



## **(20921) ESPEROCT, Novo Nordisk Pharma AG**

### **Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Oktober 2019**

#### **1 Zulassung Swissmedic**

ESPEROCT wurde von Swissmedic per 30. Juli 2019 mit folgender Indikation zugelassen:

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

*Esperoct enthält keine pharmakologisch wirksamen Mengen des von Willebrand-Faktors und ist daher nicht zur Behandlung des von Willebrand-Jürgens-Syndroms geeignet.“*

#### **2 Beurteilung der Wirksamkeit**

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

##### **Wirkstoffklasse, Wirkmechanismus**

ESPEROCT enthält Turoctocog alfa pegol, ein PEGyliertes, konjugiertes, rekombinantes Blutgerinnungsfaktor-VIII (rFVIII)-Protein. Das PEG ist an das O-gekoppelte Glykan in der trunkierten B-Domäne von Turoctocog alfa (NovoEight) gebunden. Die Halbwertszeit von ESPEROCT war im Vergleich zu rekombinanten und plasmagewonnenen nicht modifizierten Faktor-VIII-Präparaten 1.6-mal länger. Der Wirkmechanismus von ESPEROCT basiert auf dem Ersatz des unzureichend vorhandenen oder fehlenden Faktors VIII bei Patienten mit Hämophilie A.

##### **In der SL aufgeführte rekombinante Faktor VIII-Arzneimittel**

Neben ESPEROCT enthalten die in der SL aufgeführten Arzneimittel ADVATE, ADYNOVI, AFSTYLA, ELOCTA, JIVI, KOVALTRY, NOVOEIGHT, NUWIQ und REFACTO rekombinanten Faktor VIII. ADYNOVI, ELOCTA und JIVI enthalten wie ESPEROCT rekombinanten Faktor VIII mit verlängerter Halbwertszeit, wobei ADYNOVI und JIVI wie ESPEROCT einen pegylierten Faktor VIII enthalten.

##### **Studienlage**

Für ESPEROCT wurden drei offene Phase II/III-Studien vorgelegt. In zwei von diesen Studien wurden die Sicherheit, die Pharmakokinetik und die Wirksamkeit von Turoctocog alfa pegol (N8-GP, ESPEROCT) in der Langzeitprophylaxe und bei der Behandlung von Blutungen untersucht. Die eine Studie wurde mit vorbehandelten, erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie A ( $\geq 12$  Jahre) und die andere Studie mit vorbehandelten Kindern unter 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A durchgeführt. In der dritten Studie wurden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von ESPEROCT bei dessen Einsatz vor und während grossen Operationen (perioperatives Management) erhoben.

##### **Studie 1 – Giangrande P et al. Clinical evaluation of glycoPEGylated recombinant FVIII: Efficacy and safety in severe haemophilia A. Thromb Haemost 2017; 117: 252–261 (NCT01480180, Pathfinder 2)**

In dieser multinationalen, nicht-randomisierten, offenen, Phase II/III-Studie wurde die Sicherheit, die Pharmakokinetik und die Wirksamkeit von Turoctocog alfa pegol (N8-GP, ESPEROCT) bei 186 vorbehandelten Patienten im Alter zwischen 12 bis 66 Jahren mit schwerer Hämophilie A untersucht (Januar 2012 und September 2013). Von diesen 186 Patienten verabreichten sich 175 Patienten ESPEROCT

als Langzeitprophylaxe und 12 Patienten einzig bei Bedarf, wenn Blutungen auftraten. Die Langzeitprophylaxe-Patienten verabreichten sich N8-GP in einer Dosis von 50 IU/kg KG alle 4 Tage verabreicht, wobei auch zweimal wöchentlich erlaubt war. Zusätzliche Dosen waren erlaubt, wenn behandlungsbedürftige kleinere Blutungen auftraten und vor kleinen chirurgischen Eingriffen. Blutungen wurden mit Dosen von zwischen 20 and 75 IU/kg KG behandelt. Im Langzeitprophylaxe-Arm betrug die mittlere Behandlungsdauer 299 (5, 593) Tage und im Bedarfsbehandlungs-Arm 487 (127, 645) Tage.

Als co-primäre Endpunkte waren die Häufigkeit des Auftretens von FVIII-Antikörpern auf ein Niveau von  $\geq 0.6$  BU und die jährliche Blutungsrate (annualized bleeding rate, ABR) definiert.

Die jährliche Blutungsrate (annual bleeding rate, ABR) wurde als geschätzte mediane jährliche Blutungsrate und als mittlere jährliche Blutungsrate erfasst und in der Publikation der Studie wie folgt ausgewiesen.

Geschätzte mediane jährliche Blutungsrate: 1.33 (Interquartilabstand 0.00-4.61)

Mittlere jährliche Blutungsrate: 3.70 (95 % KI, 2.94-4.66)

Die FDA Packungsbeilage enthält unter anderem Zahlen zu Subgruppen nach Alter:

Alter der Patienten	Langzeitprophylaxe-Arm		
	12-17 Jahre	18-70 Jahre	12-70 Jahre
Anzahl Patienten	25	150	175
Mittlere Behandlungsdauer	0.85	0.81	0.82
Mediane ABR (IQR)	2.2 (0.9, 6.0)	1.2 (0.0, 4.3)	1.2 (0.0, 4.7)
Mittlere ABR (SD)	3.7 (4.1)	3.2 (5.1)	3.3 (4.9)

(Quelle: FDA Packungsbeilage)

Was die Häufigkeit des Auftretens von FVIII-Antikörpern betrifft, so wurden FVIII-Antikörper einzig bei einem 18-jährigen, während 58 Wochen vorbehandelten Patienten mit einem Genotyp einer Intron 22-Inversion nach Verabreichungen von 93 Dosen N8-GP festgestellt. Wobei der Antikörper-Titer erst nach 3 Monaten Therapie in der Extensionsphase der Studie auf ein Niveau stieg, aufgrund dessen der Patient aus der Studie genommen wurde.

Als sekundärer Endpunkt wurde die hämostatische Wirkung von N8-GP bei der Behandlung von Blutungen definiert beurteilt mit den Werten ausgezeichnet, gut, mässig und keine Wirkung auf einer 4-Punkt-Skala. Diesbezüglich publiziert sind vor allem Anteile an Behandlungen, die zu einer Blutungsstillung geführt haben. So waren Blutungsstillungen im Langzeitprophylaxe-Arm zu 83.7 % (95 % KI 79.0–87.5) erfolgreich, während sie im Bedarfsbehandlungs-Arm zu 88.4 % (95 % KI 80.0–93.5) erfolgreich waren. Über alle Blutungen in der Studie betrug die Erfolgsrate 84.2 % (95 % KI 80.0–87.7). Im Langzeitprophylaxe-Arm konnten 77.5 % mit einer Injektion gestillt werden und 93.7 % wenn in gewissen Fällen auch noch mit einer zweiten Dosis behandelt wurde. Im Bedarfsbehandlungs-Arm betrugen diese Werte 88.5 % und 97.0 %.

Die mittlere verabreichte Dosis betrug im Langzeitprophylaxe-Arm 64.6 IU/kg KG und im Bedarfsbehandlungs-Arm 41.0 IU/kg KG. Die meisten Blutungen konnten mit einer Dosis von ungefähr 50 IU/kg KG N8-GP gestillt werden.

## **Studie 2 – Meunier S et al. Safety and efficacy of a glycoPEGylated rFVIII (turoctocog alpha pegol, N8-GP) in paediatric patients with severe haemophilia A. Thromb Haemost 2017; 117(09): 1705-1713 (NCT01731600, Pathfinder 5)**

In dieser multinationalen, nicht-randomisierten, offenen, einarmigen Phase II/III-Studie wurde die Sicherheit, die Wirksamkeit und die Pharmakokinetik von Turoctocog alfa pegol (N8-GP, ESPEROCT) bei vorbehandelten Knaben mit schwerer Hämophilie A untersucht. 68 Knaben wurden ab Februar rekrutiert und nach Alter gleichmässig in zwei Kohorten aufgeteilt (0 bis 5 Jahre, 6 bis 11 Jahre). Die initiale Behandlungsdauer betrug 24 Wochen. Die publizierten Daten beziehen sich auf einen Zeitpunkt im Anschluss an die initiale Behandlungsdauer von 24 Wochen, zu dem alle Patienten mindestens 50 Behandlungstage aufwiesen. Die Dosierung betrug bei beiden Kohorten 60 IU/kg KG 2x wöchentlich. Dabei waren Dosierungen zwischen 50-75 IU/kg KG erlaubt, um eine Dosierung in ganzen Millilitern zu ermöglichen. Die Applikationsfrequenz konnte nach Rücksprache mit dem Studienarzt auf 3mal wöchentlich erhöht werden. Alle Blutungen wurden mit einer Dosierung zwischen 20-75 IU/kg KG ESPEROCT abhängig vom Schweregrad und dem Ort der Blutung individuell behandelt. Als primärer Endpunkt war die Häufigkeit des Auftretens von FVIII-Antikörpern definiert. Ein positives Testniveau ent-

sprach einem Niveau von  $\geq 0.6$  Bethesda Units. Bei keinem einzigen Patienten wurde während der Studie eine Bildung von FVIII-Inhibitoren festgestellt. Die mittlere Exposition pro Patient betrug 51.1 Tage. In der Kohorte der jüngeren Patienten betrug sie 48.0 Tage und in der älteren Kohorte 54.2 Tage. Die Expositionszeit über alle Patienten betrug 3475 Tage.

#### Studienabbrüche

Von den 68 Patienten beendeten 63 Patienten (92.6 %) die 24 Wochen initiale Behandlungsdauer. 5 Patienten beendeten die Studie frühzeitig aus folgenden Gründen:

- 1 Vorliegen von FVIII-Inhibitoren (Screeningfehler)
- 1 Vorliegen einer Synovitis (Screeningfehler)
- 1 Gelenkschwellung nach 8 Expositionstagen N8-GP
- 2 behandlungsbedingte schwere Nebenwirkungen (schwere allergische Reaktion und hämorrhagische Symptome)

#### Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen

Insgesamt traten bei 4 Patienten schwerwiegende unerwünschte Wirkungen auf: 1 Patient erlitt eine schwere allergische Reaktion, 1 Patient entwickelte hämorrhagische Symptome, 1 Patient hatte eine schwere Tonsillitis nach 40 Tagen und bei 1 Patienten trat nach 29 Tagen eine Paraphimosie und nach 41 Tagen eine schwere lebensbedrohende Meningoencephalitis auf. Alle diese Patienten erholten sich von diesen Ereignissen.

#### Geschätzte jährliche Blutungsraten

Alter der Patienten	0-11 Jahre	0-5 Jahre	6-11 Jahre
Anzahl Patienten	68	34	34
Mittlere Behandlungsdauer	51.1 Tage	48.0 Tage	54.2 Tage
Mediane ABR (IQR)	1.95 (0-2.79)	1.94 (0-2.08)	1.97 (0-3.91)
Mittlere ABR (SD)	2.13 (95 % KI 1.48–3.06)		

### **Studie 3 – Hampton K et. al. First report on the safety and efficacy of an extended half-life glyco-PEGylated recombinant FVIII for major surgery in severe haemophilia A. Haemophilia. 2017 Sep;23(5):689-96 (NCT01489111, Pathfinder 3)**

In diese offene, einarmige Phase III-Studie, die zur Beurteilung der Wirksamkeit und der Sicherheit von N8-GP bei dessen Einsatz im Rahmen von grösseren Operationen durchgeführt wurde, wurden 16 Patienten im Alter zwischen 15-66 Jahren aus der Pathfinder 2-Studie eingeschlossen, die vor einer grösseren Operation standen. Die Patienten erhielten 2 Stunden vor Beginn der Operation die vorab ermittelte Dosis N8-GP, die in ihrem Fall nötig war, um den von der World Federation of Hemophilia (WFH) für Operationen empfohlene Faktor VIII Spiegel zu erreichen. Weitere Dosen N8-GP wurden während und nach der Operation nach Ermessen des Prüfarztes verabreicht.

Als primärer Endpunkt war die hämostatische Wirkung von N8-GP nach Beenden des chirurgischen Eingriffs zum Zeitpunkt Ende Wundverschluss definiert. Sie wurde anhand einer 4-Punkt-Skala (exzellent, gut, mässig, schlecht) beurteilt:

Exzellent = besser als erwartet für die Art der Operation

Gut = wie erwartete bei der Art der Operation

Mässig = weniger als optimal für die Art der Operation

Schlecht = Blutung aufgrund ungenügendem Ansprechen

Eine exzellente und eine gute hämostatische Wirkung wurde als Behandlungserfolg definiert. Bei 17 von 18 Operationen (94.4%) wurde die hämostatische Wirksamkeit als exzellent oder gut eingestuft.

Die sekundären Schlüsselendpunkte waren die hämostatische Wirkung an den Tagen 1 bis 6 und an den Tagen 7 bis 14. Während diesen Zeitspannen wurden 3 spontane Gelenkblutungen rapportiert mit mildem bis mässigem Schweregrad. Sie betrafen ein linkes Knie, eine rechte Hüfte und ein rechtes Knie zu den Zeitpunkten 8.0, 4.5 und 42.8 Stunden nach der letzten N8-GP-Gabe.

3 Patienten benötigten postoperativ je zwei Erythrozyten-Transfusionen während den Tagen 1 bis 6.

#### **Sicherheit / Verträglichkeit**

Bei Patienten im Alter zwischen 12 und 66 Jahren gab es insgesamt 474 unerwünschte Ereignisse bei 145 (78 %) Patienten. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren Nasopharyngitis (27 Patienten, 14.5%), Kopfschmerzen (27 Patienten, 14.5%), virale Infektionen in 14 Patienten (7.5%) und Arthralgie bei 11 Patienten (5.9 %). Insgesamt wurden 31 unerwünschte Ereignisse, die bei 18 Patienten auftraten, vom Prüfarzt als möglicherweise durch N8-GP bedingt eingestuft. Insgesamt wurde von 17

schweren unerwünschten Ereignissen bei 13 (7 %) der Patienten berichtet. Vom Prüfarzt wurden zwei dieser Ereignisse, die Entwicklung von FVIII Inhibitoren und Spondylodiszitis, als möglicherweise aufgrund der Behandlung mit N8-GP auftretende schwere unerwünschte Ereignisse eingestuft. Es traten keine Todesfälle, thromboembolische Ereignisse oder anaphylaktische Reaktionen auf. (Quelle: Studie 1 respektive Publikation Giangrande P et al.). Die allergischen Reaktionen, die bei einem dreijährigen Kind in der Studie 2 auftraten und die bei diesem Kind zum Studienabbruch führten, waren vorübergehender Natur, die ohne systemische Intervention wieder abklangen, so dass dieser Studienabbruch weder für die FDA noch für Swissmedic ein Grund war, die Zulassung von ESPEROCT auf Patienten ab 12 Jahren einzuschränken.

### Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Ein indirekter Vergleich der jährlichen Blutungsraten zeigt bei ESPEROCT über alle Patienten und über alle Blutungen eine Rate von 1.3 %, bei ADYNOVI eine Rate von 1.9 % und bei KOVALTRY eine Rate von zwischen 1.0 und 4.0 % je nach Dosierung:

	Einsatzgebiet / Dosierung	ABR-Werte
ADYNOVI Studie A 137 Patienten im Alter von 12-65 Jahren	Langzeitprophylaxe	1.9 (min. 0.0, max. 18.4)
	spontane Blutungen	0.0 (min. 0.0, max. 18.2)
	Gelenkblutungen	0.0 (min. 0.0, max. 13.1)
KOVALTRY Studie A 73 Patienten im Alter von 12-61 Jahren	35 IE/kg (24-43 IE/kg), 2mal wöchentlich	1.0
	31 IE/kg (21-42 IE/kg), 3mal wöchentlich	2.0
KOVALTRY Studie B 80 Patienten im Alter von 14-59 Jahren	Bedarfsbehandlung 28 IE/kg (11-49 IE/kg).	60.0
	Langzeitprophylaxe 21-34 IE/kg, 2mal wöchentlich (low dose)	4.0
	Langzeitprophylaxe 30-42 IE/kg, 3mal wöchentlich (high dose)	2.0

(Quelle: Fachinformationen der Vergleichsarzneimittel)

### Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Es liegen Wirksamkeitsdaten und Sicherheitsdaten für die zugelassene Indikation vor. Die in der Langzeitprophylaxe gezeigte mediane Blutungsrate von ESPEROCT von 1.33 % erachtet das BAG vor dem Hintergrund der in den Studien eingeschlossenen Patientenzahlen (ESPEROCT 175 Patienten, ADYNOVI 137 Patienten) mit der medianen Blutungsrate von ADYNOVI von 1.9 % als vergleichbar. Was das Sicherheitsprofil von ESPEROCT betrifft, so traten keine unerwarteten schweren unerwünschten Ereignisse auf.

### 3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

#### Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

##### Dosierungsanweisungen für die Langzeitprophylaxe

Erwachsene und Jugendliche (12 Jahre und älter): Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 50 IE ESPEROCT pro kg Körpergewicht alle 4 Tage. Anschliessend kann das Dosierungsschema auf 50 IE/kg alle 3 – 4 Tage oder 75 IE/kg alle 7 Tage basierend auf dem Ansprechen des Patienten (niedrige Blutungsrate von 0 – 2 Blutungsepisoden während der letzten 6 Monate) und nach Ermessen des behandelnden Arztes angepasst werden.

Kinder (unter 12 Jahren): Eine Dosis von 65 IE (50 – 75 IE) ESPEROCT pro kg Körpergewicht wird zweimal pro Woche verabreicht.

##### Packungsgrößen

ESPEROCT wird in Packungsgrößen zu 500 IE, 1000 IE, 1500 IE, 2000 IE und 3000 IE (je 1 Durchstechflasche) zur Verfügung gestellt. Von allen bereits in der SL aufgeführten rekombinanten Faktor VIII-Arzneimitteln ausser JIVI, das einzig für Patienten ab 12 Jahren zugelassen ist, steht mit einer Packungsgröße zu 250 I.E. zusätzlich eine noch kleinere Packungsgröße zur Verfügung. Gemäss Rücksprache des BAG mit einem Experten kommt die Packungsgröße zu 250 I.E. hauptsächlich bei der Behandlung von Kindern zur Anwendung. Die Zulassungsinhaberin macht geltend, dass ESPEROCT erst bei älteren Kindern zu Anwendung komme, da eine Behandlung so lange wie möglich hinausgezögert werde, um das Risiko einer Hemmkörperentwicklung zu minimieren. Zudem seien die Kinder bei Behandlungsbeginn nicht mehr ganz klein, da ESPEROCT nur für vorbehandelte Kinder zugelassen ist. Die Zulassungsinhaberin legt folgende Dosierungstabelle vor:

Altersgruppe	Ungefähres Gewicht	Dosierung**	Packungsgrößen
6 Monate bis 3 Jahre	7 - 15 kg	455-975	500IE oder 1000 IE
3 - 6 Jahre	15 - 22 kg	975-1430	1000 IE oder 1500 IE
6 - 9 Jahre	22 - 30 kg	1430-1950	1500 IE oder 2000 IE
9 - 12 Jahre	30 - 40 kg	1950 - 2000*	2000 IE*

\*Ab 12 Jahren gilt die Dosierung für Erwachsene

\*\* Dosierung 65IE/kg KG (angegebener Mittelwert in der Fachinformation).

Das BAG verzichtet aufgrund dieser Ausführungen auf die Forderung einer Packungsgröße zu 250 IE.

### Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

#### EMA

Die EMA hat ESPEROCT einzig für Erwachsene zugelassen, da die EMA die Kinderdosierung bei allen pegylierten Faktor Präparaten ablehnt, da langfristige nicht-klinische Studien mit anderen pegylierten Proteinen in viel höheren Dosierungen gezeigt hätten, dass es zu einer Vakuolisierung in Makrophagen und in Zellen von Ausscheidungsorganen wie der Niere, der Leber und des Plexus choroideus kommen könne.

#### FDA

Die FDA hat ESPEROCT für Erwachsene und Kinder zugelassen.

### Beurteilung ausländischer Institute

Zum Zeitpunkt der Aufnahme von ESPEROCT in die SL lagen keine Beurteilungen von IQWiG, HAS, NICE, SMC und NCPE vor.

### Medizinischer Bedarf

Das BAG erachtet den Bedarf für ESPEROCT als niedrig, da bereits drei rekombinante Faktor VIII-Arzneimittel mit verlängerter Halbwertszeit (ADYNOVI, ELOCTA, JIVI) in der SL aufgeführt sind.

Die Zulassungsinhaberin sieht den Bedarf für halbwegszeitverlängerte Faktor VIII-Arzneimittel in der Möglichkeit, mit diesen eher das Ziel zu erreichen, die Faktoraktivität bei Patienten mit schwerer Hämophilie A zuverlässig auf einem Niveau aufrechtzuerhalten, das demjenigen von Patienten mit mässiger (1-5 %) bis leichter (> 5 %) Hämophilie entspricht. Neuere Untersuchungen würden zeigen, dass die mit der prophylaktischen Gabe von Faktor-VIII erreichten Talspiegel von 1 % nicht ausreichend sind, um Durchbruchblutungen und damit Gelenkschäden zu vermeiden.

### Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Fachinformation enthält für die Langzeitprophylaxe bei Jugendlichen und Erwachsenen 3 Dosierungsangaben: 50 IE pro kg KG alle 4 Tage, 50 IE pro kg KG alle 3-4 Tage und 75 IE pro kg KG alle 7 Tage. Die Dosierungsangabe 50 IE pro kg KG alle 4 Tage ist als Anfangsdosierung deklariert, wobei diese Dosierung als auch die Dosierung 50 IE pro kg KG alle 3-4 Tage den Dosierungen entsprechen, die in der Pathfinder 2-Studie (Studie 1, Giangrande P et al. 2017) zur Anwendung kamen. Die Dosierung 75 IE pro kg KG alle 7 Tage wurde in einer Verlängerungsstudie der Pathfinder 2-Studie mit der Dosierung 50 IE pro kg KG alle 4 Tage verglichen (Curry N et al. Once-weekly prophylaxis with glyco-PEGylated recombinant factor VIII (N8-GP) in severe haemophilia A: Safety and efficacy results from pathfinder 2 (randomized phase III trial). Haemophilia. 2019;00:1–9.). Die publizierte Analyse basierend auf 17 (50 IE pro kg KG) respektive 38 Patienten (75 IE pro kg KG) zeigt eine mediane ABR von 0.00

für beide Gruppen (IQR 0.00-2.23 respektive 0.00-2.36) und eine mittlere ABR von 1.66 (95 % KI 0.69, 4.04) und 1.65 (95 % KI 0.97, 3.13) respektive.

#### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:  
„Preisberechnung für Blutpräparate aufgrund des Fabrikabgabepreises zuzüglich einer Fixmarge wegen der speziellen Verteilersituation (praktisch kein Zwischenhandel) von Fr. 40.—zuzüglich MWST. Diese Berechnung gilt nicht für die Humanalbumine.“
- aufgrund des TQVs mit allen rekombinanten Faktor VIII-Arzneimitteln auf Basis der Jahrestherapiekosten wie folgt:

Arzneimittel	I.E. / Packung	Prophylaxe Dosis Ju- gendl u. Erwachsene [IE/kg KG]	mittlere Dosis / kg KG [IE]	mittlere Do- sis / 72 kg KG [IE]	Prophylaxe Dosis / Jahr [IE/kg KG]	FAP [Fr.]	FAP/IE	JTK [Fr.] pro Dosierungs- angabe	Ø JTK [Fr.] pro Arznei- mittel
Advate	250	20-40 alle 2-3 Tage	30	2160	328499.9999	233.99	0.93596	307462.8599	307462.8599
Adynovi	250	40-50 2 mal pro Wo	45	3240	337885.7143	258.36	1.03344	349184.6126	349184.6126
Afstyla	250	20-50 2-3 mal pro Wo	35	2520	328500.0001	236.67	0.94668	310984.3801	310984.3801
Elocta	250	25-65 alle 3-5 Tage	45	3240	315360.0000	247.17	0.98868	311790.1248	311790.1248
Jivi	500	30-40 2 mal pro Wo	35	2520	262800.0000	584.94	1.16988	307444.4640	
	500	45-60 alle 5 Tage	52.5	3780	275940.0000	584.94	1.16988	322816.6872	
	500	60 alle 7 Tage	60	4320	225257.1428	584.94	1.16988	263523.8263	297928.3258
Kovaltry	250	20-40 2-3 mal pro Wo	30	2160	281571.4287	259.31	1.03724	292057.1487	292057.1487
Novo- Eight	250	20-40 alle 2 Tage	30	2160	394200.0000	211.44	0.84576	333398.5920	
	250	20-50 3 mal pro Wo	35	2520	394200.0000	211.44	0.84576	333398.5920	333398.5920
Nuwiq	250	20-40 alle 2-3 Tage	30	2160	328499.9999	229.31	0.91724	301313.3399	301313.3399
ReFacto	250	20-40 alle 2-3 Tage	30	2160	328499.9999	216.61	0.86644	284625.5399	284625.5399
TQV-Niveau									309860.5471

und bei ESPEROCT unter Berücksichtigung von allen drei Dosierungsangaben nach Fachinforma- tion:

Prophylaxe Dosis [IE/kg KG]	mittlere Dosis / kg KG	mittlere Dosis / 72 kg KG	mittlere Dosis / Jahr
50 alle 4 Tage	50 I.E.	3600 I.E.	328500.0000 I.E.
50 alle 3-4 Tage	50 I.E.	3600 I.E.	383249.9999 I.E.
75 alle 7 Tage	75 I.E.	5400 I.E.	281571.4286 I.E.
Mittelwert der Dosierungsangaben		4200 I.E.	331107.1428 I.E.

dabei resultiert basierend auf den durchschnittlichen JTK der Vergleichsarzneimittel und der mittlere- ren Dosis von ESPEROCT pro Jahr (331107.1428 I.E.) im TQV für ESPEROCT ein wirtschaftlicher FAP pro I.E. von Fr. 0.93583166 und ein wirtschaftlicher FAP für die Packung ESPEROCT zu 500 I.E. von Fr.467.92.

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 4. September 2019, Preisen aus zwei Referenzländern (DE, AT) und einem Wechselkurs von Fr. 1.13 / Euro:

Packung/Dosierung	APV (FAP)
1 Durchstechflasche, Trockensubstanz 500 I.E. c Solv 4 ml	Fr. 601.57
1 Durchstechflasche, Trockensubstanz 1000 I.E. c Solv 4 ml	Fr. 1'203.13
1 Durchstechflasche, Trockensubstanz 1500 I.E. c Solv 4 ml	Fr. 1'804.70
1 Durchstechflasche, Trockensubstanz 2000 I.E. c Solv 4 ml	Fr. 2'406.27
1 Durchstechflasche, Trockensubstanz 3000 I.E. c Solv 4 ml	Fr. 3'609.40

- mit einer Gewichtung des APV (Fr. 601.57) und des TQV (Fr. 467.92) der Packung zu 500 I.E. im Verhältnis 1:1,
- mit linearen Preisen für die anderen Packungsgrößen,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
1 Durchstechflasche, Trockensubstanz 500 I.E. c Solv 4 ml	Fr. 475.00	Fr. 527.90
1 Durchstechflasche, Trockensubstanz 1000 I.E. c Solv 4 ml	Fr. 950.00	Fr. 1014.75
1 Durchstechflasche, Trockensubstanz 1500 I.E. c Solv 4 ml	Fr. 1425.00	Fr. 1501.65
1 Durchstechflasche, Trockensubstanz 2000 I.E. c Solv 4 ml	Fr. 1900.00	Fr. 1988.50
1 Durchstechflasche, Trockensubstanz 3000 I.E. c Solv 4 ml	Fr. 2850.00	Fr. 2962.25