obergrenze der Patientenzahl auf der Basis weiterer Modell-Szenarien angegeben (siehe technisches Dokument zum epidemiologischen Modell)

Der plausibelste Wert wurde auf Basis des Medians der Prävalenzraten der Fallzahlen des DHR der Jahre 2011 – 2015 und der Annahme einer stabilen Prävalenzrate berechnet (61, 65)

Bei der Prognose der Obergrenze der Patientenpopulation bis zum Jahr 2024 wird eine gewichtete Regression (mit Kalenderjahr als Prädiktor und Prävalenzrate als Basisdatensatz) über die DHR-Daten der Jahre 2011 bis 2015 verwendet. Zur Prognose der Untergrenze wird die Obergrenze symmetrisch gespiegelt (Tabelle 3-7).

Bei der Bestimmung des plausibelsten Werts sowie der Unter- und Obergrenze werden die prognostizierten Prävalenzraten mit den Angaben zur Referenzbevölkerung des statistischen Bundesamtes multipliziert (siehe Tabelle 3-7).

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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](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 3-8: Anzahl der GKV-Patienten mit schwerer Hämophilie A

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Emicizumab (Hemlibra®)	2.273 (2.233 – 2.313)	1.975 (1.940 – 2.010)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 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.

Laut Bundesministerium für Gesundheit waren in Deutschland im Jahr 2017 im Durchschnitt rund 86,9 % der Bevölkerung (83.073.000) in der GKV versichert (72.228.741) (64, 68). Die Gültigkeit dieses Schätzers für den Anteil der gesetzlich krankenversicherten Patienten in Deutschland wird auch für die Jahre nach 2017 angenommen.

Die Zielpopulation von Emicizumab umfasst ausschließlich Patienten, die mit schwerer Hämophilie A substitutionspflichtig im Sinne einer Routineprophylaxe sind. Dem Modell liegt die Annahme zu Grunde, dass theoretisch jeder Patient mit schwerer Hämophilie A in Deutschland für eine Routineprophylaxe in Frage käme. Es handelt sich bei den dargestellten Zahlen bezogen auf die Zielpopulation um eine Überschätzung. Die Schätzung für die Gesamtanzahl der GKV-Patienten, die im Jahr 2019 für die Behandlung mit Emicizumab in Frage kämen, beträgt somit 1.975 Patienten (siehe Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Anzahl GKV-Patienten mit schwerer Hämophilie A, Prognose für das Jahr 2019

		Anzahl Patienten
<b>A</b>	Männliche Bevölkerung <sup>1</sup>	41.239.000
<b>B</b>	Prävalenzrate der schweren Hämophilie A je 100.000 männliche Bevölkerung <sup>1,2,3</sup>	5,5
<b>C</b>	Anzahl der Patienten mit schwerer Hämophilie A <sup>1,2,3</sup>	2.273 (2.233 – 2.313)
<b>D</b>	86,9 % von C sind GKV-Patienten <sup>3,4</sup>	1.975 (1.940 – 2.010)
Für die Abschätzung der Zielpopulation im epidemiologischen Modell wurde die finale Schätzgröße auf die nächste ganze Zahl aufgerundet. Für vorhergehende Schritte wurde mit präzisen Zahlen gerechnet. <sup>1</sup> Quelle: 13. Koordinierte Bevölkerungsvoraberechnung des Statistischen Bundesamts (Variante G1-L1-W2015) (64) <sup>2</sup> Berichte nach § 21 Transfusionsgesetz (TFG), Angaben zu Personen mit angeborenen Hämostasestörungen der Jahre 2008 bis 2017, DHR bei PEI (letzte Aktualisierung am 03.12.2018) (61) <sup>3</sup> Eigene Berechnung, (67) <sup>4</sup> Um die Gesamtzahl der GKV-Patienten zu ermitteln, wurde die geschätzte Zielpopulation mit 0,869 multipliziert. Quelle: Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (68)		

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: 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	Maximale Anzahl der Patienten in der GKV
<b>Emicizumab</b>	Patienten aller Altersgruppen mit schwerer Hämophilie A	Nicht-quantifizierbar	1.975 (1.940 – 2.010)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Der Schätzung der Zielpopulation liegt ein prävalenzbasiertes epidemiologisches Modell zugrunde. Die Bestimmung des plausibelsten Werts erfolgt auf Basis des Median der Prävalenzrate des DHR im Zeitraum 2011 bis 2015 und dessen Multiplikation mit der Referenzbevölkerung. Bei der Auswahl der Bevölkerungsprognose für 2019 bis 2024 (Variante 2A G1-L1-W2015) wurde der demografische Wandel und die überdurchschnittlich hohen Wanderungsgewinne seit 2012 berücksichtigt.

### 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.*

#### Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.3

Zur Identifizierung der epidemiologischen Daten im Anwendungsgebiet von Emicizumab wurden die Internetseiten der relevanten Institutionen (DHR, WFH, Bundesversicherungsamt, Orphanet, IQWiG, G-BA, und Statistisches Bundesamt) herangezogen. Daten zur Prävalenz wurden dem DHR entnommen, da diese die valideste und in der Berichterstattung differenzierteste Quelle für Deutschland zu dieser Indikation darstellen. Um gleichzeitig der gesetzlichen Verpflichtung nach § 21 TFG nachkommen zu können, ist das DHR so konzipiert, dass die Angaben zur Anzahl von Hämophilie A-Patienten in Deutschland und deren Verbrauch von Gerinnungspräparaten im Jahresrhythmus ausgewertet werden (61, 66).

Die Angaben zur Inzidenz und Mortalität wurden durch eine orientierende Literaturrecherche gewonnen (4, 60, 62, 63, 69, 70).

#### Epidemiologisches Modell

Für die Bevölkerungszahlen bis 2016 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes verwendet. Bis 2010 basieren die Daten auf dem Zensus BRD 1987 und DDR 1990; ab 2011 basieren die Daten auf dem Zensus 2011. Für die Prognosen ab 2017 wurde die 13. koordinierte Bevölkerungs-Vorausberechnung (Variante 2A G1-L1-W2015) verwendet (64, 65).

Angaben zum Anteil der Patienten mit schwerer Hämophilie A wurden aus Berichten des DHR entnommen.

### Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.4 und 3.2.5

Auf Basis eines prävalenzbasierten epidemiologischen Modells mit mehreren Schritten wurde die Anzahl der GKV-versicherten Patienten mit schwerer Hämophilie A ermittelt, die für eine Behandlung mit Emicizumab in Frage kommen. Der Anteil der GKV-versicherten Patienten wurde den Statistiken des BMG entnommen (64, 68).

### 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. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: Diagnosis, treatments, and its complications. *The Lancet* 2016; 388(10040):187–97.
2. Pavlova A, Brondke H, Musebeck J, Pollmann H, Srivastava A, Oldenburg J. Molecular mechanisms underlying hemophilia A phenotype in seven females. *J Thromb Haemost* 2009; 7(6):976–82.
3. Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias--from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med* 2001; 344(23):1773–9.
4. World Federation of Hemophilia (WFH). PROTOCOLS FOR THE TREATMENT OF HEMOPHILIA AND VON WILLEBRAND DISEASE: Third Edition; [Hemophilia of Georgia, USA] 2008; (14).
5. Livnat T, Barg AA, Levy-Mendelovich S, Kenet G. Rare bleeding disorders-old diseases in the era of novel options for therapy. *Blood Cells Mol Dis* 2017.
6. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013; 19(1):e1-47.
7. Valentino LA. Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic arthropathy. *J Thromb Haemost* 2010; 8(9):1895–902.
8. Morfini M, Haya S, Tagariello G, Pollmann H, Quintana M, Siegmund B et al. European study on orthopaedic status of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2007; 13(5):606–12.
9. Soucie JM, Cianfrini C, Janco RL, Kulkarni R, Hambleton J, Evatt B et al. Joint range-of-motion limitations among young males with hemophilia: Prevalence and risk factors. *Blood* 2004; 103(7):2467–73.
10. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, Giangrande PLF, Hill FGH, Hay CRM et al. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood* 2007; 110(3):815–25.
11. Andersson NG, Auerswald G, Barnes C, Carcao M, Dunn AL, Fijnvandraat K et al. Intracranial haemorrhage in children and adolescents with severe haemophilia A or B - the impact of prophylactic treatment. *Br J Haematol* 2017; 179(2):298–307.

12. Loomans JI, Eckhardt CL, Reitter-Pfoertner SE, Holmstrom M, van Laros Gorkom B, Leebeek FWG et al. Mortality caused by intracranial bleeding in non-severe hemophilia A patients. *J Thromb Haemost* 2017.
13. Ghosh K, Shetty S. Bone health in persons with haemophilia: A review. *Eur J Haematol* 2012; 89(2):95–102.
14. Falk B, Portal S, Tiktinsky R, Weinstein Y, Constantini N, Martinowitz U. Anaerobic power and muscle strength in young hemophilia patients. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32(1):52–7.
15. Mackey DC, Cauley JA, Barrett-Connor E, Schousboe JT, Cawthon PM, Cummings SR. Life-space mobility and mortality in older men: A prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62(7):1288–96.
16. Novakovic M, Jug B, Lenasi H. Clinical impact of exercise in patients with peripheral arterial disease. *Vascular* 2017; 25(4):412–22.
17. Kahan S, Cuker A, Kushner RF, Maahs J, Recht M, Wadden T et al. Prevalence and impact of obesity in people with haemophilia: Review of literature and expert discussion around implementing weight management guidelines. *Haemophilia* 2017; 23(6):812–20.
18. Witkop M, Guelcher C, Forsyth A, Hawk S, Curtis R, Kelley L et al. Treatment outcomes, quality of life, and impact of hemophilia on young adults (aged 18-30 years) with hemophilia. *Am J Hematol* 2015; 90 Suppl 2:S3-10.
19. Alperstein W, Corrales-Medina FF, Tamariz L, Palacio AM, Davis JA. Prevalence of Hypertension (HTN) and Cardiovascular Risk Factors in a Hospitalized Pediatric Hemophilia Population. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018; 40(3):196–9.
20. Oymak Y, Kaygusuz A, Turedi A, Yaman Y, Eser E, Cubukcu D et al. Comparing the Quality of Life of Patients With Hemophilia and Juvenile Idiopathic Arthritis in Which Chronic Arthropathy Is a Common Complication. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015; 37(8):600–4.
21. DeKoven M, Karkare S, Lee WC, Kelley LA, Cooper DL, Pham H et al. Impact of haemophilia with inhibitors on caregiver burden in the United States. *Haemophilia* 2014; 20(6):822–30.
22. Lindvall K, Mackensen S von, Elmstahl S, Khair K, Stain AM, Ljung R et al. Increased burden on caregivers of having a child with haemophilia complicated by inhibitors. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61(4):706–11.
23. Poon J-L, Doctor JN, Nichol MB. Longitudinal changes in health-related quality of life for chronic diseases: An example in hemophilia A. *J Gen Intern Med* 2014; 29 Suppl 3:S760-6.
24. Güthlin, Corina. Die Messung gesundheitsbezogener Lebensqualität: Ausgewählte psychometrische Analysen und Anwendungsprobleme: Universität Freiburg; Wirtschafts- und Verhaltenswissenschaftliche Fakultät. Institut für Psychologie; 2006.

25. Büchi S, Scheuer E. Gesundheitsbezogene Lebensqualität (in Buddeberg (Hg.) 2004 – Psychosoziale Medizin): S. 431–445. 3. aktualisierte Auflage: Springer Berlin Heidelberg; 2004.
26. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten: Kapitel 6: Faktor-VIII-Konzentrate, Faktor-VIII-/von Willebrand-Faktor-Konzentrate, Faktor-IX-Konzentrate, aktivierte Prothrombinkomplex-Konzentrate. 4. überarb. Aufl. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2014.
27. Berger K, Schramm W. Der Einsatz von Gerinnungsfaktoren in der Hämophilie-Therapie. Gesundheitsökonomische Aspekte. Pharm Unserer Zeit 2006; 35(1):66–73.
28. Oldenburg J, Barthels M. Angeborene Koagulopathien am Beispiel der Hämophilie A und B, Hemmkörperhämophilie. Hämostaseologie 2008; 28(05):335–47.
29. Powell JS, Josephson NC, Quon D, Ragni MV, Cheng G, Li E et al. Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients. Blood 2012; 119(13):3031–7.
30. Guelcher CJ. Evolution of the Treatments for Hemophilia. J Infus Nurs 2016; 39(4):218–24.
31. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: Achievements and limitations of current prophylactic regimens. Blood 2015; 125(13):2038–44.
32. Baxter AG. Fachinformation ADVATE (Octocog alfa): Stand: Juni 2018. [aufgerufen 11.02.2019].
33. Swedish Orphan Biovitrum AB. Fachinformation ELOCTA (Efmoroctocog alfa): Stand: November 2017. [aufgerufen 11.02.2019].
34. Bayer AG. Fachinformation Jivi<sup>®</sup> (Damoctocog alfa pegol), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Stand: November 2018. [aufgerufen 11.02.2019].
35. Roche Pharma AG. Faktor VIII-Routineprophylaxe bei schwerer Hämophilie A: Systematische Studienregister- und bibliographische Recherche zur annualisierten Blutungsrate in interventionellen Studien; 2019.
36. Khair K, Mazzucconi MG, Parra R, Santagostino E, Tsakiris DA, Hermans C et al. Pattern of bleeding in a large prospective cohort of haemophilia A patients: A three-year follow-up of the AHEAD (Advate in HaEmophilia A outcome Database) study. Haemophilia 2018; 24(1):85–96.
37. Rodriguez-Merchan EC, Valentino LA. Orthopedic disorders of the knee in hemophilia: A current concept review. World J Orthop 2016; 7(6):370–5.
38. Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, Bjorkman S, Oh M, Fritsch S et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. J Thromb Haemost 2009; 7(3):413–20.
39. A. Tiede, F. Abdul Karim, V. Jiménez-Yuste, R. Klamroth, S. Lejniece, T. Suzuki et al. Factor VIII Concentration and the Risk of Spontaneous Bleeding Following Treatment with rFVIII (Turoctocog Alfa) in Patients with Severe Haemophilia A: Abstract Nr. ASY 27.2; [Special Issue: Abstracts of the XXVI Congress of the International Society

- on Thrombosis and Haemostasis, July 8–13, 2017]. *Res Pract Thromb Haemost* 2017; 1:31–2.
40. Baxalta Innovations GmbH. Fachinformation ADYNOVI (Rurioctocog alfa pegol): Stand: Februar 2018. [aufgerufen 11.02.2019].
  41. DiMichele DM, Hay CRM. The international immune tolerance study: A multicenter prospective randomized trial in progress. *Journal of thrombosis and haemostasis* 2006; 4(10):2271–3.
  42. Gouw SC, van der Bom JG, van den Marijke Berg H. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: The CANAL cohort study. *Blood* 2007; 109(11):4648–54.
  43. Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, Auerswald G, Carcao M, Chalmers E et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: The RODIN study. *Blood* 2013; 121(20):4046–55.
  44. Auerswald G, Kurnik K, Aledort LM, Chehadeh H, Loew-Baselli A, Steinitz K et al. The EPIC study: A lesson to learn. *Haemophilia* 2015; 21(5):622–8.
  45. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, Escuriola C, Cid AR, Claeysens-Donadel S et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med* 2013; 368(3):231–9.
  46. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, El-Beshlawy A, Elalfy M, Ramanan V et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *N Engl J Med* 2016; 374(21):2054–64.
  47. van den Berg HM. Epidemiological aspects of inhibitor development redefine the clinical importance of inhibitors. *Haemophilia* 2014; 20(Suppl 4):76–9.
  48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emicizumab: 2018-04-01-D-348; [01.04.2018 bis 20.09.2018]; 20.09.2018; URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/355/>.
  49. Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G, Ettinghausen CE, Tedgard U, van den Berg HM. Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: The CANAL cohort study. *Blood* 2007; 109(11):4693–7.
  50. Adivo Associates LLC. Patient Share Tracking 2016 - Auf aggregierten Arztdokumentationen basierende Daten: Abschlussbericht; 2016.
  51. Khair K, Ranta S, Thomas A, Lindvall K. The impact of clinical practice on the outcome of central venous access devices in children with haemophilia. *Haemophilia* 2017; 23(4):e276-e281.
  52. Yeoh ZH, Furmedge J, Ekert J, Cramer J, Curtis N, Barnes C. Central venous access device-related infections in patients with haemophilia. *J Paediatr Child Health* 2013; 49(3):242–5.

53. Kitazawa T, Esaki K, Tachibana T, Ishii S, Soeda T, Muto A et al. Factor VIIIa-mimetic cofactor activity of a bispecific antibody to factors IX/IXa and X/Xa, emicizumab, depends on its ability to bridge the antigens. *Thromb Haemost* 2017; 117(7):1348–57.
54. Kitazawa T, Igawa T, Sampei Z, Muto A, Kojima T, Soeda T et al. A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. *Nat Med* 2012; 18(10):1570–4.
55. Roche Pharma AG. Fachinformation Emicizumab (Hemlibra®): Stand: März 2019; 2019.
56. Shima M, Hanabusa H, Taki M, Matsushita T, Sato T, Fukutake K et al. Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. *N Engl J Med* 2016; 374(21):2044–53.
57. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Neue Arzneimittel - Emicizumab (Hemlibra®): Arzneiverordnung in der Praxis; [vorab Online - 28.05.2018]; 2018; URL: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201803/155h/index.php>.
58. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med* 2017; 377(9):809–18.
59. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Emicizumab: 2018-04-01-D-348. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/355/>.
60. Bolton-Maggs PHB. Optimal haemophilia care versus the reality. *Br J Haematol* 2006; 132(6):671–82.
61. Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Bericht nach § 21 Transfusionsgesetz (TFG): Angaben zu Patienten mit angeborenen Hämostasestörungen der Jahre 2008 bis 2017; [Stand der Daten: 03.12.2018]; 2018.
62. Hesse J, Haschberger B, Heiden M, Seitz R, Schramm W. Neue Daten aus dem Deutschen Hämophileregister. *Hämostaseologie* 2013; 33.
63. Young G. New challenges in hemophilia: long-term outcomes and complications. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012:362–8.
64. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Aktualisierte Rechnung auf Basis 2015. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Vorausberechnung/Bevoelkerung/BevoelkerungBundeslaender2060\\_Aktualisiert\\_5124207179005.xlsx?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Vorausberechnung/Bevoelkerung/BevoelkerungBundeslaender2060_Aktualisiert_5124207179005.xlsx?__blob=publicationFile). [aufgerufen 18.12.2018].
65. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung: Bevölkerung seit 1950 nach Geschlecht. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Bevoelkerungsfortschreibung2010130157005.xls;jsessionid=AA6E5FA6495A3F397F1211DFBDE6505C.InternetLive1?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Bevoelkerungsfortschreibung2010130157005.xls;jsessionid=AA6E5FA6495A3F397F1211DFBDE6505C.InternetLive1?__blob=publicationFile). [aufgerufen 18.12.2018].

66. Paul-Ehrlich-Institut (PEI). DHR - Deutsches Hämophileregister: Was ist das DHR?  
URL: <https://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-deutsches-haemophileregister-node.html>. [aufgerufen 14.12.2018].
67. Roche Pharma AG. Technisches Dokument: Emicizumab zur Routineprophylaxe bei Patienten mit schwerer Hämophilie A; 2019.
68. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2017; 2018.
69. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PHB, Soucie JM, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia* 2010; 16(1):20–32.
70. Schramm W, Rieger A. Morbidität und Mortalität der Hämophilie-Patienten in Deutschland. Update 2010/2011. *Hämostaseologie* 2012; 32 Suppl 1:S5-11.

### 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 3-11 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.*

Bei der Behandlung der schweren Hämophilie A erhalten die meisten Patienten eine prophylaktische Behandlung mit plasmatischen oder rekombinanten FVIII-Präparaten zur Vermeidung von Blutungen. Dieses Therapieregime wurde vom G-BA als ZVT definiert.

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (Emicizumab und ZVT)\*

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus*	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung [Tage]
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Emicizumab (Hemlibra®) (1)	Erwachsene	1 x wöchentlich (Gabe alle 2 bzw. alle 4 Wochen möglich)	kontinuierlich	1
	12 – < 18 Jahre			
	6 – < 12 Jahre			
	< 6 Jahre			
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII</b>				
Rurioctog alfa pegol (ADYNOVI) (2)	Erwachsene	2 x wöchentlich	kontinuierlich	1
	12 – < 18 Jahre			
Lonoctog alfa (AFSTYLA) (3)	Erwachsene	2-3 x wöchentlich	kontinuierlich	1
	12 – < 18 Jahre			
	6 – < 12 Jahre			
	< 6 Jahre			
Octocog alfa (Kovaltry®) (4)	Erwachsene	2-3 x wöchentlich	kontinuierlich	1
	12 – < 18 Jahre			
	6 – < 12 Jahre	alle 2 Tage oder 2-3 x wöchentlich		
	< 6 Jahre			
Octocog alfa (KOGENATE® Bayer, Helixate® NexGen, Recombinate Antihämophilie Faktor) (5–7)	Erwachsene	alle 2-3 Tagen	kontinuierlich	1
	12 – < 18 Jahre			
	6 – < 12 Jahre			
	< 6 Jahre			
Octocog alfa (ADVATE) (8)	Erwachsene	alle 2-3 Tage	kontinuierlich	1
	12 – < 18 Jahre			
	6 – < 12 Jahre	alle 3-4 Tage		
	< 6 Jahre			
Octocog alfa (Iblias®) (9)	Erwachsene	2-3 x wöchentlich	kontinuierlich	1
	12 – < 18 Jahre			
	6 – < 12 Jahre	2-3 x wöchentlich oder alle 2 Tage		
	< 6 Jahre			
Efmoroctog alfa (ELOCTA) (10)	Erwachsene	alle 3-5 Tage	kontinuierlich	1
	12 – < 18 Jahre			
	6 – < 12 Jahre			
	< 6 Jahre			
Moroctog alfa (ReFacto AF®) (11)	Erwachsene	alle 2-3 Tage	kontinuierlich	1
	12 – < 18 Jahre			
	6 – < 12 Jahre			
	< 6 Jahre			
Turoctog alfa (NovoEight®) (12)	Erwachsene	alle 2 Tage oder 3 x wöchentlich	kontinuierlich	1
	12 – < 18 Jahre			
	6 – < 12 Jahre			
	< 6 Jahre			
Simoctog alfa (Nuwiq, Vihuma®) (13, 14)	Erwachsene	alle 2-3 Tage	kontinuierlich	1
	12 – < 18 Jahre			
	6 – < 12 Jahre			
	< 6 Jahre			

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus*	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung [Tage]
Damoctocog alfa pegol (Jivi <sup>®</sup> ) (15)	Erwachsene	alle 5 Tage, alle 7 Tage oder 2 x wöchentlich	kontinuierlich	1
	12 – < 18 Jahre			
<b>Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor FVIII</b>				
Humanplasmatische Präparate (z.B. Fanhdi <sup>®</sup> ) (16)**	Erwachsene	alle 2-3 Tage	kontinuierlich	1
	12 – < 18 Jahre			
	6 – < 12 Jahre			
	< 6 Jahre			
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>*: Bei jüngeren Patienten können patientenindividuell kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.</p> <p>** : Es sind folgende Fertigarzneimittel verfügbar: Beriate<sup>®</sup>, Faktor VIII SDH Intersero, Fanhdi<sup>®</sup>, Haemate<sup>®</sup> P, Haemocin<sup>®</sup> SDH, IMMUNATE, IMMUNATE STIM plus<sup>®</sup>, OCTANATE, Voncento, Wilate (17–20, 16, 21–23).</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Bezeichnung der Population bzw. der Patientengruppe in Tabelle 3-11 bezieht sich auf die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Zielpopulation und deren Einteilung in Altersgruppen (< 6 Jahre, 6 – < 12 Jahre, 12 – < 18 Jahre und Erwachsene). Die Unterteilung wurde vorgenommen, da der Behandlungsmodus und die Dosierung bei Erwachsenen und Kindern unterschiedlich sein können.

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Emicizumab und der aufgeführten zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (1, 8, 10, 15, 2–7, 9, 11–14, 16). Da die exakte Dosierung nicht durch wissenschaftlich validierte Kriterien belegt werden kann, wurde bei der Vergleichstherapie die maximale Dosierungsspanne der Fachinformation entnommen (24). Diese setzt sich aus der niedrigsten und höchsten Dosierung pro Gabe sowie der niedrigsten und höchsten Anzahl an Behandlungstagen pro Jahr zusammen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (Emicizumab und ZVT)

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus*	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne). [Tage]
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Emicizumab (Hemlibra®)	Erwachsene	1 x wöchentlich (Gabe alle 2 bzw. alle 4 Wochen möglich)	52 (26 bzw. 13)
	12 – < 18 Jahre		
	6 – < 12 Jahre		
	< 6 Jahre		
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII</b>			
Rurioctocog alfa pegol (ADYNOVI)	Erwachsene	2 x wöchentlich	104
	12 – < 18 Jahre		
Lonoctocog alfa (AFSTYLA)	Erwachsene	2-3 x wöchentlich	104 – 156
	12 – < 18 Jahre		
	6 – < 12 Jahre		
	< 6 Jahre		
Octocog alfa (Kovaltry®)	Erwachsene	2-3 x wöchentlich	104 – 156
	12 – < 18 Jahre	alle 2 Tage oder 2-3 x wöchentlich	104 – 183***
	6 – < 12 Jahre		
	< 6 Jahre		
Octocog alfa (KOGENATE® Bayer, Helixate® NexGen, Recombinate Antihämophilie)	Erwachsene	alle 2-3 Tage	122 – 183
	12 – < 18 Jahre		
	6 – < 12 Jahre		
	< 6 Jahre		
Octocog alfa (ADVATE)	Erwachsene	alle 2-3 Tage	122 – 183
	12 – < 18 Jahre		
	6 – < 12 Jahre	3-4 x wöchentlich	156 - 208
	< 6 Jahre		
Octocog alfa (Iblias)	Erwachsene	2-3 x wöchentlich	104 – 156
	12 – < 18 Jahre		
	6 – < 12 Jahre	alle 2 Tage oder 2-3 x wöchentlich	104 – 183***
	< 6 Jahre		
Efmoroctocog alfa (ELOCTA)	Erwachsene	alle 3-5 Tage	73 – 122
	12 – < 18 Jahre		
	6 – < 12 Jahre		
	< 6 Jahre		
Moroctocog alfa (ReFacto AF®)	Erwachsene	alle 2 Tage oder 3 x wöchentlich	156 – 183***
	12 – < 18 Jahre		
	6 – < 12 Jahre		
	< 6 Jahre		
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Erwachsene	alle 2 Tage oder 3 x wöchentlich	156 – 183***
	12 – < 18 Jahre		
	6 – < 12 Jahre		
	< 6 Jahre		
Simoctocog alfa (Nuwiq, Vihuma®)	Erwachsene	alle 2-3 Tage	122 – 183
	12 – < 18 Jahre		
	6 – < 12 Jahre		
	< 6 Jahre		

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus*	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne). [Tage]
Damoctocog alfa pegol (Jivi <sup>®</sup> )	Erwachsene	alle 5 Tage, alle 7 Tage oder 2 x wöchentlich	52 – 104***
	12 – < 18 Jahre		
<b>Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII</b>			
Humanplasmatische Präparate (z. B. Fanhdi <sup>®</sup> )**	Erwachsene	alle 2-3 Tage	122 – 183
	12 – < 18 Jahre		
	6 – < 12 Jahre		
	< 6 Jahre		
*: Bei jüngeren Patienten können patientenindividuell kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein. **: Es sind folgende Fertigarzneimittel verfügbar: Beriate <sup>®</sup> , Faktor VIII SDH Intersero, Fanhdi <sup>®</sup> , Haemate <sup>®</sup> P, Haemocitin <sup>®</sup> SDH, IMMUNATE STIM plus <sup>®</sup> , OCTANATE, Voncento, Wilate. ***Es wurde das Dosierungsschema mit der größeren Verbrauchsspanne verwendet, da der Verbrauch bei Anwendung des anderen Dosierungsschemas innerhalb der errechneten Verbrauchsspanne liegt.			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 zugrundeliegende 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 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (Emicizumab und ZVT)

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Behandlung* (ggf. Spanne)	Jahresdurch- schnittsverbrauch pro Patient (DDD)*****
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
			[mg]	[mg]
Emicizumab (Hemlibra <sup>®</sup> )**				
1,5 mg/kg KG 1 x wöchentlich**	Erwachsene	52	127	7.020
	12 – < 18 Jahre	52	93	5.460
	6 – < 12 Jahre	52	49	3.120
	< 6 Jahre	52	23	1.560
3 mg/kg KG Alle 2 Wochen**	Erwachsene	26	254	6.630
	12 – < 18 Jahre	26	185	5.070
	6 – < 12 Jahre	26	98	2.730
	< 6 Jahre	26	45	1.560

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Behandlung* (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD)*****
6 mg/kg KG Alle 4 Wochen **	Erwachsene	13	507	6.630
	12 – < 18 Jahre	13	371	5.070
	6 – < 12 Jahre	13	196	2.730
	< 6 Jahre	13	91	1.365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
			[I.E.]	[I.E.]
<b>Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII</b>				
Rurioctocog alfa pegol (ADYNOVI)				
40-50 I.E./kg KG 2 x wöchentlich	Erwachsene	104	3.380 – 4.225	364.000 – 442.000
	12 – < 18 Jahre	104	2.472 – 3.090	260.000 – 338.000
Lonoctocog alfa (AFSTYLA)				
20-50 I.E./kg KG 2-3 x wöchentlich	Erwachsene	104 – 156	1.690 – 4.225	182.000 – 663.000
	12 – < 18 Jahre	104 – 156	1.236 – 3.090	130.000 – 507.000
30-50 I.E./kg KG 2-3 x wöchentlich	6 – < 12 Jahre	104 – 156	981 – 1.635	104.000 – 273.000
	< 6 Jahre	104 – 156	453 – 755	52.000 – 156.000
Octocog alfa (Kovaltry®)				
20-40 I.E./kg KG 2-3 x wöchentlich	Erwachsene	104 – 156	1.690 – 3.380	182.000 – 546.000
	12 – < 18 Jahre	104 – 156	1.236 – 2.472	130.000 – 390.000
20-50 I.E./kg KG alle 2 Tage oder 2-3 x wöchentlich	6 – < 12 Jahre	104 – 183***	654 – 1.635	78.000 – 320.250
	< 6 Jahre	104 – 183***	302 – 755	52.000 – 183.000
Octocog alfa (KOGENATE® Bayer, Helixate® NexGen, Recombinate Antihämophilie Faktor)				
20-40 I.E./kg KG alle 2-3 Tage	Erwachsene	122 – 183	1.690 – 3.380	213.500 – 640.500
	12 – < 18 Jahre	122 – 183	1.236 – 2.472	152.500 – 457.500
	6 – < 12 Jahre	122 – 183	654 – 1.308	91.500 – 274.500
	< 6 Jahre	122 – 183	302 – 604	61.000 – 137.250
Octocog alfa (ADVATE)				
20-40 I.E./kg KG alle 2-3 Tage	Erwachsene	122 – 183	1.690 – 3.380	213.500 – 640.500
	12 – < 18 Jahre	122 – 183	1.236 – 2.472	152.500 – 457.500
	6 – < 12 Jahre	122 – 183	654 – 1.308	91.500 – 274.500
20-50 I.E./kg KG 3-4 wöchentlich	< 6 Jahre	156 – 208	302 – 755	78.000 – 208.000

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Behandlung* (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD)*****
<b>Octocog alfa (Iblis)</b>				
20-40 I.E./kg KG 2-3 x wöchentlich	Erwachsene	104 – 156	1.690 – 3.380	182.000 – 546.000
	12 – < 18 Jahre	104 – 156	1.236 – 2.472	130.000 – 390.000
20-50 I.E./kg KG alle 2 Tage oder 2-3 x wöchentlich	6 – < 12 Jahre	104 – 183***	654 – 1.635	78.000 – 320.250
	< 6 Jahre	104 – 183***	302 – 755	52.000 – 183.000
<b>Efmoroctocog alfa (ELOCTA)</b>				
25-65 I.E./kg KG alle 3-5 Tage	Erwachsene	73 – 122	2.113 – 5.493	164.250 – 671.000
	12 – < 18 Jahre	73 – 122	1.545 – 4.017	127.750 – 518.500
	6 – < 12 Jahre	73 – 122	818 – 2.126	73.000 – 274.500
	< 6 Jahre	73 – 122	378 – 982	36.500 – 122.000
<b>Moroctocog alfa (ReFacto AF®)</b>				
20-40 I.E./kg KG alle 2-3 Tage	Erwachsene	122 – 183	1.690 – 3.380	213.500 – 640.500
	12 – < 18 Jahre	122 – 183	1.236 – 2.472	152.500 – 457.500
	6 – < 12 Jahre	122 – 183	654 – 1.308	91.500 – 274.500
	< 6 Jahre	122 – 183	302 – 604	61.000 – 137.250
<b>Turoctocog alfa (NovoEight®)</b>				
20-40 I.E./kg KG alle 2 Tage oder 20-50 I.E./kg KG 3 x wöchentlich	Erwachsene	156***	1.690 – 4.225	273.000 – 663.000
	12 – < 18 Jahre	156***	1.236 – 3.090	195.000 – 507.000
25-50 I.E./kg KG alle 2 Tage oder 25-60 I.E./kg KG 3 x wöchentlich	6 – < 12 Jahre	156***	818 – 1.962	156.000 – 312.000
	< 6 Jahre	156***	378 – 906	78.000 – 156.000
<b>Simoctocog alfa (Nuwiq, Vihuma®)</b>				
20-40 I.E./kg KG alle 2-3 Tage	Erwachsene	122 – 183	1.690 – 3.380	213.500 – 640.500
	12 – < 18 Jahre	122 – 183	1.236 – 2.472	152.500 – 457.500
	6 – < 12 Jahre	122 – 183	654 – 1.308	91.500 – 274.500
	< 6 Jahre	122 – 183	302 – 604	61.000 – 137.250
<b>Damoctocog alfa pegol (Jivi®)</b>				

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Behandlung* (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD)*****
45-60 I.E./kg KG alle 5 Tage oder 60 I.E./kg KG alle 7 Tage oder 30-40 I.E./kg KG 2 x wöchentlich	Erwachsene	52 – 104	2.535 – 5.070	286.000 – 383.250
	12 – < 18 Jahre	52 – 104	1.854 – 3.708	208.000 – 273.750
<b>Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII</b>				
Humanplasmatische Präparate (z.B. Fanhdi®)*****				
20-40 I.E./kg KG alle 2-3 Tage	Erwachsene	122 – 183	1.690 – 3.380	213.500 – 640.500
	12 – < 18 Jahre	122 – 183	1.236 – 2.472	152.500 – 457.500
	6 – < 12 Jahre	122 – 183	654 – 1.308	91.500 – 274.500
	< 6 Jahre	122 – 183	302 – 604	61.000 – 137.250
<p>I.E.: Internationale Einheiten; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm</p> <p>*: Bei jüngeren Patienten können patientenindividuell kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein. Der Verbrauch berechnet sich aus dem durchschnittlichem Körpergewicht (männlich): Mikrozensus 2017: Erwachsene: 84,5 kg; 12 – &lt; 18-Jährige: 61,8 kg; 6 – &lt; 12-Jährige: 32,7 kg und Kinder &lt; 6 Jahre: 15,1 kg und der Dosierungsempfehlung des jeweiligen Präparates.</p> <p>** : Nichtberücksichtigung einer einmaligen Initiierungs-Dosis über 4 Wochen von 3 mg/kg KG 1 x wöchentlich.</p> <p>***: Es wurde das Dosierungsschema mit der größeren Verbrauchsspanne verwendet, da der Verbrauch bei Anwendung des anderen Dosierungsschemas innerhalb der errechneten Verbrauchsspanne liegt. Für Turoctocog alfa ergibt sich dabei eine Spanne von 20-50 I.E. (Erwachsenen, 12-&lt;18 Jahre) und 25-60 I.E. (6 – &lt;12 Jahre, &lt;6 Jahre) bei 156 Behandlungstagen.</p> <p>****: Es sind folgende Fertigarzneimittel verfügbar: Beriate®, Faktor VIII SDH Intersero, Fanhdi®, Haemate® P, Haemocitin® SDH, IMMUNATE STIM plus®, OCTANATE, Voncento, Wilate.</p> <p>*****: Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wird angegeben als Inhalt (mg, I.E.) basierend auf der Anzahl der verbrauchten Durchstechflaschen nach wirtschaftlichster Stückelung.</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

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

### Herleitung des Verbrauchs pro Behandlung

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

Für das Körpergewicht wird das durchschnittliche Gewicht (gerundet auf eine Nachkommastelle) der männlichen Bevölkerung gemäß des Mikrozensus des statistischen Bundesamtes in der aktuellen amtlichen Fassung von 2017 herangezogen: Erwachsene:

84,5 kg; 12 – < 18-Jährige: 61,8 kg; 6 – < 12-Jährige: 32,7 kg und Kinder < 6 Jahre: 15,1 kg (25).

### ***Emicizumab***

Für die Behandlung mit Emicizumab werden laut Fachinformation 1,5 mg/kg KG einmal wöchentlich, 3 mg/kg KG alle zwei Wochen oder 6 mg/kg KG alle vier Wochen als Dosierung angegeben. Im Folgenden wird beispielhaft die einmal wöchentliche Dosierung abgebildet. Bei der wöchentlichen Dosierung ergibt sich für einen Erwachsenen mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 84,5 kg ein Verbrauch von 127 mg pro Gabe.

Emicizumab gibt es in verschiedenen Packungsgrößen (30 mg, 60 mg, 105 mg, 150 mg). Bei einem durchschnittlichen Bedarf pro Patient von 127 mg Emicizumab pro Gabe (wöchentliche Dosierung) ist eine Durchstechflasche á 30 mg und eine Durchstechflasche á 105 mg notwendig. Dabei gilt es zu beachten, dass unterschiedliche Konzentrationen von Emicizumab nicht in einer Spritze injiziert werden dürfen (1). Durch die Option einer zwei- bzw. vierwöchentlichen Gabe kann ein Verwurf verhindert oder maximal reduziert werden.

### ***Zweckmäßige Vergleichstherapie***

Für die Behandlung mit der ZVT wurde die Berechnung unter Verwendung der jeweiligen Fachinformationen und der verfügbaren Packungsgrößen analog zu Emicizumab durchgeführt.

### **Herleitung Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient**

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient berechnet sich aus der Anzahl der Behandlungstage des Patienten pro Jahr (siehe Tabelle 3-13) und der Anzahl der Durchstechflaschen pro Behandlung (siehe Tabelle 3-14).

### ***Emicizumab***

Unter Annahme einer kontinuierlichen Therapie ergeben sich für Emicizumab bei einer einmal wöchentlichen Gabe 52 Behandlungstage, bei einer Gabe alle zwei Wochen 26 Behandlungstage und bei einer Gabe alle vier Wochen 13 Behandlungstage pro Jahr. Insgesamt ergibt sich bei einem erwachsenen Patienten bei einer wöchentlichen Gabe mit einem Verbrauch pro Gabe (127 mg) von einer Durchstechflasche á 30 mg und einer Durchstechflasche á 105 mg ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 52 Durchstechflaschen á 30 mg und 52 Durchstechflaschen á 105 mg.

Da es sich bei der prophylaktischen Therapie von Patienten mit Hämophilie A um eine chronische Behandlung handelt, wird die laut Fachinformation vorgesehene einmalige Initiierungsdosis über vier Wochen von 3 mg/kg KG einmal wöchentlich nicht berücksichtigt, da diese ausschließlich im ersten Behandlungsjahr anfällt.

### ***Zweckmäßige Vergleichstherapie***

Für die ZVT wurde die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauches unter der Berücksichtigung der jeweiligen Fachinformationen analog zu Emicizumab durchgeführt.

Der Verbrauch an Durchstechflaschen pro Behandlung wurde basierend auf dem gewichtsadjustierten Bedarf an Verbrauch/Injektion (siehe oben) packungsgrößenoptimiert gestückelt (Tabelle 3-14). Beispielhaft besteht für Rurioctocog alfa pegol für einen Erwachsenen mit einem Bedarf pro Gabe von 3.380 I.E. bis zu 4.225 I.E. die Stückelung inklusive Verwurf aus einer Durchstechflasche á 500 I.E., einer Durchstechflasche á 1.000 I.E. und einer Durchstechflasche á 2.000 I.E. bzw. einer Durchstechflasche á 500 I.E. und zwei Durchstechflaschen á 2.000 I.E. (8, 10, 15, 2–7, 9, 11–14, 16).

Mit den errechneten Angaben lässt sich anschließend z. B. für einen Erwachsenen ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 364.000 bis zu 442.000 I.E. pro Jahr ermitteln. Dabei werden immer die unteren bzw. oberen Grenzen der jeweiligen Spannen miteinander verrechnet.

Tabelle 3-14: Kalkulation des Verbrauchs an Durchstechflaschen pro Gabe (Emicizumab und ZVT)

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Packungseinheiten für alle Altersklassen	Anzahl an Packungseinheiten pro Gabe
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
		<b>[mg]</b>	<b>[mg/Flasche]</b>	
Emicizumab (Hemlibra®) 1 x wöchentlich	Erwachsene	135	30	1
			60	
			105	1
			150	
	12 – < 18 Jahre	105	30	
			60	
			105	1
			150	
	6 – < 12 Jahre	60	30	
			60	1
			105	
			150	
	< 6 Jahre	30	30	1
			60	
			105	
			150	
Emicizumab (Hemlibra®) Alle 2 Wochen	Erwachsene	255	30	
			60	
			105	1
			150	1
	12 – < 18 Jahre	195	30	1
			60	1
			105	1
			150	
	6 – < 12 Jahre	105	30	
			60	
			105	1
			150	
	< 6 Jahre	60	30	
			60	1
			105	
			150	
Emicizumab (Hemlibra®) Alle 4 Wochen	Erwachsene	510	30	
			60	
			105	2
			150	2
	12 – < 18 Jahre	390	30	1
			60	1
			105	
			150	2
	6 – < 12 Jahre	210	30	
			60	
			105	2

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

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Packungseinheiten für alle Altersklassen	Anzahl an Packungseinheiten pro Gabe	
			150		
	< 6 Jahre	105	30		
			60		
			105		1
			150		
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
		[I.E.]	[I.E./Flasche]	min*	max*
<b>Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII</b>					
Rurioctocog alfa pegol (ADYNOVI)	Erwachsene	3.500 – 4.250	250		1
			500	1	
			1.000	1	
			2.000	1	2
	12 – < 18 Jahre	2.500 – 3.250	250		1
			500	1	
			1.000		1
			2.000	1	1
Lonoctocog alfa (AFSTYLA)	Erwachsene	1.750 – 4.250	250	1	1
			500		
			1.000		1
			1.500	1	
			2.000		
			3.000		1
	12 – < 18 Jahre	1.250 – 3.250	250	1	1
			500		
			1.000	1	
			1.500		
			2.000		
			3.000		1
	6 – < 12 Jahre	1.000 – 1.750	250		1
			500		
			1.000	1	
			1.500		
2.000					
3.000				1	
< 6 Jahre	500 – 1.000	250			
		500	1		
		1.000		1	
		1.500		1	
		2.000			
		3.000			
Octocog alfa (z. B. Kovaltry®)	Erwachsene	1.750 – 3.500	250	1	
			500	1	1
			1.000	1	
			2.000		
			3.000		1
	12 – < 18 Jahre	1.250 – 2.500	250	1	
			500		1
			1.000	1	

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

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Packungseinheiten für alle Altersklassen	Anzahl an Packungsein- heiten pro Gabe		
	6 – < 12 Jahre	750 – 1.750	2.000		1	
			3.000			
			250	1	1	
			500	1	1	
			1.000		1	
			2.000			
	< 6 Jahre	500 – 750	3.000			
			250		1	
			500	1	1	
			1.000			
			2.000			
	Octocog alfa (z.B. KOGENATE® Bayer)	Erwachsene	1.750 – 3.500	250	1	
				500	1	1
				1.000	1	
				2.000		
3.000					1	
12 – < 18 Jahre		1.250 – 2.500	250	1		
			500		1	
			1.000	1		
			2.000		1	
			3.000			
6 – < 12 Jahre		750 – 1.500	250	1		
			500	1	1	
			1.000		1	
			2.000			
			3.000			
< 6 Jahre		500 – 750	250		1	
			500	1	1	
			1.000			
			2.000			
			3.000			
Octocog alfa (ADVATE)	Erwachsene	1.750 – 3.500	250	1		
			500		1	
			1.000			
			1.500	1		
			2.000			
	12 – < 18 Jahre	1.250 – 2.500	3.000		1	
			250	1		
			500		1	
			1.000	1		
			1.500			
	6 – < 12 Jahre	750 – 1.500	2.000		1	
			3.000			
			250	1		
			500	1		
			1.000			
				1.500		1

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

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Packungseinheiten für alle Altersklassen	Anzahl an Packungsein- heiten pro Gabe	
	< 6 Jahre	500 – 1.000	2.000		
			3.000		
			250		
			500	1	
			1.000		1
			1.500		
			2.000		
Octocog alfa (Iblas)	Erwachsene	1.750 – 3.500	250	1	
			500	1	1
			1.000	1	
			2.000		
			3.000		1
	12 – < 18 Jahre	1.250 – 2.500	250	1	
			500		1
			1.000	1	
			2.000		1
			3.000		
	6 – < 12 Jahre	750 – 1.750	250	1	1
			500	1	1
			1.000		1
			2.000		
			3.000		
	< 6 Jahre	500 – 1.000	250		
			500	1	
			1.000		1
			2.000		
			3.000		
Efmoroctocog alfa (ELOCTA)	Erwachsene	2.250 – 5.500	250	1	
			500		1
			1.000		
			1.500		
			2.000	1	1
	3.000		1		
	12 – < 18 Jahre	1.750 – 4.250	250	1	1
			500		
			1.000		1
			1.500	1	
			2.000		
	3.000		1		
	6 – < 12 Jahre	1.000 – 2.250	250		1
			500		
			1.000	1	
			1.500		
			2.000		1
	3.000				
	< 6 Jahre	500 – 1.000	250		
			500	1	

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

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Packungseinheiten für alle Altersklassen	Anzahl an Packungsein- heiten pro Gabe			
Moroctocog alfa (ReFacto AF®)			1.000		1		
			1.500				
			2.000				
			3.000				
	Erwachsene	1.750 – 3.500	250	1			
			500	1	1		
			1.000	1			
			2.000				
			3.000		1		
			12 – < 18 Jahre	1.250 – 2.500	250	1	
					500		1
					1.000	1	
2.000		1					
6 – < 12 Jahre	750 – 1.500	250	1				
		500	1	1			
		1.000		1			
		2.000					
		3.000					
< 6 Jahre	500 – 750	250		1			
		500	1	1			
		1.000					
		2.000					
		3.000					
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Erwachsene	1.750 – 4.250	250	1	1		
			500				
			1.000				
			1.500	1			
			2.000		2		
			3.000				
	12 – < 18 Jahre	1.250 – 3.250	250	1	1		
			500				
			1.000	1			
			1.500				
			2.000				
			3.000		1		
	6 – < 12 Jahre	1000 – 2.000	250				
			500				
			1.000	1			
			1.500				
			2.000		1		
			3.000				
	< 6 Jahre	500 – 1.000	250				
			500	1			
			1.000		1		
			1.500				
			2.000				
			3.000				

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

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Packungseinheiten für alle Altersklassen	Anzahl an Packungsein- heiten pro Gabe				
Simoctocog alfa (z.B. Nuwiq)	Erwachsene	1.750 – 3.500	250	1				
			500	1	1			
			1.000	1				
			2.000					
			2.500					
			3.000		1			
			4.000					
	12 – < 18 Jahre	1.250 – 2.500	250	1				
			500					
			1.000	1				
			2.000					
			2.500		1			
			3.000					
			4.000					
	6 – < 12 Jahre	750 – 1.500	250	1				
			500	1	1			
			1.000		1			
			2.000					
			2.500					
			3.000					
			4.000					
	< 6 Jahre	500 – 750	250		1			
			500	1	1			
			1.000					
2.000								
2.500								
3.000								
4.000								
Damoctocog alfa pegol (Jivi®)	Erwachsene	2.750 – 5.250	250	1	1			
			500	1				
			1000					
			2000	1	1			
			3000		1			
	12 – < 18 Jahre	2.000 – 3.750	250		1			
			500		1			
			1000					
			2000	1				
			3000		1			
			<b>Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII</b>					
			Humanplasmatische Präparate (z.B. Fanhdi®)**	Erwachsene	1.750 – 3.500	250	1	
						500	1	1
						1.000	1	
1.500		2						
12 – < 18 Jahre	1.250 – 2.500	250		1				
		500						
		1.000		1	1			
		1.500			1			

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Packungseinheiten für alle Altersklassen	Anzahl an Packungseinheiten pro Gabe	
	6 – < 12 Jahre	750 – 1.500	250	1	
			500	1	1
			1.000		1
			1.500		
	< 6 Jahre	500 – 750	250		1
			500	1	1
			1.000		
			1.500		

\*: Anzahl der Durchstechflaschen für das untere Ende der Dosierung (min) und obere Ende der Dosierung (max.) laut Fachinformation.  
 \*\*: Beispielhaft wird für die humanplasmatischen Präparate das Präparat Fanhdi® angezeigt, welches im Gesamtüberblick das wirtschaftlichste Produkt dieser Produktklasse darstellt. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar (Beriate®, Faktor VIII SDH Intersero, Fanhdi®, Haemate® P, Haemocitin SDH®, IMMUNATE STIM plus®, OCTANATE, Voncento, Wilate)

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

Geben Sie in Tabelle 3-15 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 3-15: Kosten von Emicizumab und der ZVT

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Kosten pro Packung*		
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
	[mg]	[PZN]	[€]
Emicizumab (Hemlibra®)	30	12892736	2.896,93
	60	10183534	5.738,32
	105	12892713	10.000,40
	150	10184029	14.262,46
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
	[I.E.]	[PZN]	[€]
<b>Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII</b>			
Rurioctocog alfa pegol (ADYNOVI) (26)	250	12571860	348,02
	500	12571877	696,15
	1.000	12571883	1.392,30
	2.000	12571908	2.784,60
Lonoctocog alfa (AFSTYLA) (26)	250	12503522	276,08
	500	12503539	552,16
	1.000	12503545	1.104,32
	1.500	12503597	1.656,48

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Kosten pro Packung*		
	2.000	12503574	2.208,64
	3.000	12503580	3.312,96
Octocog alfa (z. B. Kovaltry®) (26)	250	11083271	326,54
	500	11083302	653,07
	1.000	11083319	1.306,14
	2.000	11083325	2.612,29
	3.000	11083331	3.918,43
Octocog alfa (z. B. KOGENATE® Bayer) ** (26)	250	11130467	326,54
	500	11130473	653,07
	1.000	11130496	1.306,14
	2.000	11130504	2.612,29
	3.000	11130510	3.918,43
Octocog alfa (ADVATE) (26)	250	11008967	321,30
	500	11008973	642,60
	1.000	11009004	1285,20
	1.500	11009010	1927,80
	2.000	11009027	2570,40
	3.000	11009033	3855,60
Octocog alfa (Iblias®) (26)	250	11604379	315,35
	500	11604385	630,70
	1.000	11604391	1.261,40
	2.000	11604416	2.522,80
	3.000	11604422	3.784,20
Efmoroctocog alfa (ELOCTA) (26)	250	11328376	280,25
	500	11328382	560,49
	1.000	11328399	1.120,98
	1.500	11328413	1.681,47
	2.000	11328436	2.241,96
	3.000	11328442	3.362,94
Morococog alfa (ReFacto AF®) (26)	250	07773320	288,58
	500	07773337	577,15
	1.000	07773343	1.154,30
	2.000	07773366	2.308,60
	3.000	07773372	3.462,90
Turoctocog alfa (NovoEight®) (26)	250	10174830	246,93
	500	10174847	493,85
	1.000	10174853	987,70
	1.500	10174876	1.481,55
	2.000	10174882	1.975,40
	3.000	10174899	2.963,10
Simococog alfa (z.B. Nuwiq) (26)	250	10538120	260,31
	500	10538137	520,63
	1.000	10538143	1.041,25
	2.000	10538172	2.082,50
	2.500	13831398	2.603,13
	3.000	13831406	3.123,75
	4.000	13831412	4.165,00
Damococog alfa pegol (Jivi®) (15)	250	13708953	443,28
	500	13708976	886,55
	1.000	13708982	1773,10
	2.000	13708999	3546,20
	3.000	13709007	5319,30
<b>Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII</b>			
Humanplasmatische Präparate (z.B. Fanhdi®)*** (26)	250	00739722	246,93
	500	00739739	493,85

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Kosten pro Packung*		
		1.000	00739745
	1.500	03178773	1.481,55

\*: Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA im Zuge der Nutzenbewertung zu Efmoroctocog alfa werden die Kosten der Faktor VIII-Präparate auf Basis des Direktvertriebs (Herstellerabgabepreise zuzüglich Mehrwertsteuer von 19%) dargestellt (27): Kosten/Packung (HAP + 19%). Basierend auf: Ausnahmeregelung §47 Abs.1 Nr.2a AMG; §1 Abs. 3 Nr.3 und 6 AmPreisV; kein Herst.R. nach §130a SGB V; siehe auch BSG: B 6 KA 18/14 R. (28)

\*\* : Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Kosten von KOGENATE® Bayer. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar: Helixate® NexGen, Recombinate Antihämophilie Faktor

\*\*\*: Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Kosten von Fanhdi®. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar (Beriate®, Faktor VIII SDH Intersero, Fanhdi®, Haemate® P, Haemocitin SDH®, IMMUNATE STIM plus®, OCTANATE, Voncento, Wilate)

Quelle: Lauer-Taxe online (29) (Stand: 15.07.2018)

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### Angaben zu den Kosten von Emicizumab

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

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

### Angaben zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien

Gemäß den Tragenden Gründen zum G-BA-Beschluss im Rahmen der Nutzenbewertung zu Efmoroctocog alfa wurden die Kosten der Faktor VIII-Präparate auf Basis eines Direktvertriebs nach § 47 (Herstellerabgabepreise zuzüglich Mehrwertsteuer von 19 %) dargestellt.

Den Kostenangaben liegt zugrunde, dass FVIII-Präparate derzeit noch nicht über öffentliche Apotheken, sondern nahezu ausschließlich direkt über die behandelnden Ärzte bzw. das Hämophiliezentrum vertrieben werden. Diese Vorgehensweise basiert auf einer noch bestehenden Ausnahmeregelung im Arzneimittelgesetz (AMG) (§ 47 (1) 2a) (30). Gleichzeitig sind FVIII-Präparate noch von den Preisspannen und Preisen der Apotheken gemäß § 1 Absatz 3 Nr. 3 und 6 Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) ausgenommen (31). Für diese Präparate fällt somit derzeit noch kein Herstellerrabatt nach § 130a SGB V an, was in einem Urteil des Bundessozialgerichtes bestätigt wurde (B 6 KA 18/14 R) (28).

Im Falle mehrerer rechtlich zulässiger Bezugswege von Arzneimitteln ist der Leistungserbringer aufgrund des Wirtschaftlichkeitsgebots verpflichtet, den kostengünstigsten Bezugsweg zu wählen. Dies ergibt sich aus den Tragenden Gründen zum G-BA-Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie im Rahmen der Nutzenbewertung zu Efmoroctocog alfa (27).

### 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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (Emicizumab und ZVT)

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
<b>Emicizumab (Hemlibra®)</b>				
Patientenindividuell				
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Patientenindividuell				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Die Fachinformationen der jeweiligen ZVT und von Emicizumab geben keine konkreten Empfehlungen für abrechnungsfähige Zusatzleistungen. Die Bestimmung des FVIII-Spiegels wird unverbindlich empfohlen (8, 10, 15, 2–7, 9, 11–14, 16). Die Inanspruchnahme dieser

Leistungen zeigt keinen regelhaften Unterschied zwischen den verschiedenen Faktorpräparaten und Emicizumab. Daher werden diese in den dargestellten Kostenberechnungen nicht berücksichtigt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

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

Nicht zutreffend.

*Geben Sie in Tabelle 3-18 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 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-8 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-10 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für Emicizumab und die ZVT pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

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

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 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 3.2.4, Tabelle 3-8, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10) 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.

Emicizumab hat für die gesamte Patientenpopulation des hier beschriebenen Anwendungsgebiets einen therapeutisch bedeutsamen und patientenrelevanten Zusatznutzen. Die in Tabelle 3-22 beschriebenen Angaben gelten damit für die gesamte beschriebene Patientenpopulation.

Für die Aufteilung der beschriebenen Patientenpopulation nach Altersgruppen gilt folgende Herleitung:

Von den 2.234 Patienten mit schwerer Hämophilie A im Jahr 2015 waren 696 unter 18 Jahre alt (Tabelle 3-19). Damit ergibt sich eine Prävalenzrate von 10,14 pro 100.000 Männer für diese Patientengruppe. Bei den Erwachsenen beträgt die Prävalenzrate 4,57 pro 100.000 Männer (32, 33).

Tabelle 3-19: Fallzahlen und Prävalenzraten (je 100.000 Männer) der Patienten mit schwerer Hämophilie A, nach Altersgruppen, für das Jahr 2015

Patientengruppe	Im DHR gemeldete Patienten mit schwerer Hämophilie A <sup>1</sup>	Männliche Bevölkerung in Deutschland <sup>2</sup>	Prävalenzrate der schweren Hämophilie A je 100.000 Männer <sup>3</sup>
< 18 Jahre	696	6.865.197	10,14
≥ 18 Jahre	1.538	33.648.926	4,57

<sup>1</sup> Quelle: (32) (letzte Aktualisierung am 03.12.2018)  
<sup>2</sup> Quelle: (33)  
<sup>3</sup> eigene Berechnung mit Fallzahlen des DHR (z. B.  $696 \cdot 100.000 / 6.865.197 = 10,14$ ) (32, 33)

Unter der Annahme der Gleichverteilung der Prävalenzrate bei den unter 18-jährigen wurden die Prävalenzraten aus Tabelle 3-19 durch Multiplikation mit der Angabe zur Referenzbevölkerung des Statistischen Bundesamtes in Fallzahlen umgerechnet (z. B.  $33.648.926 \cdot 4,57 / 100.000 = 1.538$ , Tabelle 3-20). Ausgehend von den berechneten Fallzahlen wurde der prozentuale Anteil für jede Altersgruppe für das Jahr 2015 bestimmt (Tabelle 3-20).

Tabelle 3-20: Fallzahlen und Prävalenzraten (pro 100.000 Männer) der Patienten mit schwerer Hämophilie A, nach Altersgruppen, für das Jahr 2015

	<b>Männliche Bevölkerung<sup>1</sup></b>	<b>Prävalenzrate (pro 100.000 Männer)<sup>2</sup></b>	<b>Hochrechnung der Patienten mit schwerer Hämophilie A<sup>3</sup></b>	<b>Anteil in %<sup>4</sup></b>
Erwachsene	33.648.926	4,57	1.538	69 %
12 bis unter 18 Jahre	2.427.709	10,14	246	11 %
6 bis unter 12 Jahre	2.213.297	10,14	224	10 %
< 6 Jahre	2.224.191	10,14	226	10 %
Gesamt			2.234	100 %

<sup>1</sup> Quelle: (33)  
<sup>2</sup> Quelle: Eigene Berechnung, siehe Tabelle 3-19 (32, 33)  
<sup>3</sup> eigene Berechnung (z. B.  $33.648.926 * 4,57 / 100.000 = 1.538$ ), Quelle: (32)  
<sup>4</sup> eigene Berechnung (z. B.  $(1.538 / 2.234) * 100 = 69 \%$ )

Die daraus resultierende prozentuale Verteilung wird auch für die prognostizierte Zielpopulation im Einreichungsjahr des Dossiers (2019) angenommen. Die resultierenden Patientenzahlen sind in Tabelle 3-21 dargestellt. Dabei handelt es sich wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben um eine Überschätzung der Patienten, die mit Emicizumab behandelt werden.

Tabelle 3-21: Prognostizierte Fallzahl der Patienten mit schwerer Hämophilie A, nach Altersgruppen, für das Jahr 2019

	<b>Anteil in %</b>	<b>Hochrechnung der Patienten mit schwerer Hämophilie A</b>	
		<b>Gesamt<sup>1</sup></b>	<b>GKV (86,9 %)<sup>2</sup></b>
Erwachsene	69 %	1.565	1.360
12 – < 18 Jahre	11 %	250	217
6 – < 12 Jahre	10 %	228	198
< 6 Jahre	10 %	230	200
Gesamt	100 %	2.273	1.975

<sup>1</sup> Quelle: Eigene Berechnung (z. B.  $2.273 * 0,69 = 1.565$ )  
<sup>2</sup> Quelle: Eigene Berechnung (z. B.  $1.565 * 0,869 = 1.360$ )

Ein möglicher Verwurf bei der Berechnung der Einzeldosierungen der jeweiligen Altersgruppen wurde berücksichtigt.

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für Emicizumab und die ZVT

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro [€]	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro* [€]
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Emicizumab (Hemlibra®) 1 x wöchentlich	Erwachsene	670.660,98	912.098.937
	12 – < 18 Jahre	520.020,65	112.844.482
	6 – < 12 Jahre	298.392,54	59.081.723
	< 6 Jahre	150.640,33	30.128.066
Emicizumab (Hemlibra®) Alle 2 Wochen	Erwachsene	630.834,19	857.934.500
	12 – < 18 Jahre	484.526,76	105.142.307
	6 – < 12 Jahre	260.010,33	51.482.045
	< 6 Jahre	149.196,27	29.839.254
Emicizumab (Hemlibra®) Alle 4 Wochen	Erwachsene	630.834,19	857.934.500
	12 – < 18 Jahre	483.082,08	104.828.812
	6 – < 12 Jahre	260.010,33	51.482.045
	< 6 Jahre	130.005,16	26.001.033
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII</b>			
Rurioctog alfa pegol (ADYNOVI)	Erwachsene	506.797,20 – 579.196,80	689.244.192 – 787.707.648
	12 – < 18 Jahre	361.998,00 – 434.397,60	78.553.566 – 94.264.279
Lonoctog alfa (AFSTYLA)	Erwachsene	200.986,24 – 732.164,16	273.341.286 – 995.743.258
	12 – < 18 Jahre	143.561,60 – 559.890,24	31.152.867 – 121.496.182
	6 – < 12 Jahre	114.849,28 – 301.479,36	22.740.157 – 59.692.913
	< 6 Jahre	57.424,64-172.273,92	11.484.928 – 34.454.784
Octocog alfa (z. B. Kovaltry®)**	Erwachsene	237.718,00 – 713.154,00	323.296.480 – 969.889.440
	12 – < 18 Jahre	169.798,72 – 509.396,16	36.846.322 – 110.538.967
	6 – < 12 Jahre	101.879,44 – 418.292,25	20.172.129 – 82.821.866
	< 6 Jahre	67.919,28 – 179.268,63	13.583.856 – 35.853.726
Octocog alfa (z.B. KOGENATE® Bayer)	Erwachsene	278.861,50 – 836.584,50	379.251.640 – 1.137.754.920
	12 – < 18 Jahre	199.186,96 – 597.560,88	43.223.570 – 129.670.711
	6 – < 12 Jahre	119.512,42 – 358.535,43	23.663.459 – 70.990.015
	< 6 Jahre	79.674,54 – 179.268,63	15.934.908 – 35.853.726
Octocog alfa (ADVATE)	Erwachsene	274.390,20 – 823.170,60	373.170.672 – 1.119.512.016
	12 – < 18 Jahre	195.993,00 – 587.979,00	42.530.481 – 127.591.443
	6 – < 12 Jahre	117.595,80 – 352.787,40	23.283.968 – 69.851.905
	< 6 Jahre	100.245,60-267.321,60	20.049.120 – 53.464.320
Octocog alfa (Iblias)	Erwachsene	229.574,80 – 688.724,40	312.221.728 – 936.665.184
	12 – < 18 Jahre	163.982,00 – 491.946,00	35.584.094 – 106.752.282
	6 – < 12 Jahre	98.389,20 – 403.963,35	19.481.062 – 79.984.743
	< 6 Jahre	65.592,80-230.836,20	13.118.560 – 46.167.240
Efmoroctog alfa (ELOCTA)	Erwachsene	184.121,33 – 752.177,58	250.405.009 – 1.022.961.509
	12 – < 18 Jahre	143.205,56 – 581.228,74	31.075.607 – 126.126.637
	6 – < 12 Jahre	81.831,54 – 307.709,62	16.202.645 – 60.926.505
	< 6 Jahre	40.915,77 – 136.759,56	8.183.154 – 27.351.912
Morocotog alfa (ReFacto AF®)	Erwachsene	246.443,66 – 739.329,15	335.163.378 – 1.005.487.644
	12 – < 18 Jahre	176.031,36 – 528.092,25	38.198.805 – 114.596.018
	6 – < 12 Jahre	105.619,06 – 316.855,35	20.912.574 – 62.737.359
	< 6 Jahre	70.412,30 – 158.428,59	14.082.460 – 31.685.718
Turoctog alfa (NovoEight®)	Erwachsene	269.642,88 – 654.845,88	366.714.317 – 890.590.397
	12 – < 18 Jahre	192.602,28 – 500.764,68	41.794.695 – 108.665.936
	6 – < 12 Jahre	154.081,20 – 308.162,40	30.508.078 – 61.016.155
	< 6 Jahre	77.040,60 – 154.081,20	15.408.120 – 30.816.240
Simocotog alfa (z.B. Nuwiq)	Erwachsene	222.307,18 – 666.921,54	302.332.787 – 907.005.828
	12 – < 18 Jahre	158.790,32 – 476.372,79	34.457.499 – 103.372.895

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro [€]	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro* [€]
	6 – < 12 Jahre	95.274,68 – 285.824,04	18.864.387 – 56.593.160
	< 6 Jahre	63.516,86 – 142.912,02	12.703.372 – 28.582.404
Damoctocog alfa pegol (Jivi <sup>®</sup> )	Erwachsene	507.107,12 – 679.540,94	689.665.683 – 924.175.678
	12 – < 18 Jahre	368.804,80 – 485.386,49	80.030.642 – 105.328.868
<b>Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII</b>			
Humanplasmatische Präparate (z. B. Fanhdi <sup>®</sup> )***	Erwachsene	210.874,56 – 632.621,85	286.789.402 – 860.365.716
	12 – < 18 Jahre	150.624,86 – 451.872,75	32.685.595 – 98.056.387
	6 – < 12 Jahre	90.375,16 – 271.123,65	17.894.282 – 53.682.483
	< 6 Jahre	60.249,70 – 135.562,74	12.049.940 – 27.112.548
*: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-8, sowie in Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			
**: Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Kosten von KOGENATE <sup>®</sup> Bayer. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar: Helixate <sup>®</sup> NexGen, Recombinate Antihämophilie Faktor.			
***: Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Kosten von Fanhdi <sup>®</sup> . Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar (Beriate <sup>®</sup> , Faktor VIII SDH Intersero, Fanhdi <sup>®</sup> , Haemate <sup>®</sup> P, Haemocitin SDH <sup>®</sup> , IMMUNATE STIM plus <sup>®</sup> , OCTANATE, Voncento, Wilate).			

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.4 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Eine Einschränkung der Patientenpopulation nach Abschnitt 3.2.5 ist nicht zu erwarten, da keine der einschränkenden Faktoren vorliegen. Emicizumab wird hauptsächlich im ambulanten Sektor eingesetzt. Eine Unterteilung des Verbrauchs innerhalb der beiden Sektoren wird daher nicht als notwendig erachtet.

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

Die zu erwartende Dynamik in der Therapie von Patienten mit schwerer Hämophilie A durch die Einführung von Emicizumab hat zur Folge, dass Quellen zu den einzelnen Parametern schnell überholt sein können. Dadurch ist eine zuverlässige Prognose der zukünftigen Versorgungssituation nicht möglich.

### **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.*

#### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.1**

Die Angaben zu Dosierungen wurden der entsprechenden Fachinformation in aktueller Fassung entnommen, wie sie im FachInfo-Service ([www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)) zu finden sind (29).

#### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.2**

Zur Ermittlung des durchschnittlichen Körpergewichts eines Hämophilie A-Patienten wurden die Werte gemäß des Mikrozensus des statistischen Bundesamtes in der aktuellen amtlichen Fassung von 2017 herangezogen (25).

#### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.3**

Die Arzneimittelkosten wurden auf Grundlage der aktuell veröffentlichten Angaben zum Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers in der Lauer-Taxe (finaler Stand: 11.02.2019) berechnet (34).

#### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.4**

Zur Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die jeweiligen Fachinformationen in aktueller Fassung im Hinblick auf ärztlich notwendige Interventionen im Rahmen der Behandlung herangezogen. Anhand der Fachinformation wurde die Häufigkeit der einzelnen Leistungen bestimmt. Hierzu wurden alle notwendigen Interventionen („muss“-Optionen und „sollte“-Optionen) berücksichtigt. In den Fachinformationen aufgeführte, mögliche Zusatzbehandlungen und -leistungen („kann“-Optionen) wurden, wie

in Abschnitt 3.3.4 aufgeführt, nicht berücksichtigt. Dies wurde auch in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung von Lonoctocog alfa bestätigt (35).

### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.5**

Die Jahrestherapiekosten wurden anhand der Angaben aus den Abschnitten 3.3.1, 3.3.2, 3.3.3 und 3.3.4 berechnet. Kosten für das zu bewertende Arzneimittel Emicizumab und der ZVT wurden unter Berücksichtigung des Verwurfes berechnet.

### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.6**

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

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

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

1. Roche Pharma AG. Fachinformation Emicizumab (Hemlibra<sup>®</sup>): Stand: März 2019; 2019.
2. Baxalta Innovations GmbH. Fachinformation ADYNOVI (Rurioctocog alfa pegol): Stand: Februar 2018. [aufgerufen 11.02.2019].
3. CSL Behring GmbH. Fachinformation AFSTYLA (Lonoctocog alfa): Stand: Februar 2018. [aufgerufen 11.02.2019].
4. Bayer Pharma AG. Fachinformation Kovaltry<sup>®</sup> (Octocog alfa), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Stand: November 2017. [aufgerufen 11.02.2019].
5. Bayer Pharma AG. Fachinformation KOGENATE<sup>®</sup> Bayer (Octocog alfa), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Stand: November 2017. [aufgerufen 11.02.2019].
6. Bayer Pharma AG. Fachinformation Helixate<sup>®</sup> NexGen, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Stand: September 2016. [aufgerufen 11.02.2019].
7. Shire Deutschland GmbH. Fachinformation Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) (Octocog alfa): Stand: Februar 2018. [aufgerufen 11.02.2019].
8. Baxter AG. Fachinformation ADVATE (Octocog alfa): Stand: Juni 2018. [aufgerufen 11.02.2019].
9. Bayer Pharma AG. Fachinformation Iblis (Octocog alfa), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Stand: Februar 2016. [aufgerufen 11.01.2019].
10. Swedish Orphan Biovitrum AB. Fachinformation ELOCTA (Efmoroctocog alfa): Stand: November 2017. [aufgerufen 11.02.2019].
11. Pfizer Limited. Fachinformation ReFacto AF (Morococog alfa): Stand: August 2018. [aufgerufen 11.02.2019].

12. Novo Nordisk A/S. Fachinformation NovoEight (Turoctocog alfa): Stand: Juli 2018. [aufgerufen 11.02.2019].
13. Octapharma AB. Fachinformation Nuwiq (Simoctocog alfa): Stand: März 2018. [aufgerufen 11.02.2019].
14. Octapharma AB. Fachinformation Vihuma (Simoctocog alfa): Stand: Februar 2017. [aufgerufen 11.02.2019].
15. Bayer AG. Fachinformation Jivi<sup>®</sup> (Damoctocog alfa pegol), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Stand: November 2018. [aufgerufen 11.02.2019].
16. Grifols Deutschland GmbH. Fachinformation Fanhdi<sup>®</sup> (humaner Faktor VIII und VWF): Stand: Dezember 2017. [aufgerufen 11.02.2019].
17. Biotest Pharma GmbH. Fachinformation Haemoctin<sup>®</sup> SDH (Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen): Stand: Oktober 2017. [aufgerufen 11.02.2019].
18. CSL Behring GmbH. Fachinformation Beriate<sup>®</sup> (humaner Blutgerinnungsfaktor VIII): Stand: Januar 2018. [aufgerufen 11.02.2019].
19. CSL Behring GmbH. Fachinformation Haemate<sup>®</sup> P: Stand: Januar 2018. [aufgerufen 11.02.2019].
20. CSL Behring GmbH. Fachinformation Voncento (Humaner Faktor VIII und VWF): Stand: April 2018. [aufgerufen 11.02.2019].
21. Intersero GmbH. Fachinformation Faktor VIII SDH Intersero (humaner Faktor VIII): Stand: November 2018. [aufgerufen 11.02.2019].
22. OCTAPHARMA GmbH. Fachinformation OCTANATE (humaner Faktor VIII): Stand: Januar 2018. [aufgerufen 11.02.2019].
23. OCTAPHARMA GmbH. Fachinformation Wilate (humaner VWF und Faktor VIII): Stand: Juni 2015. [aufgerufen 11.02.2019].
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). A13-07 - Rapid Report - Therapie von Hämophilie-Patienten 2015.
25. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund). Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung: Jahr 2017, Geschlecht männlich. URL: [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/\\_XWD\\_FORMPROC?TARGET=&PAGE=\\_XWD\\_2&OPINDEX=2&HANDLER=\\_XWD\\_CUBE.SETPGS&DATACUBE=\\_XWD\\_30&D.000=3739&D.003=42](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/_XWD_FORMPROC?TARGET=&PAGE=_XWD_2&OPINDEX=2&HANDLER=_XWD_CUBE.SETPGS&DATACUBE=_XWD_30&D.000=3739&D.003=42). [aufgerufen 26.10.2018].
26. WEBAPO<sup>®</sup> InfoSystem. LauerTaxe Einträge FVIII-Produkte: Stand: 11.02.2019.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss Efmoroctocog alfa; 2016; URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3824/2016-06-16\\_AM-RL-XII\\_Efmoroctocog-alfa\\_D-195\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3824/2016-06-16_AM-RL-XII_Efmoroctocog-alfa_D-195_TrG.pdf).
28. Bundessozialgericht. Wirtschaftlichkeitsprüfung in der vertragsärztlichen Versorgung - Arzneikostenregress wegen unwirtschaftlicher Verordnungsweise: Urteil vom 13.5.2015, B 6 KA 18/14 R.

29. Rote Liste. Fachinfoservice. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [aufgerufen 08.02.2018].
30. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG): aufgerufen am 14.12.2018.
31. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz. Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV): Aufgerufen am 14.12.2018.
32. Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Bericht nach § 21 Transfusionsgesetz (TFG): Angaben zu Patienten mit angeborenen Hämostasestörungen der Jahre 2008 bis 2017; [Stand der Daten: 03.12.2018]; 2018.
33. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung: Bevölkerung seit 1950 nach Geschlecht. URL:  
[https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Bevoelkerungsfortschreibung2010130157005.xls;jsessionid=AA6E5FA6495A3F397F1211DFBDE6505C.InternetLive1?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Bevoelkerungsfortschreibung2010130157005.xls;jsessionid=AA6E5FA6495A3F397F1211DFBDE6505C.InternetLive1?__blob=publicationFile). [aufgerufen 18.12.2018].
34. WEBAPO® InfoSystem. Lauer Taxe: Arzneimittelpreise. URL:  
[https://www.cgm.com/lauer-fischer/loesungen\\_lf/lauer\\_taxe\\_lf/lauer\\_taxe.de.jsp](https://www.cgm.com/lauer-fischer/loesungen_lf/lauer_taxe_lf/lauer_taxe.de.jsp). [aufgerufen 18.12.2018].
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss Lonococog alfa; URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4484/2017-07-20\\_AM-RL-XII\\_Lonococog-alfa\\_D-273-TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4484/2017-07-20_AM-RL-XII_Lonococog-alfa_D-273-TrG.pdf).

### 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.*

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

#### **Dosierung und Art der Anwendung**

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

#### ***Dosierung***

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

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

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

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

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

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

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

Das Gesamtvolumen von Hemlibra zur subkutanen Injektion wird wie folgt berechnet: Gesamtmenge (mg) Emicizumab, die subkutan injiziert werden soll ÷ Konzentration der Durchstechflasche (mg/ml) = Gesamtvolumen Hemlibra, welches injiziert werden soll (ml).

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

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

Beispiele:

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

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

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

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

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

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

### *Behandlungsdauer*

Hemlibra wird als Langzeit-Prophylaxe angewendet.

### *Dosisanpassungen während der Behandlung*

Dosisanpassungen von Hemlibra werden nicht empfohlen.

### *Verspätete oder versäumte Dosen*

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

### ***Besondere Patientengruppen***

#### *Kinder und Jugendliche*

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

#### *Ältere Patienten*

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

#### *Nieren- und Leberfunktionsstörung*

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

#### *Perioperativer Zeitraum*

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

Sollten bei chirurgischen Eingriffen Bypassing-Präparate (z.B. aPCC und rFVIIa) benötigt werden, beachten Sie bitte die Dosierungsempfehlungen zur Anwendung von Bypassing-Präparaten in Abschnitt 4.4 der Fachinformation Emicizumab (Hemlibra<sup>®</sup>) (1).

Falls FVIII im perioperativen Zeitraum erforderlich ist, siehe bitte Abschnitt 4.5 der Fachinformation Emicizumab (Hemlibra<sup>®</sup>) (1).

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

#### *Immuntoleranzinduktion (ITI)*

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

### ***Art der Anwendung***

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

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

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

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

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

### ***Anwendung durch den Patienten und/oder die Betreuungsperson***

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

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

Ausführliche Anweisungen zur Anwendung von Hemlibra, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation Emicizumab (Hemlibra®) und Gebrauchsinformation (1, 2).

### **Gegenanzeigen**

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

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

#### ***Rückverfolgbarkeit***

Um die Rückverfolgbarkeit von biologischen Arzneimitteln zu verbessern, sollten der Handelsname und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

***Mit Hemlibra und aktiviertem Prothrombinkomplex-Konzentrat assoziierte thrombotische Mikroangiopathie***

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

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

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

***Mit Hemlibra und aktiviertem Prothrombinkomplex-Konzentrat assoziierte Thromboembolie***

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

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

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

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

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

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

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

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

### ***Einfluss von Emicizumab auf Gerinnungstests***

Emicizumab ersetzt die Tenase-Kofaktor-Aktivität des fehlenden aktivierten Faktor VIII (FVIIIa). Gerinnungstests, die auf intrinsischer Gerinnung basieren, einschließlich aktivierter Gerinnungszeit (ACT) und aktivierter partieller Thromboplastinzeit (aPTT), messen die Gesamtgerinnungszeit einschließlich der Zeit, die für die Aktivierung von FVIII zu FVIIIa durch Thrombin benötigt wird. Mit solchen Tests, die auf dem intrinsischen Aktivierungsweg basieren, wird unter Emicizumab eine übermäßig verkürzte Gerinnungszeit gemessen, da dieses keine Aktivierung durch Thrombin benötigt.

Die übermäßig verkürzte intrinsische Gerinnungszeit verfälscht alle auf aPTT basierenden Einzelfaktor-Assays wie den Einstufentest der FVIII-Aktivität (siehe Abschnitt 4.4, Tabelle 1). Einzelfaktor-Assays, die chromogen- oder immunbasierte Methoden anwenden, werden hingegen nicht von Emicizumab beeinflusst und können zur Überwachung der Gerinnungsparameter während der Behandlung eingesetzt werden. Für chromogene FVIII-Assays sind spezifische Aspekte zu beachten, die unten beschrieben werden.

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

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

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

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

Blutungsereignissen führen kann, was potenziell schwere oder lebensbedrohliche Blutungen hervorrufen kann.

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

Tabelle 3-23: Ergebnisse von Gerinnungstests, die Emicizumab beeinflusst bzw. nicht beeinflusst

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

### ***Kinder und Jugendliche***

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

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

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

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

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

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

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

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

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### ***Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung***

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

### ***Schwangerschaft***

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

***Stillzeit***

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

***Fertilität***

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

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

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

**Überdosierung**

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit einer Überdosierung von Hemlibra.

***Symptome***

Eine versehentliche Überdosis könnte zu Hyperkoagulabilität führen.

***Behandlung***

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

**Inkompatibilitäten**

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

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

**Dauer der Haltbarkeit**

***Ungeöffnete Durchstechflasche***

30 Monate.

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

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

***Durchstochene Flasche und befüllte Spritze***

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

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C).

Nicht einfrieren.

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

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

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

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

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

Nicht schütteln.

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

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

**Beachten Sie bitte die folgenden Empfehlungen:**

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

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

***1-ml-Einmal-Spritze***

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

Wenn zusammen mit einem Durchstechflaschenadapter verwendet, muss eine 1-ml-Einmal-Spritze (transparente Spritze aus Polypropylen oder Polycarbonat mit Luer-Lock™-Spitze, Skala in 0,01-ml-Schritten) mit geringem Totvolumen verwendet werden.

***2- bis 3-ml-Einmal-Spritze***

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

Wenn zusammen mit einem Durchstechflaschenadapter verwendet, muss eine 3-ml-Einmal-Spritze (transparente Spritze aus Polypropylen oder Polycarbonat mit Luer-Lock™-Spitze, Skala in 0,1-ml-Schritten) mit geringem Totvolumen verwendet werden.

***Transfernadel oder Durchstechflaschenadapter***

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

Kriterien für den Durchstechflaschenadapter: Polycarbonat mit Luer-Lock™-Anschluss, steril, passend auf einen Durchstechflaschenhals mit 15 mm Außendurchmesser, zum einmaligen Gebrauch, latexfrei und pyrogenfrei.

***Injektionsnadel***

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

Weitere Informationen zur Anwendung, siehe Abschnitt 4.2 und Packungsbeilage (Abschnitt 7. Gebrauchsanleitung).

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

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

### **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

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

### **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

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

Die Schulungsmaterialien zielen darauf ab, die Kommunikation und das Wissen des medizinischen Fachpersonals und der Patienten über die wichtigen identifizierten Risiken thromboembolischer Ereignisse und thrombotischer Mikroangiopathie, die mit der gleichzeitigen Anwendung von Emicizumab und aktiviertem Prothrombinkomplex-Konzentrat (aPCC) in Verbindung stehen, und das wichtige mögliche Risiko lebensbedrohlicher Blutungen aufgrund von Misinterpretationen der Standardgerinnungstests (nicht zuverlässig bei Patienten, die mit Emicizumab behandelt werden) zu vergrößern und Informationen zur Verfügung zu stellen, wie diese Risiken behandelt werden können.

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

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

**Das Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal** sollte folgende Elemente enthalten:

- Fachinformation
- Leitfaden für medizinisches Fachpersonal
- Patientenpass
  - **Der Leitfaden für medizinisches Fachpersonal** sollte folgende wesentliche Elemente enthalten:

- Kurze Einleitung zu Emicizumab (chemische Klasse, Wirkmechanismus, Pharmakodynamik und Indikation)

- Wichtige Sicherheitsinformationen (z.B. Schweregrad, Häufigkeit, Zeit bis zum Auftreten, Reversibilität, wenn zutreffend) zu den folgenden Ereignissen, die mit der Anwendung von Hemlibra in Verbindung stehen:
- Thromboembolische Ereignisse, die mit der gleichzeitigen Anwendung von Emicizumab und aktiviertem Prothrombinkomplex-Konzentrat (aPCC) in Verbindung stehen,
- Thrombotische Mikroangiopathie, in Verbindung mit der gleichzeitigen Anwendung von Emicizumab und aPCC,
- Lebensbedrohliche Blutungen aufgrund von Misinterpretationen der Standardgerinnungstests (nicht zuverlässig bei Patienten, die mit Emicizumab behandelt werden).
- Anwendungsempfehlungen für die gleichzeitige Anwendung von Bypassing-Präparaten und Emicizumab, einschließlich der folgenden Informationen:
  - Die Behandlung mit prophylaktischen Bypassing-Präparaten sollte am Tag vor dem Beginn der Therapie mit Emicizumab beendet werden;
  - Der Arzt sollte mit allen Patienten und/oder Betreuungspersonen die genaue Dosis und den Anwendungsplan von Bypassing-Präparaten besprechen, falls diese bei Bedarf während einer Prophylaxe mit Emicizumab eingesetzt werden;
  - Emicizumab erhöht das Gerinnungspotenzial des Patienten. Deswegen ist es möglich, dass die erforderliche Dosis des Bypassing-Präparats, in Abhängigkeit von der Lokalisation und dem Ausmaß der Blutung sowie vom klinischen Zustand des Patienten, angepasst werden muss;
  - Bei Anwendung jeglicher Gerinnungsmittel (aPCC, rFVIIa, FVIII usw.) sollte die Blutung überprüft werden, bevor weitere Dosen gegeben werden;
  - Die Anwendung von aPCC sollte vermieden werden, es sei denn, es stehen keine anderen Therapieoptionen/-alternativen zur Verfügung, und die Dosierungsempfehlungen zu aPCC sollten eingehalten werden, wenn aPCC die einzige Therapieoption ist.
  - Wenn eine Behandlung mit aPCC in Betracht gezogen wird, muss der behandelnde Arzt die Risiken von TMA und Thromboembolie sorgfältig gegen das Blutungsrisiko abwägen.
- Informationen zur Interferenz von Emicizumab bei bestimmten Laborgerinnungstests, die die Zuverlässigkeit im Emicizumab-Setting beeinflussen und Warnhinweise, dass diese Tests nicht verwendet werden sollten, um die Aktivität von Emicizumab zu beurteilen, die Dosis für eine Faktor-Ersatztherapie zu bestimmen oder den Faktor-VIII—Hemmkörpertiter zu messen.

- Informationen zu Assays und Methoden, die nicht von Emicizumab beeinflusst werden und verwendet werden können, um Koagulationsparameter während der Behandlung zu überwachen, mit spezifischer Beachtung des chromogenen Faktor-VIII-Aktivitäts-Tests;
- Auflistung der Labortests, die nicht von Emicizumab beeinflusst werden;
- Erinnerung, dass alle Patienten, die mit Emicizumab behandelt werden einen Patientenpass ausgehändigt bekommen sollten und angewiesen werden, diesen jederzeit mit sich zu führen und allen anderen Ärzten und medizinischen Fachkräften, von denen sie behandelt werden, und auch dem Laborpersonal, das die Blutgerinnungstests durchführt, vorzuzeigen;
- Erinnerung, alle Nebenwirkungen, die mit der Anwendung von Emicizumab in Verbindung stehen, zu melden.

- **Der Patientenpass** sollte die folgenden wesentlichen Elemente enthalten:

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

**Das Trainingsmaterial für Patienten/Betreuungspersonen** sollte folgende Elemente enthalten:

- Packungsbeilage
- Leitfaden für Patienten/Betreuungspersonen
- Der Leitfaden für Patienten/Betreuungspersonen sollte die folgenden wesentlichen Elemente enthalten:

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

**Das Trainingsmaterial für Laborpersonal** sollte folgende Elemente enthalten:

- Fachinformation
- Leitfaden für Laborpersonal
  - **Der Leitfaden für Laborpersonal** sollte die folgenden wesentlichen Elemente enthalten:
    - Chemische Klasse, Wirkmechanismus, Pharmakodynamik und Indikation von Emicizumab
    - Informationen zur Interferenz von Emicizumab mit bestimmten Laborgerinnungstests, die während der Prophylaxe mit Emicizumab die Zuverlässigkeit beeinflussen und den zugrundeliegenden hämostatischen Zustand des Patienten nicht korrekt widerspiegeln. Warnhinweis, dass diese Tests nicht verwendet werden sollten, um die Aktivität von Emicizumab zu beurteilen, die Dosis für eine Faktor-Ersatztherapie zu bestimmen oder den Faktor-VIII—Hemmkörpertiter zu messen;

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Tabelle 3-24: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans (RMP) (4)

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanzmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen zur Risikominimierung
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Thromboembolische Ereignisse (assoziiert mit Emicizumab und aPCC)	Routinemäßige Pharmakovigilanz:	<p><b>Fachinformation:</b> Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.5: Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen</p> <p><b>Packungsbeilage:</b> Abschnitt 2: Was sollten sie vor der Anwendung von Hemlibra beachten? Abschnitt 4: Welche Nebenwirkungen sind möglich? Die Behandlung sollte von einem Arzt, der in der Behandlung von Hämophilie und/oder Blutungsstörungen erfahren ist, eingeleitet und überwacht werden. Die routinemäßige Pharmakovigilanz Aktivitäten schließen zudem die Nutzung von spezifischen Fragebögen („guided questionnaires“) ein. Eine Bewertung erfolgt als Teil der routinemäßigen PSUR/PBRER (Periodic Safety Update Report/ Periodic Benefit- Risk Evaluation Report) Berichterstattung.</p>
	Zusätzliche Pharmakovigilanz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leitfaden für medizinisches Fachpersonal</li> <li>• Patientenpass</li> <li>• Leitfaden für Patienten/ Betreuungspersonen</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanzmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen zur Risikominimierung
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• PASS (Post-authorisation safety study) basierend auf dem EUHASS Register (European Haemophilia Safety Surveillance)</li> <li>• Befragungen von medizinischem Fachpersonal, Patienten/ Betreuungspersonen</li> <li>• PASS basierend auf dem PedNET Register</li> </ul>
Thrombotische Mikroangiopathie (assoziiert mit Emicizumab und aPCC)	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p><b>Fachinformation:</b> Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.5: Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen</p> <p><b>Packungsbeilage:</b> Abschnitt 2: Was sollten sie vor der Anwendung von Hemlibra beachten? Abschnitt 4: Welche Nebenwirkungen sind möglich? Die Behandlung sollte von einem Arzt, der in der Behandlung von Hämophilie und/oder Blutungsstörungen erfahren ist, eingeleitet und überwacht werden. Die routinemäßige Pharmakovigilanz Aktivitäten schließen zudem die Nutzung von spezifischen Fragebögen (guided questionnaires) ein.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Bewertung erfolgt als Teil der routinemäßigen PSUR/PBRER (Periodic Safety Update Report/ Periodic Benefit- Risk Evaluation Report) Berichterstattung.</li> </ul>
	Zusätzliche Pharmakovigilanz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leitfaden für medizinisches Fachpersonal</li> <li>• Patientenpass</li> <li>• Leitfaden für Patienten/ Betreuungspersonen</li> <li>• PASS (Post-authorisation safety study) basierend auf dem EUHASS Register (European Haemophilia Safety Surveillance)</li> <li>• Befragungen von medizinischem Fachpersonal, Patienten/ Betreuungspersonen</li> <li>• PASS basierend auf dem PedNET Register</li> </ul>
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>		
Lebensgefährliche Blutungen aufgrund von Missinterpretationen der Standardgerinnungstest, die bei Patienten, die mit Emicizumab behandelt werden, nicht zuverlässig sind	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p><b>Fachinformation:</b> Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.5: Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</p> <p><b>Packungsbeilage:</b> Abschnitt 2: Was sollten sie vor der Anwendung von Hemlibra beachten? Die Behandlung sollte von einem Arzt, der in der Behandlung von Hämophilie und/oder Blutungsstörungen erfahren ist, eingeleitet und überwacht werden.</p>
	Zusätzliche Pharmakovigilanz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leitfaden für medizinisches Fachpersonal</li> <li>• Patientenpass</li> <li>• Leitfaden für Patienten/ Betreuungspersonen</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanzmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen zur Risikominimierung
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Leitfaden für Laborpersonal</li> <li>Befragungen von medizinischem Fachpersonal, Patienten/ Betreuungspersonen</li> </ul>
Anaphylaxie, anaphylaktoide und systemische Hypersensitivitätsreaktionen	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p><b>Fachinformation:</b> Abschnitt 4.3: Gegenanzeigen</p> <p><b>Packungsbeilage:</b> Abschnitt 2: Was sollten sie vor der Anwendung von Hemlibra beachten? Eine Bewertung erfolgt als Teil der routinemäßigen PSUR/PBRER (Periodic Safety Update Report/ Periodic Benefit- Risk Evaluation Report) Berichterstattung.</p>
	Zusätzliche Pharmakovigilanz	<ul style="list-style-type: none"> <li>PASS (Post-authorisation safety study) basierend auf dem EUHASS Register (European Haemophilia Safety Surveillance)</li> <li>PASS basierend auf dem PedNET Register</li> </ul>
Immunogenität	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p><b>Fachinformation:</b> Abschnitt 5.1: Pharmakodynamische Eigenschaften Eine Bewertung erfolgt als Teil der routinemäßigen PSUR/PBRER (Periodic Safety Update Report/ Periodic Benefit- Risk Evaluation Report) Berichterstattung.</p>
<b>Fehlende Informationen</b>		
Anwendung bei Patientinnen, in Schwangerschaft und Stillzeit	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p><b>Fachinformation:</b> Abschnitt 4.6: Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</p> <p><b>Packungsbeilage:</b> Abschnitt 2: Was sollten sie vor der Anwendung von Hemlibra beachten? Eine Bewertung erfolgt als Teil der routinemäßigen PSUR/PBRER (Periodic Safety Update Report/ Periodic Benefit- Risk Evaluation Report) Berichterstattung.</p>
Anwendung bei Neugeborenen und Säuglingen	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p><b>Fachinformation:</b> Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung (Besondere Personengruppen) Eine Bewertung erfolgt als Teil der routinemäßigen PSUR/PBRER (Periodic Safety Update Report/ Periodic Benefit- Risk Evaluation Report) Berichterstattung.</p>
	Zusätzliche Pharmakovigilanz	PASS (Post-authorisation safety study) basierend auf dem PedNET Register
Langfristiger Einsatz von Emicizumab	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p><b>Fachinformation:</b> Eine Bewertung erfolgt als Teil der routinemäßigen PSUR/PBRER (Periodic Safety Update Report/ Periodic Benefit- Risk Evaluation Report) Berichterstattung.</p>
Perioperatives Management von Patienten unter Emicizumab Behandlung	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p><b>Fachinformation:</b> Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung (Besondere Personengruppen) Eine Bewertung erfolgt als Teil der routinemäßigen PSUR/PBRER (Periodic Safety Update Report/ Periodic Benefit- Risk Evaluation Report) Berichterstattung.</p>

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanzmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen zur Risikominimierung
		Report) Berichterstattung.
Sicherheit von Emicizumab bei Patienten, die Immuntoleranz-induktion erhalten	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<b>Fachinformation:</b> Abschnitt 4.5: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen Eine Bewertung erfolgt als Teil der routinemäßigen PSUR/PBRER (Periodic Safety Update Report/ Periodic Benefit- Risk Evaluation Report) Berichterstattung.
<b>Quelle:</b> RMP (4)		

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

Nicht zutreffend.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Hinsichtlich der qualitätsgesicherten Anwendung von Hemlibra<sup>®</sup> ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

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

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen*

*allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Roche Pharma AG. Fachinformation Emicizumab (Hemlibra<sup>®</sup>): Stand: März 2019; 2019.
2. Roche Pharma AG. Emicizumab (Hemlibra<sup>®</sup>): Produktinformationen inklusive aller Anhänge 2019.
3. European Medicines Agency. European Public Assessment Report: Hemlibra, INN-emicizumab; 2019.
4. F. Hoffmann-La Roche Ltd. The EU Risk Management Plan for Hemlibra<sup>®</sup> (Emicizumab): RMP Version number: 2.4 2019.