

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Rekombinantes Fusionsprotein aus
Blutgerinnungsfaktor IX und Albumin – rIX-FP
(IDELVION[®])*

CSL Behring GmbH

Modul 3A

*Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten
mit Hämophilie B
(kongenitaler Faktor IX-Mangel)*

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

Stand: 15.10.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	16
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	19
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	19
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	37
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	39
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	39
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	41
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	49
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	49
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	53
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	60
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	64
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	66
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	67
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	68
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	69
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	69
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	75
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	76
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	76
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	80
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	80
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	81
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	82

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... 85

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Schweregrad der Hämophilie B-Erkrankung (nach (7)).....	21
Tabelle 3-2: Im DHR gemeldete Hämophilie B-Patienten in den Jahren 2013 bis 2019	32
Tabelle 3-3: Entwicklung der Patientenzahlen in den nächsten Jahren in Deutschland – Prävalenz	36
Tabelle 3-4: Entwicklung der Patientenzahlen in den nächsten Jahren in Deutschland – Inzidenz	36
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	37
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation nach Altersgruppe im Jahre 2021	38
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	39
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-11: Verbrauchsberechnung pro Patient und Gabe nach Altersgruppen für Albutrepenonacog alfa	57
Tabelle 3-12: Verbrauchsberechnung pro Patient und Gabe nach Altersgruppen für Eftrenonacog alfa	58
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	59
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	63
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ...	64
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	65
Tabelle 3-18: Empfehlung für die Dosierung bei Blutungsereignissen und chirurgischen Eingriffen	72
Tabelle 3-19: Übersicht der Sicherheitsbedenken.....	77
Tabelle 3-20: Laufende und geplante Studien/Aktivitäten im Pharmakovigilanz- Entwicklungsplan	77
Tabelle 3-21: Übersichtstabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung	78

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 83

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Hämophilie B-Vererbungsschema bei hämophilen Vätern und Konduktorinnen mit jeweils gesundem Partner	20
Abbildung 2: FIX-Aktivität im Plasma von Albutrepenonacog alfa	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABR	Annualisierte Blutungsrate
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AUC	Fläche unter der Kurve (Area under the Curve)
AVP	Apothekenverkaufspreis
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
BE	Bethesda-Einheiten
CHO	Ovar des Chinesischen Hamsters (Chinese hamster ovary)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DHR	Deutsches Hämophileregister
DIC	Disseminierte intravaskuläre Gerinnung (disseminated intravascular coagulation)
dl	Deziliter
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
EHL	Halbwertszeitverlängert (Extended Half-Life)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EUHASS	European HAemophilia Safety Surveillance
Fc	Kristallisierbares Fragment von Immunglobulinen (crystallisable fragment)
FIX	Blutgerinnungsfaktor IX
FVIII	Blutgerinnungsfaktor VIII
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-FKG	Fairer-Kassenwettbewerb-Gesetz der GKV
GTH	Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V.
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HMG	Hierarchisierte Morbiditätsgruppen

ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 th Revision)
ICH	Intrakranielle Blutung (Intracranial Hemorrhage)
I.E.	Internationale Einheit
IgG1	Humanes Immunglobulin 1
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	Wiederfindungsrate (incremental recovery)
ITI	Immuntoleranz-Induktion
IU	Internationale Einheit (international unit)
kDA	Kilodalton
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
Morbi-RSA	Morbiditätsadjustierter Risikostrukturausgleich
N1	Einzelpackung
n. b.	Nicht berechenbar
PackungsV	Packungsgrößenverordnung
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PSUR	Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (Periodic Safety Update Report)
PTP	Vorbehandelter Patient (Previously Treated Patient)
PUP(s)	Zuvor unbehandelte(r) Patient(en) (Previously Untreated Patient[s])
rDNA	Ribosomale Desoxyribonukleinsäure
rFVIII	Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII
rIX-FP	Rekombinantes Fusionsprotein aus Blutgerinnungsfaktor IX und Albumin
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Fachinformation (Summary of Product Characteristics)
TEEs	Thromboembolische Ereignisse
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VerfO	Verfahrensordnung
WFH	World Federation of Hemophilia
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
ZVK	Zentraler Venenkatheter
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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.

Das zu bewertende Arzneimittel (zbAM) IDELVION[®] (Wirkstoff: rekombinantes Fusionsprotein aus Blutgerinnungsfaktor IX (FIX) und Albumin (rIX-FP); internationaler Freiname: Albutrepenonacog alfa) wird zur Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler FIX-Mangel) eingesetzt (1). Aus Gründen der

besseren Lesbarkeit wird das zbAM im vorliegenden Dossier mit dem internationalen Freinamen angegeben.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wird im vorliegenden Dossier das halbwertszeitverlängerte rekombinante FIX-Präparat Eftrenonacog alfa (Alprolix[®]) benannt.

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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Albutrepenonacog alfa war bereits im Jahr 2016 Gegenstand eines Nutzenbewertungsverfahrens gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V, welches zum damaligen Zeitpunkt nach den Vorgaben der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens durchgeführt wurde (2). Im Vorfeld des nämlichen Verfahrens fand ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt (Beratungsanforderung 2014-B-003), in dessen Rahmen der G-BA das damalige Ergebnis seiner Herleitung der zVT gemäß § 35a SGB V für die Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B mitteilte: *rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate* (3). Ein zweites, später abgehaltenes Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2015-B-068) hatte ausschließlich andere Beratungsthemen als die zVT zum Inhalt (4). Im Vorfeld des vorliegenden neuen Verfahrens fand kein weiteres Beratungsgespräch statt.

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 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Bei der Behandlung von Hämophilie B-Patienten sind die folgenden drei Gruppen von FIX-Präparaten zu unterscheiden:

- 1) Plasmapräparate
- 2) (Standard-) Rekombinante FIX-Präparate
- 3) Halbwertszeitverlängerte rekombinante FIX-Präparate

Halbwertszeitverlängerte rekombinante FIX-Präparate weisen deutliche patientenrelevante Vorteile gegenüber Plasmapräparaten und (Standard-) rekombinanten FIX-Präparaten bei der Behandlung der Hämophilie B auf. Aus diesem Grund sind diese drei Gruppen von FIX-Präparaten nicht als gleichermaßen zweckmäßig einzustufen und können somit nicht austauschbar als zVT herangezogen werden.

Dies wird zusammengefasst wie folgt begründet:

- Halbwertszeitverlängerte rekombinante FIX-Präparate ermöglichen laut Fachinformation eine deutliche Verlängerung der Applikationsintervalle. Dies wurde mittlerweile auch in mehreren Auswertungen von deutschen versorgungsnahen Daten bestätigt (5).
- Die Patientenrelevanz von längeren Applikationsintervallen (= seltenere Injektionen) wurde mittlerweile in mehreren wissenschaftlichen Erhebungen und Patientenbefragungen bestätigt (6-10).
- Der für die Prophylaxe laut aktueller Leitlinien empfohlene Talspiegel von 3-5% (11, 12) kann mit halbwertszeitverlängerten rekombinanten FIX-Präparaten besser und zuverlässiger erreicht und aufrecht erhalten werden. Dadurch wird ein langanhaltender und zuverlässigerer Blutungsschutz gewährleistet.
- Aufgrund dieser patientenrelevanten Vorteile werden in Deutschland derzeit schätzungsweise 75% der prophylaktisch behandelten Hämophilie B-Patienten mit einem halbwertszeitverlängerten rekombinanten FIX-Präparat behandelt. Plasmapräparate und (Standard-) rekombinante FIX-Präparate spielen bei der Behandlung der Hämophilie B, insbesondere bei zuvor unbehandelten Patienten, eine untergeordnete Rolle (13).

Aufgrund dieser Vorteile können nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse grundsätzlich nur halbwertszeitverlängerte rekombinante FIX-Präparate als zVT infrage kommen. Zu einer gleichlautenden Schlussfolgerung kamen bereits im Jahre 2018 auch die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V. (GTH) und die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) in einer gemeinsam veröffentlichten Stellungnahme anlässlich des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Nonacog beta pegol (14).

Neben Albutrepenonacog alfa sind die halbwertszeitverlängerten rekombinanten FIX-Präparate Eftrenonacog alfa und Nonacog beta pegol in Deutschland zugelassen. Von allen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln hat neben dem zbAM nur Eftrenonacog alfa einen Zusatznutzen durch den G-BA zuerkannt bekommen. Somit ist Eftrenonacog alfa gemäß Punkt 3 der Verfahrensordnung (VerfO) bevorzugt als zVT heranzuziehen. Zudem ist das Anwendungsgebiet des Arzneimittels Nonacog beta pegol im Gegensatz zu Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa in Europa auf Hämophilie B-Patienten von 12 Jahren und älter

eingeschränkt. Somit sind die Zielpopulationen von Albutrepenonacog alfa und Nonacog beta pegol nicht deckungsgleich.

Aus der Gruppe der halbwertszeitverlängerten rekombinanten FIX-Präparate kommt deshalb nur das Arzneimittel Eftrenonacog alfa als zVT in Betracht.

Nachfolgend wird die Benennung der zVT entsprechend der Kriterien 1 bis 4 der VerfO des G-BA (15) erläutert:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Derzeit sind in Deutschland eine Reihe unterschiedlicher Präparate für die Behandlung der Hämophilie B zugelassen. Diese lassen sich nach der Art ihrer Herstellung in Plasmapräparate und rekombinante FIX-Präparate unterteilen.

Bei den rekombinanten FIX-Präparaten hat sich die Differenzierung nach der Halbwertszeit etabliert. Die Halbwertszeit bezeichnet die Zeit, in der die Hälfte des zugeführten FIX im Körper abgebaut wird. FIX-Präparate mit einer verlängerten Halbwertszeit weisen einen langanhaltenden Blutungsschutz bei einer gleichzeitig niedrigeren zulassungskonformen Injektionsfrequenz und niedrigerem Verbrauch an FIX im Vergleich zu plasmatischen und rekombinanten Präparaten ohne verlängerte Halbwertszeit auf.

Aktuell zugelassene Arzneimittel in den drei Gruppen sind:

- Plasmapräparate: In Deutschland sind verschiedene Plasmapräparate als Fertigarzneimittel zur Behandlung der Hämophilie B zugelassen, u.a. Beriate, Fanhdi, Haemate P, Haemoctin, Immunate, Octanate, Voncento und Wilate.
- (Standard-) Rekombinante FIX-Präparate: Derzeit sind die folgenden (Standard-) rekombinanten FIX-Präparate in Deutschland zugelassen:
 - Nonacog alfa (Benefix[®])
 - Nonacog gamma (Rixubis[®])
- Rekombinante FIX-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit:
 - Eftrenonacog alfa (Alprolix[®])
 - Nonacog beta pegol (Refixia[®]) – die Zulassung ist in Europa eingeschränkt auf Hämophilie B-Patienten von 12 Jahren und älter

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Nicht zutreffend.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

Neben dem ursprünglichen Nutzenbewertungsverfahren zum zbAM Albutrepenonacog alfa selbst liegen gegenwärtig Beschlussfassungen aus zwei weiteren Nutzenbewertungsverfahren zu Arzneimitteln zur Behandlung der Hämophilie B vor:

- Bewertung des Wirkstoffs Eftrenonacog alfa (Beschlussfassung vom 15. Dezember 2016): **nicht quantifizierbarer** Zusatznutzen.
- Bewertung des Wirkstoffs Nonacog beta pegol (Beschlussfassung vom 19. April 2018): Zusatznutzen **nicht belegt**.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Das Ziel der Therapie entsprechend aktueller Leitlinien ist in erster Linie die Vorbeugung und Behandlung von Blutungen und deren Komplikationen sowie die Vermeidung von Folgeschäden (11, 12, 16, 17). Halbwertszeitverlängerte rekombinante FIX-Präparate weisen hierbei deutliche patientenrelevante Vorteile gegenüber Plasmapräparaten und (Standard-) rekombinanten Faktor IX-Präparaten bei der Behandlung der Hämophilie B auf.

Die Behandlung mit Plasmapräparaten und (Standard-) rekombinanten FIX-Präparaten geht mit einer regelmäßigen, mehrfach wöchentlichen venösen Applikation einher und stellt eine große Belastung für viele Patienten dar (6). Doch trotz regelmäßiger und adhärenter Prophylaxe kann es bei Hämophilie B-Patienten zu Blutungen kommen – sie benötigen dann höhere Faktorenspiegel im Blut. Niedrige Talspiegel von 1% sind für eine effektive Blutungsprophylaxe nicht ausreichend, so dass heutzutage Talspiegel von 3-5 % empfohlen und angestrebt werden (11, 12).

In den letzten Jahren wurden Faktorenkonzentrate entwickelt, bei denen durch verschiedene Technologien die Halbwertszeit verlängert werden konnte, sogenannte halbwertszeitverlängerte (Extended Half-Life, EHL-) Faktorenkonzentrate. Eine Halbwertszeitverlängerung ist Voraussetzung, um dem Patienten längere Applikationsintervalle bei gleichzeitig hohen Faktortalspiegel im Rahmen der Prophylaxe bei Hämophilie B zu ermöglichen. Der für die Prophylaxe empfohlene Talspiegel von 3-5% kann mit halbwertszeitverlängerten rekombinanten FIX-Präparaten besser und zuverlässiger erreicht und aufrechterhalten werden. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) sieht aufgrund der längeren Applikationsintervalle und der damit verbesserten Lebensqualität und Therapieadhärenz einen bedeutenden Nutzen („significant benefit“) bei Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa (18, 19).

Aufgrund dieser patientenrelevanten Vorteile werden in Deutschland derzeit schätzungsweise 75% der prophylaktisch behandelten Hämophilie B-Patienten mit einem

halbwegszeitverlängerten rekombinanten FIX-Präparat behandelt (13). Dies ist insbesondere bemerkenswert, da halbwegszeitverlängerte rekombinante FIX-Präparate in Europa erstmalig im Jahr 2016 zugelassen wurden. Aus den genannten Gründen kommen grundsätzlich nur halbwegszeitverlängerte rekombinante FIX-Präparate als zVT infrage. Zu einer gleichlautenden Schlussfolgerung kamen bereits im Jahre 2018 auch die GTH und die DGHO in einer gemeinsam veröffentlichten Stellungnahme anlässlich des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Nonacog beta pegol (14).

Neben Albutrepenonacog alfa sind die halbwegszeitverlängerten rekombinanten FIX-Präparate Eftrenonacog alfa und Nonacog beta pegol in Deutschland zugelassen. Von allen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln hat neben dem zbAM nur Eftrenonacog alfa einen Zusatznutzen durch den G-BA zuerkannt bekommen. Somit ist Eftrenonacog alfa gemäß Punkt 3 der Verfahrensordnung (VerfO) bevorzugt als zVT heranzuziehen (15). Zudem ist das Anwendungsgebiet des Arzneimittels Nonacog beta pegol im Gegensatz zu Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa in Europa eingeschränkt auf Hämophilie B Patienten von 12 Jahren und älter. Somit sind die Zielpopulationen vom zbAM und Nonacog beta pegol nicht deckungsgleich.

Somit kann zusammenfassend ausschließlich das halbwegszeitverlängerte rekombinante FIX-Präparat Eftrenonacog alfa als zVT herangezogen werden.

Zusammenfassung

Halbwegszeitverlängerte rekombinante FIX-Präparate weisen deutliche patientenrelevante Vorteile gegenüber Plasmapräparaten und (Standard-) rekombinanten FIX-Präparaten bei der Behandlung der Hämophilie B auf.

Eine Halbwegszeitverlängerung ist Voraussetzung, um dem Patienten längere Applikationsintervalle bei gleichzeitig hohen Faktortalspiegel im Rahmen der Prophylaxebehandlung bei Hämophilie B zu ermöglichen. Die Patientenrelevanz von längeren Applikationsintervallen (= seltener Injektionen) wurde in mehreren wissenschaftlichen Erhebungen und Patientenbefragungen bestätigt. Der laut Leitlinien für die Prophylaxe empfohlene Talspiegel von 3-5% kann mit halbwegszeitverlängerten rekombinanten FIX-Präparaten besser und zuverlässiger erreicht und aufrechterhalten werden. Aufgrund dieser patientenrelevanten Vorteile werden in Deutschland derzeit schätzungsweise 75% der prophylaktisch behandelten Hämophilie B-Patienten mit einem halbwegszeitverlängerten rekombinanten FIX-Präparat behandelt (13).

Von allen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln hat neben dem zbAM nur Eftrenonacog alfa einen Zusatznutzen durch den G-BA zuerkannt bekommen. Es ist zudem das einzige FIX-Präparat mit verlängerter Halbwegszeit, das gemäß Zulassung ein deckungsgleiches Anwendungsgebiet zum zbAM aufweist.

Somit kann zusammenfassend ausschließlich das Arzneimittel Eftrenonacog alfa (Alprolix®) als zVT herangezogen werden.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Information für Abschnitt 3.1 stammt aus der VerfO des G-BA, früheren Niederschriften und Beschlüssen des G-BA im Anwendungsgebiet sowie relevanten aktuellen Quellen bezüglich der Behandlungssituation von Hämophilie B.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 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. CSL Behring. Fachinformation IDELVION. Stand Februar. 2021. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 20.07.2021]
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Albutrepenonacog alfa. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2776/2016-12-01_AM-RL-XII_Albutrepenonacog_D-227_BAnz.pdf. [Zugriff am: 09.10.2020]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-003. Albutrepenonacog alfa zu Behandlung der Hämophilie B2014.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2015-B-068. Albutrepenonacog alfa zu Behandlung der Hämophilie B2015.
5. Oldenburg J, Holzhauser S, Wenning S, Olivieri M, Pfrepper C. Real-world experience on the use of rIX-FP in patients with haemophilia B: Interim results from a prospective, non-interventional, post-market surveillance study in Germany. *Hamostaseologie*. 2021;41(S 01):P07-14.
6. Hacker MR, Geraghty S, Manco-Johnson M. Barriers to compliance with prophylaxis therapy in haemophilia. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2001;7(4):392-6.
7. Naraine VS, Risebrough NA, Oh P, Blanchette VS, Lee S, Stain AM, et al. Health-related quality-of-life treatments for severe haemophilia: utility measurements using the Standard Gamble technique. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2002;8(2):112-20.

8. Furlan R, Krishnan S, Vietri J. Patient and parent preferences for characteristics of prophylactic treatment in hemophilia. *Patient preference and adherence*. 2015;9:1687-94.
9. Steen Carlsson K, Andersson E, Berntorp E. Preference-based valuation of treatment attributes in haemophilia A using web survey. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2017;23(6):894-903.
10. Tischer B, Marino R, Napolitano M. Patient preferences in the treatment of hemophilia A: impact of storage conditions on product choice. *Patient preference and adherence*. 2018;12:431.
11. Bundesärztekammer (BÄK). Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten - Gesamtnovelle 2020 in der vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats am 21.08.2020 beschlossenen Fassung. 2020. Verfügbar unter: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten_-_Gesamtnovelle_2020.pdf. [Zugriff am: 20.07.2021]
12. Peyvandi F, Berger K, Seitz R, Hilger A, Hecquet ML, Wierer M, et al. Kreuth V initiative: European consensus proposals for treatment of haemophilia using standard products, extended half-life coagulation factor concentrates and non-replacement therapies. *Haematologica*. 2020:2038–43.
13. CSL Behring. Datenerhebung basierend auf einer proprietären longitudinalen Patienten- und Volumen-Tracking-Plattform in Deutschland. Data on File. 2021.
14. Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Gemeinsame Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Nonacog beta pegol. 2018.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008. Zuletzt geändert durch den Beschluss vom 15. Juli 2021. Veröffentlicht im Bundesanzeiger BAAnz AT 27.08.2021 B6. In Kraft getreten am 28. August 2021. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2597/VerfO_2021-07-15_iK-2021-08-28.pdf. [Zugriff am: 07.09.2021]
16. Rayment R, Chalmers E, Forsyth K, Gooding R, Kelly AM, Shapiro S, et al. Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B. *British journal of haematology*. 2020.
17. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2020;26 Suppl 6:1-158.
18. European Medicines Agency (EMA). Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation - Alprolix (eftrenonacog alfa) for the treatment of haemophilia B. EMA/COMP/259512/2016. 2016. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/recommendation-maintenance-orphan-designation-time-marketing-authorisation-alprolix-eftrenonacog_en.pdf. [Zugriff am: 15.09.2021]
19. European Medicines Agency (EMA). Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation - Idelvion (albutrepenonacog alfa) for the treatment of haemophilia B. EMA/COMP/259510/2016. 2016. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/recommendation->

[maintenance-orphan-designation-time-marketing-authorisation-idelvion-albutrepenonacog_en.pdf](#). [Zugriff am: 15.09.2021]

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.

Hämophilie, auch „Bluterkrankheit“ genannt, ist eine angeborene Blutgerinnungsstörung, bei der ein Blutgerinnungsfaktor in unzureichender Menge oder gar nicht vorhanden ist. Bezüglich der beiden mit Abstand am häufigsten auftretenden Formen unterscheidet man, je nachdem welcher Blutgerinnungsfaktor betroffen ist, zwischen Hämophilie A (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, ICD-10: D66) und Hämophilie B (ICD-10: D67). Neben diesen beiden Formen gibt es noch eine Reihe weiterer sogenannter Koagulopathien (ICD-10: D68), welche ebenfalls auf einem ererbten oder erworbenen Mangel eines direkt oder indirekt an der Gerinnungskaskade beteiligten Faktors beruhen. Hämophilie A beruht auf einem Mangel an Blutgerinnungsfaktor VIII (FVIII), Hämophilie B auf einem Mangel an FIX (Christmas-Faktor).

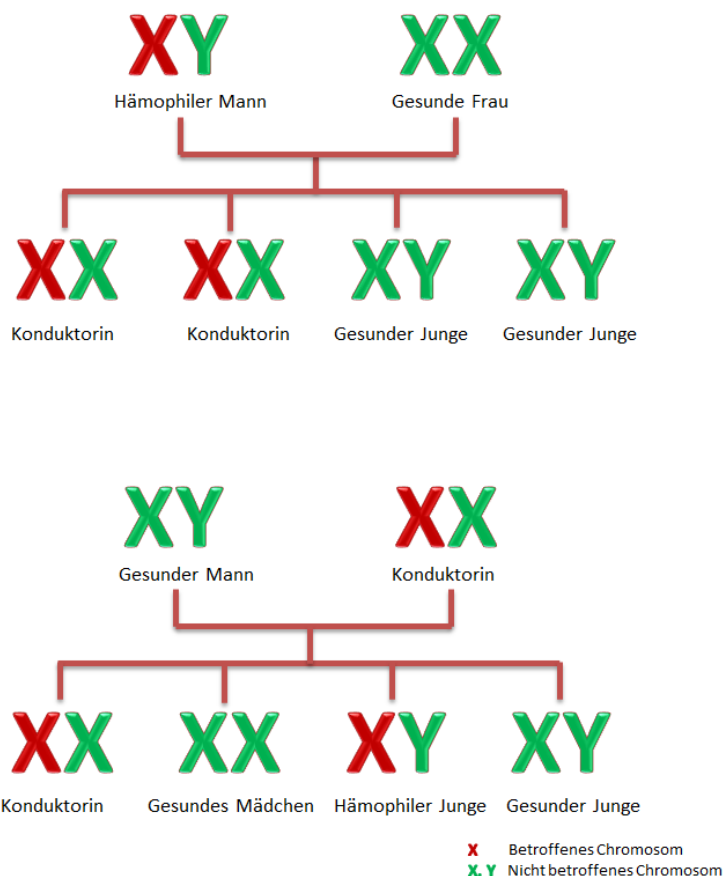
Beide Blutgerinnungsstörungen haben bei fehlender Kontrolle verlängerte Blutungszeiten zur Folge, die selbst bei kleineren Blutgefäßverletzungen zu schweren Blutungen mit höheren Blutverlusten führen können. Bei Hämophilie B-Patienten ist die Menge an funktionalem FIX im Blutplasma herabgesetzt, wodurch die Blutgerinnung verlangsamt wird und die Blutungsdauer verlängert ist. FIX wird im Ablauf der physiologischen Blutgerinnungskaskade aktiviert und trägt letztendlich zur Bildung eines Fibringerinnsels bei, welches verletzte Blutgefäßwände verschließt und somit die Blutung stillt (siehe Modul 2, Abschnitt 2.1.2 des vorliegenden Dossiers).

Genetische Ursachen und Vererbung der Hämophilie B

Hämophilie B wird durch eine Mutation im FIX-Gen verursacht. Die für FIX kodierende genetische Information befindet sich auf dem langen Arm des X-Chromosoms an Position Xq27. Verschiedene FIX-Mutationen können krankheitsauslösend sein, wobei die Art der Mutation auch einen Einfluss auf die Verlaufsform der Erkrankung hat. Generell wird zwischen Deletionen, Punktmutationen oder Insertionen unterschieden (1). Die Mehrheit der Mutationen bei Hämophilie B sind sinnverändernde Punktmutationen (Missense-Mutationen) (2), bei denen eine andere/„falsche“ Aminosäure während der Proteinbiosynthese eingebaut wird. Je nach Schwere der Mutation können noch größere oder geringere Mengen an im Blut zirkulierendem FIX gemessen werden, was (je nach festgestelltem Wert) wiederum den Schweregrad der Erkrankung charakterisiert.

Hämophilie B folgt einem rezessiven, X-chromosomalen Erbgang, weshalb die phänotypisch manifestierte Erkrankung fast ausschließlich bei Männern auftritt. Männer sind bezüglich aller Merkmale auf dem X-Chromosom hemizygot, d. h., dass jeweils nur eine Form eines Merkmals vorliegt. Da Frauen den Defekt durch das zweite, gesunde X-Chromosom ausgleichen können (heterozygote Merkmalsträger), sind sie in der Regel nicht phänotypisch erkrankt, sondern nur Überträgerinnen (sogenannte Konduktorinnen) der Hämophilie. Bei 10% der Konduktorinnen kann jedoch ebenfalls ein erhöhtes Blutungsrisiko festgestellt werden (3). Söhne von Konduktorinnen haben ein Risiko von 50% zu erkranken und ihre Töchter haben ein 50%iges Risiko eine Konduktorin zu sein. Töchter von erkrankten Vätern werden zu 100% selbst Konduktorinnen, während Söhne zu 100% gesund sind (siehe Abbildung 1). Theoretisch ist es auch möglich, dass einer Tochter zwei betroffene X-Chromosomen vererbt werden. In diesem unwahrscheinlichen Fall wäre der Vater erkrankt und die Mutter Konduktorin, wobei das Risiko der Tochter, von der Mutter das betroffene X-Chromosom zu erhalten, 50% beträgt.

Aktuelle Untersuchungen zur Geschlechterverteilung der Hämophilie B gemäß World Federation of Hemophilia (WFH) zeigen, dass 86% der Erkrankten männlich und 6% weiblich sind. Bei 4% der Erkrankten ist das Geschlecht nicht angegeben, die restlichen 4% werden von der WFH nicht spezifiziert (4).



Quelle: intern erstellte Abbildung

Abbildung 1: Hämophilie B-Vererbungsschema bei hämophilen Vätern und Konduktorinnen mit jeweils gesundem Partner

Neben der angeborenen und damit familiär weitergegebenen Form der Hämophilie B wird die Erkrankung in einem Drittel aller Fälle durch Spontanmutationen im FIX-Gen verursacht (2, 5). Die Auswirkungen der FIX-Mutationen sind jedoch dieselben, denn auch hier ist der Plasmaspiegel an funktionalem FIX herabgesetzt, die Blutgerinnungskaskade kann nicht physiologisch ablaufen und es kommt zu einer verlängerten Blutungsdauer. Neben der ererbten Hämophilie B und der durch eine Spontanmutation verursachten Erkrankung gibt es noch weitere erworbene Ursachen für eine Hämophilie B-Erkrankung. Hier sind insbesondere Leberfunktionsstörungen zu nennen. Da FIX in der Leber synthetisiert wird, kann bei Vorliegen einer Leberfunktionsstörung die FIX-Synthese beeinträchtigt werden und infolge dessen ein niedriger FIX-Plasmaspiegel entstehen (6).

Einteilung nach Schweregrad

Hämophilie B wird in die Schweregrade leicht, mittelschwer und schwer eingeteilt (4). Diese Einteilung erfolgt in Abhängigkeit von der Menge des vorhandenen FIX-Spiegels im Blutplasma, angegeben in Prozent vom Normwert (siehe Tabelle 3-1). Neben der Einteilung entsprechend der Restgerinnungsaktivität werden auch Schweregradeinteilungen verwendet, die sich an der klinischen Symptomatik der Patienten, etwa der Blutungshäufigkeit, orientieren (7). Da Patienten mit einer laborchemisch analysierten Restgerinnungsaktivität von <1% klinisch betrachtet auch einen leichten oder mittelschweren Phänotyp aufzeigen können, ist die Schweregradeinteilung anhand der klinischen Symptomatik in Einzelfällen präziser. So können beispielsweise auch Patienten mit einer Restgerinnungsaktivität von 1-5% eine hohe Blutungsneigung aufweisen; die Erkrankung wird dementsprechend anhand der klinischen Symptomatik als schwer kategorisiert (8).

Tabelle 3-1: Schweregrad der Hämophilie B-Erkrankung (nach (7))

Schweregrad	FIX-Spiegel	I.E./ml Vollblut	Blutungsverhalten
Schwer	<1%	<0,01	Ein bis zwei Blutungen pro Woche, regelmäßige Muskel- und Gelenkblutungen, häufige Spontanblutungen
Mittelschwer	1-5%	0,01-0,05	Etwa eine Blutung pro Monat, verlängerte Blutungsdauer nach schweren Verletzungen oder chirurgischen Eingriffen oder Zahnoperationen, selten Spontanblutungen
Leicht	5-<40%	0,05-0,40	Verlängerte Blutungsdauer nur nach Operationen oder schwerwiegenden Verletzungen; nur selten Blutungen, ggf. nie ein Blutungsproblem

Abkürzungen: I.E.: Internationale Einheit; ml: Milliliter

Die Art der Mutation im FIX-Gen hat einen großen Einfluss auf den Schweregrad der Erkrankung. So sind große und kleine Deletionen sowie Punktmutationen mit schwerwiegenden Konsequenzen (Nonsense-Mutationen) vorwiegend in Patienten mit

schwerer Hämophilie B zu finden, sinnverändernde Punktmutationen (Missense-Mutationen) dagegen häufiger in mittelschwer und leicht Erkrankten (9).

Diagnostik

Je nach Schweregrad der Erkrankung wird das abnormale Blutungsverhalten früh oder erst im höheren Lebensalter diagnostiziert. Neben der Eigenanamnese ist wie bei allen Erbkrankheiten vor allem die Familienanamnese von Bedeutung. Die Leitlinie der WFH empfiehlt nach Möglichkeit die genetische Abklärung der weiblichen Familienmitglieder in betroffenen Familien bezüglich des Konduktorinnen-Status, um diese ggf. umfassend genetisch beraten zu können (5). Neben der Familienanamnese bedient man sich labor diagnostischer Methoden wie Koagulometrie zur Bestimmung des Quick-Wertes, der Thromboplastinzeit oder der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT). Mit weiterführenden Untersuchungen wie beispielsweise einer Einzelfaktor-Messung kann die Diagnose bestätigt werden (5, 10).

Natürlicher Krankheitsverlauf

Hämophilie B ist nach gegenwärtigem Stand der Medizin eine angeborene Erkrankung, bei der die Blutgerinnung lebenslang mit unterschiedlich schweren Auswirkungen beeinträchtigt ist, durch vielfältige Therapieoptionen allerdings in der Regel wirksam behandelt werden kann. Die Ausprägung variiert individuell von Symptomfreiheit bis hin zu lebensgefährlichen Hirnblutungen und ist insbesondere abhängig vom Schweregrad der Erkrankung. Durch die gestörte Blutgerinnungskaskade kommen Blutungen nicht wie üblich durch ein Netz aus Fibringerinnseln und Thrombozyten zum Stillstand, sondern dauern an. Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung kommt es zu unterschiedlich häufigen Spontanblutungen. Neben Spontanblutungen sind traumatische Blutungen sowie Blutungen während operativer Eingriffe besonders problematisch. Man unterscheidet je nach Lokalisation der Blutung zwischen:

- Gelenkblutungen
- Muskelblutungen
- Harnwegsblutungen
- Blutungen im Mund- und Rachenraum
- Blutungen im Magen-Darm-Trakt
- Intrakranielle Blutungen (intracranial hemorrhage, ICH)

Neben nicht-kontrollierten Blutungen haben langfristig vor allem die bei der schweren Hämophilie B spontan auftretenden Einblutungen in die Gelenke negative medizinische Folgen. Jede einzelne Gelenkeinblutung sollte daher vermieden werden. Gelenkeinblutungen sind schmerzhaft und führen auf lange Sicht zu hämophilen Gelenkarthropathien (11, 12). Arthropathien bringen chronische Schmerzen und Behinderungen des natürlichen Bewegungsablaufes mit sich. Deformationen der Gelenke können z. B. zu unterschiedlich langen Extremitäten und einem damit verbundenen Mobilitätsverlust führen. Häufig sind große Gelenke wie Knie-, Ellbogen- und Sprunggelenk von Arthropathien betroffen. Daneben können kleinere Blutungen in anderen Gelenken, Muskeln oder dem Harnwegsapparat nicht weniger

problematisch und mitunter auch lebensgefährdend sein (13). Während bei größeren Blutungen der Blutverlust selbst zum Tod führen kann, können kleinere Blutungen im Mund- und Rachenraum beispielsweise nach Zahnarztbehandlungen zu einer Erstickungsgefahr führen und damit ebenfalls lebensbedrohlich werden. Neben den hier genannten Blutungen sind vor allem ICH problematisch. Diese treten in Hämophilie-Patienten gehäuft auf. Die Evidenzlage zeigt, dass das Risiko einer ICH bei Hämophilie-Patienten 10-fach erhöht ist (14). Es wird geschätzt, dass etwa 3-12% der Patienten mit Hämophilie in ihrem Leben mindestens eine Hirnblutung erfahren werden (15). ICH geht mit einer Reihe von Symptomen wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Schläfrigkeit und erhöhtem Blutdruck einher (16). Zudem kann es zu neurologischen Symptomen kommen. So wurde gezeigt, dass ICH in Hämophilie-Patienten mit einer verminderten motorischen und visuomotorischen Leistungsfähigkeit und Lebensqualität einhergeht (17). Auch die allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit, insbesondere Gedächtnisleistung und Redefluss, wird durch ICH negativ beeinflusst (18). Neben der erwähnten gesteigerten Morbiditätsrate gehen ICH mit einer deutlich größeren Mortalitätsrate einher (19).

Neben den hier genannten medizinischen Folgen haben Blutungen auch negative Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten. Jede einzelne Blutung kann unmittelbar die Lebensqualität der Patienten verschlechtern (20).

Schwere Hämophilie B wird in der Regel in den ersten Lebensjahren diagnostiziert. Häufig hängt dies mit der gesteigerten körperlichen Aktivität der Kinder in diesem Alter zusammen, durch die es eher zu Verletzungen kommt, die dann letztendlich zur Entdeckung der verlängerten Blutungsdauer führen (5). Ähnlich wie bei Hämophilie A sind bei Hämophilie B die Patienten bei der ersten Blutung bzw. Substitutionstherapie jünger als ein Jahr, bei der ersten Gelenkblutung knapp über ein Jahr alt (21). Bei mittelschwerer Hämophilie B manifestiert sich die Krankheit oft erst nach fünf Jahren, bei leichter Hämophilie B oft noch später und meist erst nach schweren Verletzungen oder Operationen (2).

Da es sich bei Hämophilie B um eine Erbkrankheit handelt, gibt es keine spezifische Altersverteilung bei den Patienten. Die meisten Hämophilie B-Patienten befinden sich in einem mittleren Lebensalter (4). Die Krankheit wird je nach Schweregrad in den ersten Lebensjahren entdeckt. Je schwerer die Ausprägung, desto früher wird sie typischerweise erkannt.

Je nach Schweregrad der Hämophilie kommt es früher oder später zu lebensbedrohlichen Folgen von Blutungen. Ohne Behandlung ist die Lebenserwartung stark reduziert. Bevor die ersten Behandlungsmöglichkeiten verfügbar waren, starben Patienten oft bereits vor dem 20. Lebensjahr durch nicht kontrollierbare Blutungen. Die Mehrheit aller Hämophilie B-Patienten erlebte das 10. Lebensjahr nicht (22, 23). Mittels einer Behandlung kann die Lebenserwartung von Hämophilie-Patienten deutlich gesteigert werden. Die Lebenserwartung aller männlichen Hämophilie A- und Hämophilie B-Patienten im Vereinigten Königreich Großbritannien und Nordirland war noch zwischen 1977 und 1998 drei bis fünfzehn Jahre kürzer, verglichen mit der männlichen Gesamtbevölkerung (24). In diesem Zeitraum war die Todesursache der Hämophilie-Patienten vornehmlich die Folge einer Infektion mit viralen Erregern, hauptsächlich durch humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-1-

Infektionen. In einer neueren Studie, die zwischen 1990 und 2007 stattfand, war die Lebenserwartung erkrankter Männer in Italien bereits deutlich höher, eine Entwicklung, die v. a. durch die Verbesserung der Herstellungsprozesse der Blutgerinnungsfaktorkonzentrate inklusive Virusinaktivierung beeinflusst wurde (25). Auch heute ist die Lebenserwartung der Patienten stark abhängig von der Verfügbarkeit adäquater Therapien und von den Ressourcen im Gesundheitssystem der Heimatländer der Patienten. Nach Aussage der europäischen Hämophilie-Patientenorganisation (European Haemophilia Consortium) ermöglicht eine konsequente Therapie den Patienten die Aussicht auf eine verbesserte Lebensqualität und eine verlängerte Lebenserwartung im Unterschied zu einem Leben ohne Behandlung. Die Wirksamkeit der Behandlung hängt unter anderem von der verabreichten Menge an Blutgerinnungsfaktoren ab. Es wird empfohlen, dass in jedem Land eine Mindestmenge von drei Internationalen Einheiten (I.E.) pro Einwohner verfügbar sein sollte. In Ländern wie Deutschland oder Schweden stehen mehr als sieben I.E. pro Einwohner zur Verfügung (26). Mit einer adäquaten Therapie werden schwerwiegende Blutungen (wie z. B. ICH) vermieden, da diese sich negativ auf die Lebenserwartung auswirken (27). Bevor in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts die Substitutionstherapie mit Blutgerinnungsfaktorkonzentraten eingeführt wurde, starben Hämophilie-Patienten vor allem an inneren Blutungen, an Operationen wie Zahnextraktionen oder Beschneidungen, aber auch an trivialen Verletzungen wie Platzwunden oder an Nasenbluten (28). Durch mehr oder weniger ausgeprägte Gefäßverletzungen kommt es zu langanhaltenden Blutungen, die damals ohne Substitutionstherapie nicht gestillt werden konnten und so zu einem hohen Blutverlust mit Todesfolge führten. Heutzutage treten vermehrt Komorbiditäten, wie Lebererkrankungen, Leberzellkarzinome und andere Malignome, als Todesursache in den Vordergrund (27). Jedoch zählen spontane oder traumatische Blutungen nach wie vor zu den Todesursachen durch die Hämophilie. Hier sind insbesondere die ICH zu nennen. In einer Studie, die zwischen 1977 und 1998 durchgeführt wurde, waren 38% aller Todesfälle bei schwerer Ausprägung von Hämophilie auf ICH zurückzuführen (24).

Therapie und therapeutische Risiken

Die Therapie für Hämophilie-Patienten muss lebenslang erfolgen und hat in erster Linie die Vorbeugung vor Blutungen und die erfolgreiche, schnellstmögliche Stillung von Blutungen sowie die Reduzierung aller damit verbundenen Komplikationen und deren Folgeschäden zum Ziel, um die Integration in ein normales soziales Leben zu ermöglichen. Die Behandlung erfolgt durch die Substitution der fehlenden Blutgerinnungsfaktoren mit Blutgerinnungsfaktorkonzentraten.

Bei der Behandlung von Hämophilie B-Patienten unterscheidet man zwischen Bedarfsbehandlung und Prophylaxe. Prophylaktische Behandlungen reichen von mehrmals wöchentlich, wie beispielsweise bei der Therapie mit Nonacog alfa, bis hin zu Therapien wie Albutreponacog alfa, mit denen für geeignete erwachsene Patienten Behandlungsintervalle von bis zu drei Wochen möglich sind. Albutreponacog alfa ermöglicht eine reduzierte Injektionsfrequenz unter Erreichung erhöhter Talspiegel für die prophylaktische Behandlung. Bei der Bedarfsbehandlung werden akut auftretende Blutungen behandelt und gestillt; im Gegensatz zur Prophylaxe erfolgt hier keine regelmäßige Applikation, sondern es wird nur im Blutungsfall oder bei Bedarf vor Operationen behandelt. Allerdings bedeutet dies, dass der

FIX-Plasmaspiegel bei Patienten mit schwerer Hämophilie B, die nur im Bedarfsfall Faktorkonzentrat erhalten, regelhaft unter 1% liegt und es häufiger zu spontanen Blutungen kommen kann. Besonderer Bedarf besteht vor Operationen und Eingriffen, wie z. B. auch bei Zahnbehandlungen. Sind diese geplant, so kann der FIX-Plasmaspiegel vorsorglich nach Bedarf angepasst werden. Neben einer ausreichenden Menge an vorhandenem FIX-Präparat während der Operation muss auch die postoperative Wundheilung gewährleistet sein.

Bei der Prophylaxe werden regelmäßig Blutgerinnungsfaktorkonzentrate intravenös injiziert, welche den FIX-Plasmaspiegel so stark anheben sollen, dass gewisse Talspiegel nicht unterschritten werden, um spontanen Blutungen vorzubeugen. Die Behandlungsfrequenz ist dabei u. a. von dem verwendeten Blutgerinnungsfaktorkonzentrat und dessen Verweildauer im Blut abhängig. Durch die Aufrechterhaltung des FIX-Plasmaspiegels auf einer Höhe oberhalb der empfohlenen Talspiegel (>3-5% (5)) sollen spontane Blutungen vermieden werden. Ein weiteres Ziel der Prophylaxe ist es, den aus spontanen, traumatischen oder operativ bedingten Blutungen entstehenden Folgeschäden vorzubeugen. Die Leitlinien der WFH empfehlen die prophylaktische Therapie zur Vorbeugung von Blutungen sowie Gelenkschädigungen und zum Erhalt der normalen Muskel-Skelett-Funktion (5). Patienten mit mittelschwerer und schwerer Hämophilie B, welche in klinischen Studien regelmäßige prophylaktische Injektionen mit Blutgerinnungsfaktorkonzentraten erhielten, konnten ihre jährliche Rate der beobachteten Blutungen gegenüber Patienten mit Bedarfsbehandlung signifikant reduzieren und erfuhren zudem eine Verbesserung ihrer Lebensqualität (29, 30). Eine frühe prophylaktische Behandlung kann vor allem bei schwer erkrankten Hämophilie B-Patienten, welche vermehrt unter den Folgeerscheinungen der Erkrankung leiden, das Auftreten von Gelenkblutungen verringern oder sogar verhindern. Zudem werden auftretende Blutungen effektiver gestillt (31). Durch die Prophylaxe wird die Anzahl an Gelenkblutungen und somit das Risiko von Arthropathien und gelenksbedingten Behinderungen verringert (32-35).

Im Zuge der Substitutionstherapie treten oft gerade bei der prophylaktischen Therapie Venenzugangsprobleme auf. Häufig sind Kinder hiervon betroffen. Dies kann bei Patienten mit schlechten Venenverhältnissen die Anlage eines venösen Portsystems oder anderer zentraler Venenkatheter (ZVK) erforderlich machen. Portsysteme und Venenkatheter wiederum bergen jedoch gewisse Risiken. In diesem Zusammenhang sind hauptsächlich Infektionen und Thrombosen zu nennen, welche in der Regel die Entfernung des Portsystems/ZVK erforderlich machen. So führen Portsysteme bei hämophilen Kindern im Mittel zu 0,61 Infektionen pro Portsystem und in 15% der Fälle zu Thrombosen (36).

Hemmkörperbildung

Eine mögliche Problematik in der Therapie der Hämophilie B-Patienten ist das Auftreten von Hemmkörpern (Inhibitoren). Unter Hemmkörperbildung versteht man die unerwünschte Reaktion des Körpers, Antikörper gegen den substituierten Blutgerinnungsfaktor zu bilden und diesen dadurch zu hemmen bzw. zu inaktivieren. Hierdurch wird die Blutstillung wesentlich erschwert und besondere Behandlungsstrategien werden erforderlich (37).

Hemmkörper sind neutralisierende Antikörper, also hochaffine, polyklonale Immunglobuline. Etwa 1-5% aller Hämophilie B-Erkrankten bilden Hemmkörper (4, 10). Simultan dazu können schwere allergische Reaktionen auftreten (38). Hohe Antikörper-Titer stehen im Zusammenhang mit diesen allergischen bzw. anaphylaktischen Reaktionen. Allgemein werden Hemmkörper-Titer in Bethesda Einheiten (BE) gemessen:

≥ 5 BE = hoher Titer, sog. High-Responder

< 5 BE = niedriger Titer, sog. Low-Responder (39)

Auch bei der Hemmkörperbildung ist ein wichtiger Zusammenhang zum Schweregrad der Erkrankung gegeben, da vorwiegend Erkrankte mit einer schweren Hämophilie B unter der Bildung von Hemmkörpern gegen FIX-Präparate leiden. So sind 5-10% aller Erkrankten mit einer schweren Hämophilie B von der Hemmkörperbildung betroffen (40, 41). Aber auch andere Einflüsse wie genetische Risikofaktoren, Familienhistorie, Ethnie und Umwelt beeinflussen das Auftreten von Hemmkörpern (42).

Die Therapie der Patienten mit Hemmkörperbildung muss speziell angepasst werden; hierbei wird u. a. der BE-Titer betrachtet. In der Regel besteht bei Patienten mit einem geringen Titer (< 5 BE) die Möglichkeit, durch eine vorübergehende Dosiserhöhung des Blutgerinnungsfaktorkonzentrates den Schutz vor Blutungen aufrecht zu erhalten. Bei Patienten mit einem hohen Titer (> 5 BE) kann aktiviertes Prothrombinkomplexkonzentrat als Bypass-Therapeutikum zum Einsatz kommen, um akute Blutungen erfolgreich zu stillen. Auch Blutgerinnungsfaktorkonzentrate, die den rekombinanten Faktor VIIa (aktivierte Form) enthalten, werden angewendet. Ein weiterer Therapieansatz hat die Induktion einer Immuntoleranz zum Ziel, welche den Hemmkörper eliminieren soll. Dies soll durch eine hochdosierte Langzeittherapie mit Blutgerinnungsfaktorkonzentrat erreicht werden. Zusätzlich zur erschwerten therapeutischen Situation durch die Entwicklung von Hemmkörpern zeigen die betroffenen Patienten häufiger blutungsbedingte Komplikationen des Bewegungsapparates und nicht kontrollierte Blutungen. Zudem hat die Entwicklung von Hemmkörpern einen negativen Effekt auf die Lebensqualität der Patienten (43) und geht mit einer gesteigerten Mortalitätsrate einher (44).

Überempfindlichkeit gegen Blutgerinnungsfaktorkonzentrate

Neben der Entwicklung von Hemmkörpern kann es auch zur Bildung von Antikörpern gegen Zellproteine der während des Herstellungsprozesses verwendeten Zelllinien kommen. So empfiehlt die EMA die Untersuchung der Immunogenität der Blutgerinnungsfaktorkonzentrate für Hämophilie vor und nach der Marktzulassung, und bezieht sich bei FIX auf die geltenden Empfehlungen für FVIII bei Hämophilie A (45).

Zielpopulation

Die Zielpopulation für Albutrepenonacog alfa beinhaltet alle Hämophilie B-Patienten, bei denen eine Substitutionstherapie mit FIX angezeigt ist, unabhängig vom Alter der Patienten und der Schwere der Erkrankung. Diese Zielpopulation wird im vorliegenden Dossier als substituierungspflichtige Patienten bezeichnet.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.

Hämophilie B ist eine unheilbare Erkrankung, die einer lebenslangen Therapie mit FIX bedarf. Das Ziel der Therapie entsprechend aktueller Leitlinien ist für die an Hämophilie B erkrankten Patienten in erster Linie die Vorbeugung und Behandlung von Blutungen und deren Komplikationen sowie die Vermeidung von Folgeschäden (5, 10, 34, 46). Neben physiologischen Faktoren, wie z. B. dem Erhalt einer normalen Gelenkfunktion, sollen auch sozio-psychologische Faktoren wie die gewohnte Lebensqualität und ein normales soziales Leben berücksichtigt werden (5, 10).

Die Therapie erfolgt durch die intravenöse Gabe des FIX. Dies erfolgt entweder durch den Arzt im medizinischen Umfeld oder durch den Patienten oder Angehörige im häuslichen Umfeld in der Heimselbstbehandlung. Diese intravenösen Injektionen sind zeitaufwendig und stellen eine große Belastung für den Patienten dar (47). Für Hämophiliepatienten und Eltern von Kindern mit Hämophilie steht bei der Therapie daher insbesondere die Verringerung der Behandlungslast durch weniger häufige Infektionen im Vordergrund. Der Wunsch nach einer Reduktion der Anwendungshäufigkeit ist bei den Patienten zum Teil so stark ausgeprägt, dass diese geringfügig häufigere Blutungen bei gleichzeitig reduzierter Applikationsfrequenz in Kauf nehmen würden (48). Die hohe Patientenrelevanz einer möglichst geringen Anzahl an Injektionen konnte in verschiedenen empirischen Patientenpräferenzhebungen aufgezeigt werden (49-51). Hierbei wurde die Anzahl der zur effektiven Prophylaxe benötigten Injektionen zum Teil als wichtigstes Kriterium für die Therapieentscheidung identifiziert.

Vor 2016 bildeten plasmatische und (Standard-) rekombinante FIX-Präparate den Therapiestandard für die Behandlung der Hämophilie B in Deutschland. Diese Präparate weisen jedoch einige Limitationen auf, die genannten Therapieziele zu erreichen und dabei gleichzeitig dem Bedarf der Patienten und deren Eltern hinsichtlich der Anwendung gerecht zu werden.

Zum einen werden plasmatische und (Standard-) rekombinante FIX-Präparate in der Regel mehrmals pro Woche intravenös injiziert, was durch eine hohe Applikationsfrequenz eine Behandlungsbelastung für die Patienten bzw. deren Eltern darstellt. Diese Therapielast kann zu einer verzögerten Initiierung einer Dauerbehandlung (Blutungsprophylaxe) oder einer Nichteinhaltung des vorgeschriebenen Behandlungsschemas führen (52, 53). Dadurch steigt das Risiko, dass verstärkt Blutungen auftreten und ein nachhaltiger Therapieerfolg ist gefährdet.

Darüber hinaus weisen diese herkömmlichen Präparate nur sehr kurze Halbwertszeiten von 15-24 Stunden auf (54). Trotz der vergleichsweise hohen Anzahl an Injektionen können bei Patienten mit schwerer Hämophilie oft nur FIX-Talspiegel im Plasma von 1-2% erreicht

werden (34). Gemäß aktueller Leitlinien und konsensbasierter Empfehlungen soll ein Mindesttalspiegel an FIX von 3-5% angestrebt werden, um Blutungen zu vermeiden und langfristig die Gelenkfunktion zu erhalten (10, 34). Ein hoher Talspiegel an FIX im Blut und eine hohe Bioverfügbarkeit, gemessen als Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (Area under the Curve; AUC), ist allgemein mit einem verbesserten Blutungsschutz und somit mit einer Vermeidung bzw. Reduktion von Arthropathien assoziiert (55).

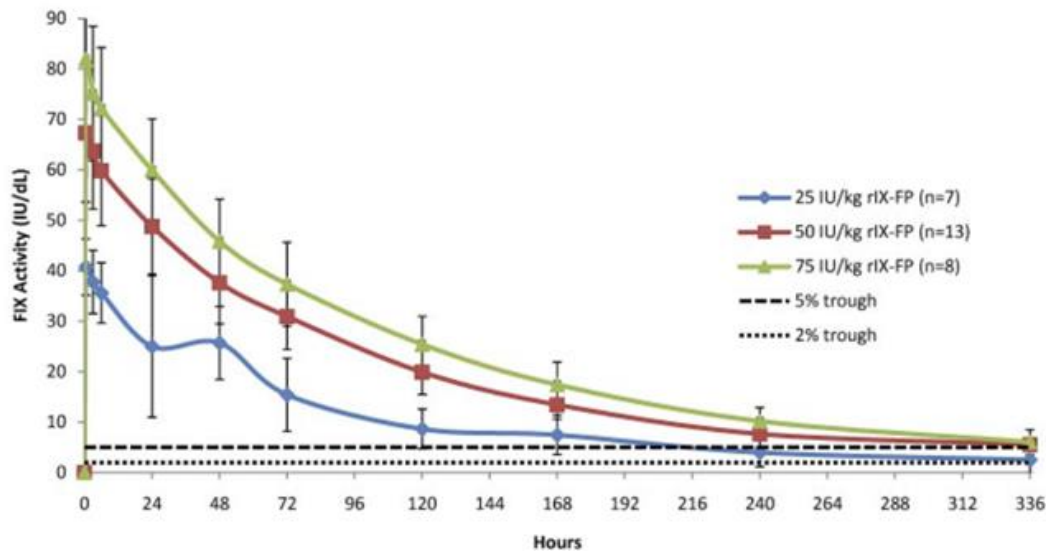
Mit der Einführung von halbwertszeitverlängerten rekombinanten FIX-Präparaten wurde ein wichtiger Schritt zur Deckung des Bedarfs an Therapieoptionen mit reduzierter Applikationsfrequenz gegangen: So konnte die Anzahl der zur Prophylaxe notwendigen Injektionen auf eine Injektion alle ein bis zwei Wochen reduziert werden – bei der Behandlung mit Albutrepenonacog alfa ist für Erwachsene sogar eine Verlängerung des Intervalls auf bis zu 21 Tage möglich (56). Weniger häufige Injektionen können die Akzeptanz der Prophylaxebehandlung und die Einhaltung des verordneten Behandlungsschemas (Adhärenz) erhöhen (57-60). Diese Verbesserung der Therapietreue hat direkten Einfluss auf den Erfolg der Behandlung. Durch die dadurch erreichten höheren Talspiegel zwischen den Dosen wird die Blutungskontrolle deutlich verbessert (61). Daher haben Therapien mit halbwertszeitverlängerten FIX-Präparaten das Potenzial, die Lebensqualität der Patienten zu erhöhen, was auch in klinischen Studien belegt werden konnte (62, 63). Darüber hinaus wurde in einer kanadischen Erhebung die Verbesserung der Lebensqualität als der häufigste Grund für den Wechsel zu einem halbwertszeitverlängerten Präparat angegeben (64). Gerade Patienten mit schwerer Hämophilie bevorzugen eine auf eine wöchentliche Gabe reduzierte Verabreichung der Gerinnungsfaktoren (48, 65).

Neben der reduzierten Anwendungshäufigkeit bieten halbwertszeitverlängerte rekombinante FIX-Präparate weitere Vorteile: In einer Auswertung von deutschen versorgungsnahen Daten mit 24 Hämophiliezentren und 81 Patienten war die Anwendung von Albutrepenonacog alfa im Vergleich zu früheren Therapien mit (Standard-) rekombinanten FIX-Präparaten mit einer deutlichen Verringerung sowohl der Blutungsraten als auch des Verbrauchs an Substitutionsfaktor verbunden (66).

Diese Vorteile der halbwertszeitverlängerten FIX-Präparate vereint Albutrepenonacog alfa als langwirksames, rekombinantes FIX-Konzentrat mit einer sehr guten Wirksamkeit bei gleichzeitig guter Verträglichkeit. Die Verlängerung der Halbwertszeit durch die genetische Fusion mit Albumin führt zu einem gut verträglichen Molekül mit niedrig immunogenem Potenzial (67). Nachdem Albumin das häufigste Protein im Blut ist, wird eine Immunreaktion gegen das verabreichte Albumin als unwahrscheinlich angesehen (68). Mehrere Jahre Erfahrung mit dem Einsatz in der klinischen Praxis können diese Annahme mittlerweile sehr gut bestätigen.

Albutrepenonacog alfa deckt den therapeutischen Bedarf hinsichtlich einer reduzierten Behandlungsfrequenz und einem sehr zuverlässigen Blutungsschutz. Während die verfügbaren Blutgerinnungspräparate mit herkömmlichem FIX bereits nach zwei Tagen nur noch 5% Faktoraktivität gewährleisten, ist der FIX-Plasmaspiegel bei Albutrepenonacog alfa bei einmaliger Gabe selbst nach 14 Tagen noch bei 5% Faktoraktivität (69). Sogar bei einer

Dosierung unterhalb der empfohlenen prophylaktischen Minimaldosis von 35 I.E./kg laut Fachinformation (56) liegt die FIX-Aktivität im Plasma von Albutrepenonacog alfa nach 14 Tagen noch bei über 2% (siehe Abbildung 2).



Quelle: modifiziert nach (70)

Abbildung 2: FIX-Aktivität im Plasma von Albutrepenonacog alfa

Abkürzungen: FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; IU: Internationale Einheit; rIX-FP: Rekombinantes Fusionsprotein aus Blutgerinnungsfaktor IX und Albumin

Durch die verlängerte Halbwertszeit von 102 Stunden zählt Albutrepenonacog alfa zu den langwirksamen FIX-Präparaten und ermöglicht Applikationsfrequenzen – bei gut eingestelltem Therapieschema – von bis zu 21 Tagen bei erwachsenen Patienten (56, 71, 72). Daraus ergibt sich eine Verringerung der Anzahl notwendiger intravenöser Behandlungen um mindestens 50% und um bis zu 90% im Vergleich zu Präparaten auf Basis des herkömmlichen FIX (rekombinant oder plasmatisch), welche zwei- bis dreimal pro Woche angewendet werden müssen. Trotz der reduzierten Applikationsfrequenz wird durch die prophylaktische Langzeittherapie ein sehr guter Schutz vor Blutungen erzielt (70, 73). In einem indirekten Vergleich von klinischen Phase-3-Studien erreichte die Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa eine bessere Blutungskontrolle als rekombinante FIX-Präparate und rekombinanten FIX-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit (74).

In der bereits erwähnten Auswertung deutscher versorgungsnahen Daten konnte die durchschnittliche jährliche Blutungsrate bei einem Therapiewechsel auf Albutrepenonacog alfa im Vergleich zur Vortherapie um 88% (von 2,6 auf 0,3) reduziert werden (66). Gleichzeitig wurde der Anteil an blutungsfreien Patienten um mehr als das Dreifache (von 24% auf 81%) erhöht. Die durchschnittliche wöchentliche Einnahme von FIX war mit Albutrepenonacog alfa im Vergleich zu früheren (Standard-) rekombinanten FIX-Präparaten um ca. 46% niedriger (44 IE/kg/Woche bzw. 82 IE/kg/Woche). Bei Prophylaxepatienten, die von Nonacog alfa auf Albutrepenonacog alfa umgestellt wurden, verringerte sich der Ersatzfaktorverbrauch um 50%

von 85,5 μ I.E./kg/Woche auf 42,5 μ I.E./kg/Woche. Ähnliche Ergebnisse wurden gefunden, wenn die Analysen auf Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren beschränkt wurden.

Der niedrige Verbrauch an FIX und die sehr gute Blutungsprophylaxe konnten zudem in der Interimsanalyse einer noch laufenden Beobachtungsstudie (N=63) mit 22 Zentren in Deutschland bestätigt werden (75, 76). Der durchschnittliche Verbrauch an Albutrepenonacog alfa zur Prophylaxe war bei Erwachsenen am niedrigsten (32,3 IE/kg/Woche), gefolgt von Jugendlichen (38 IE/kg/Woche) und dann Kindern (43 IE/kg/Woche). Diese Werte liegen im unteren Bereich der empfohlenen Anfangsdosierung für Albutrepenonacog alfa von 35–50 IE/kg/Woche. Die Studienärzte bewerteten die Wirksamkeit der Behandlung in 87,3% der Fälle als gut oder ausgezeichnet; dabei fehlten Daten für 11,1% der Patienten. Die durchschnittliche annualisierte Gesamtblutungsrate (ABR) war bei Kindern (2,4) höher als bei Jugendlichen (1,1) und Erwachsenen (1,1); die mediane annualisierte Spontanblutungsrate betrug bei Kindern und Erwachsenen jeweils 0.

Durch den niedrigeren Verbrauch an FIX-Konzentraten, den verbesserten Blutungsschutz und aufgrund der damit verbundenen Reduktion von kostenintensiven blutungsbedingten Behandlungen (77) und der daraus abgeleiteten Verringerung von langfristigen und irreversiblen Gelenkschäden (Arthropathien) können durch die Anwendung von Albutrepenonacog alfa Kostenvorteile für das Gesundheitssystem entstehen (66, 78). So konnte in sozioökonomischen Untersuchungen aus Italien, Schweden und USA gezeigt werden, dass aufgrund der reduzierten Verabreichungsfrequenz die Kosten für die Behandlung mit halbwertszeitverlängerten Präparaten nicht ansteigen (79-81).

In der Gesamtschau lässt sich zusammenfassen, dass Idelvion den derzeitigen Bedarf an Präparaten mit reduzierter Anwendungshäufigkeit bei gleichzeitig sehr hohen Blutungsschutz und verbesserter Blutungskontrolle zur Behandlung von Hämophiliepatienten in hohem Maße erfüllt.

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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Hämophilie B ist eine seltene Erkrankung. Wie in Abschnitt 3.2.1 erläutert, sind aufgrund der X-chromosomalen Vererbung vorwiegend Männer von Hämophilie B betroffen. Der Anteil an

Frauen mit Hämophilie B wird in der Untersuchung der WFH mit 6% angegeben und ist damit grundsätzlich sehr gering einzuschätzen (4). Hinzu kommt, dass die Erkrankung bei Frauen meist weniger stark ausgeprägt ist, und daher in der Regel keine FIX-Substitution erforderlich ist (82). Die im Folgenden angegebenen Zahlen und Daten beziehen sich daher fast ausschließlich auf die männliche Bevölkerung. Da es sich bei Hämophilie B um eine Erbkrankheit handelt, gibt es keine spezifische Altersverteilung, die hier berücksichtigt werden müsste.

Prävalenz

In Deutschland werden Patientendaten zu Hämophilie B sowie anderen Blutgerinnungsstörungen wie Hämophilie A und dem von-Willebrand-Syndrom im Deutschen Hämophileregister (DHR) gesammelt. Es dient der Sammlung therapierelevanter und pseudonymisierter Daten für wissenschaftliche Zwecke. Das DHR ist ein Kooperationsprojekt des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI), der GTH und den beiden Patientenorganisationen Deutsche Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten e. V. und Interessengemeinschaft Hämophiler e. V. (83, 84). Das DHR ist eine am PEI angesiedelte Online-Datenbank, in die Einrichtungen wie Kliniken, Praxen und Hämophilie-Zentren, die dauerhaft Hämophilie-Patienten betreuen, seit dem Jahr 2009 Patientendaten über das Internet einpflegen (84). Die Meldung der substituionspflichtigen Personen sowie „die Zahlen zum Verbrauch und Verfall an Blutgerinnungsfaktoren“ nach § 21 Transfusionsgesetz werden automatisch vom DHR zusammengestellt und an das PEI übermittelt.

Die im DHR (<https://www.pei.de/DE/regulation/melden/dhr/dhr-node.html>) gemeldeten substituionspflichtigen Hämophilie B-Fälle schwanken zwischen 707 im Jahr 2013 und 785 im Jahr 2018 (ohne Berücksichtigung der Meldungen aus dem Jahr 2019, da diese als unvollständig angesehen werden und aktuellere Daten nicht öffentlich verfügbar sind). Eine Übersicht der im DHR gemeldeten Patienten nach Alter, Schweregrad und Hemmkörperentwicklung ist in Tabelle 3-2 dargestellt. Die gemeldeten Hämophilie B-Fälle werden nicht nach Geschlechtern getrennt berichtet. Die Angaben des DHR sind eine wesentliche Grundlage für die Bestimmung der substituionspflichtigen Patienten in Deutschland, die eine Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung erhalten haben.

Tabelle 3-2: Im DHR gemeldete Hämophilie B-Patienten in den Jahren 2013 bis 2019

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Kinder und Jugendliche ^a							
Restaktivität >15% ^b	-	15	17	26	14	9	15
mit leichter Hämophilie B (>5% und ≤15% Restaktivität)	47	31	39	41	35	48	47
mit mittelschwerer Hämophilie B (>1% und ≤5% Restaktivität)	51	46	49	47	42	52	39
mit schwerer Hämophilie B (≤1% Restaktivität)	102	100	97	89	98	100	95
mit Hemmkörpern	6	6	27	16	11	5	2
Gesamt	206	198	229	219	200	214	198
Erwachsene							
Restaktivität >15% ^b	-	45	53	57	57	57	37
mit leichter Hämophilie B (>5% und ≤15% Restaktivität)	135	109	101	86	91	100	104
mit mittelschwerer Hämophilie B (>1% und ≤5% Restaktivität)	115	105	93	89	104	114	96
mit schwerer Hämophilie B (≤1% Restaktivität)	246	247	235	268	295	295	257
mit Hemmkörpern	5	5	3	15	6	5	1
Gesamt	501	511	485	514	553	571	495
Kinder/Jugendliche und Erwachsene							
Alle	707	709	714	733	753	785	693
^a im Alter unter 18 Jahren ^b Die Angaben des DHR bis 2014 hatten diese Kategorie nicht differenziert angegeben. Stand: 01.07.2020. Angaben zu den gemeldeten Patientenzahlen werden auch Jahre nach dem Erhebungszeitraum aktualisiert und können sich daher bei aktuelleren Ständen ändern, insbesondere für neuere Zeiträume. Quelle: modifizierte Darstellung nach DHR (https://www.pei.de/DE/regulation/melden/dhr/dhr-node.html) Abkürzungen: DHR: Deutsches Hämophilieregister							

Die WFH ermittelte im Jahr 2018 in einer Untersuchung aus 125 Ländern eine Zahl von 34.289 Hämophilie B-Patienten (85). Die WFH gibt an, dass 6.990.954.264 Menschen durch diese Untersuchung abgedeckt sind. Eine Hochrechnung auf die gesamte Weltbevölkerung (gemäß United-Nations-Statistik im Jahre 2018 bei 7.631.091.113 (86)) ergibt folglich geschätzte 37.429 Hämophilie B-Fälle. Für Deutschland wurden in dieser Untersuchung 628 Hämophilie B-Patienten gemeldet (85).

Auf den Daten der WFH basierend, untersuchten Stonebraker et al. die Unterschiede der berichteten Hämophilie B-Prävalenzen zwischen den Ländern weltweit zwischen den Jahren 1998 und 2006. Für Deutschland wurde hierbei eine über die Jahre gemittelte Prävalenz für Hämophilie B von 1,77 pro 100.000 männlichen Personen angegeben (87).

Eine weitere Quelle für die Abschätzung der aktuellen Patientenzahlen in Deutschland sind die Angaben des morbiditätsadjustierten Risikostrukturausgleiches (Morbi-RSA). Die Prävalenz einer Erkrankung wird im Morbi-RSA gesondert in Risikogruppen gemäß dem „Fairer-Kassenwettbewerb-Gesetz (GKV-FKG)“ abgebildet (88, 89). Die Daten des Morbi-RSA liefern genaue Angaben über Patientenzahlen zu verschiedenen Erkrankungen in Deutschland und damit über die Gesamtprävalenz einer Erkrankung. Allerdings gelingt nur eine Abschätzung des Anteils der Hämophilie B-Patienten, da die einzelnen sogenannten hierarchisierten Morbiditätsgruppen (HMG) immer mehrere Krankheitsbilder zusammenfassend berichten und Hämophilie nicht explizit aufgeführt ist. Aus diesem Grund werden die Daten des Morbi-RSA hier nicht herangezogen, da die Ermittlung der Hämophilie B-Patientenzahl mit einer großen Unsicherheit behaftet wäre.

Auf europäischer Ebene finden sich Angaben über die Prävalenzrate für Hämophilie B auf Orphanet, einem Referenz-Portal für Informationen über seltene Krankheiten und Orphan Drugs (90). Ebenso wie im Falle der Angaben der WFH sind die Daten in Bezug auf Vollständigkeit nicht nachzuprüfen. Die Daten beziehen sich auf verschiedene Länder und die zugrunde liegenden Quellen sind nicht vollständig bekannt. So berichten Stonebraker et al. auf Basis der WFH-Daten für Hämophilie B eine Prävalenzrate von 1,77 pro 100.000 und Orphanet über annähernd die gleiche Größenordnung von 1,7 pro 100.000. Dabei bezieht sich die Prävalenzrate von Stonebraker et al. auf die männliche Bevölkerung (87), bei Orphanet finden sich hierzu keine Angaben. Daher ist eine Einschätzung über die Prävalenz von Hämophilie B in Deutschland anhand dieser Quellen nur mit Unsicherheit möglich; sie werden daher im Folgenden nicht weiter berücksichtigt.

Eine Erhebung aus den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) berichtet eine altersadjustierte Prävalenz von 2,9 Hämophilie B-Patienten pro 100.000 Einwohner. Die Daten wurden in sechs Bundesstaaten erhoben und beziehen sich auf das Jahr 1994 (91). Bei der Erfassung durch Connor et al. in 28 schottischen Familien mit Hämophilie B wird eine Prävalenz von einem in 26.870 Männern genannt (92). Daraus errechnet sich eine Prävalenzrate von 3,72 in 100.000 männlichen Personen. Angesichts des Alters dieser Erhebungen und der Tatsache, dass diese abseits des deutschen Versorgungskontexts erhoben wurden, wird von einer Verwendung dieser Parameter im Rahmen des vorliegenden Dossiers abgesehen.

Bewertung der Quellen zur Prävalenz

Zusammenfassend berichten die aufgeführten Quellen zwar vergleichbare Größenordnungen in der Anzahl an Hämophilie B-Erkrankungen bzw. deren Prävalenz, dennoch sind die Informationen aufgrund der Seltenheit der Erkrankung eingeschränkt. Hinzu kommt die Unsicherheit, dass nicht immer alle auftretenden Fälle erfasst werden. Je nach Schweregrad der Erkrankung wird diese erst im Laufe des Lebens diagnostiziert und bedarf mitunter auch nur

bedingt einer FIX-Substitution. Aus diesen Gründen kann es zu Unsicherheiten bezüglich der Prävalenzrate kommen. Des Weiteren lassen die Angaben der Quellen häufig nicht auf das Geschlecht des Patienten schließen, was, obwohl Hämophilie B zum größten Teil nur Männer betrifft, zu weiteren Unsicherheiten führt.

Die WFH nennt keine konkreten Quellen für die für Deutschland berichteten Zahlen; diese liegen im gleichen Größenordnungsbereich wie die Zahlen des DHR.

In den Jahren 2007 bis 2011 veröffentlichte das DHR die Anzahl der Einrichtungen, die dem Register in dem entsprechenden Jahr Meldung gemacht hatten. Über diesen Zeitraum gibt das DHR an, dass von den meldepflichtigen Einrichtungen zwischen 82% im Jahr 2011 und 91% im Jahr 2009 Daten übermittelt haben (93). In der Ausschusssitzung vom 31.10.2012 entschied das DHR, zukünftig keine weiteren Angaben zum Rücklauf der Einrichtungen zu veröffentlichen, denn es seien keine Rückschlüsse auf die Vollständigkeit der Meldungen zulässig. Die Meldung einer Einrichtung würde nicht zwangsläufig bedeuten, dass die Datenerhebung vollständig war und somit könnten keine validen Extrapolationen zu Patientenzahlen mit den Rücklaufangaben vorgenommen werden (94).

Für die Gesamtprävalenz aller Hämophilie B-Erkrankten stellen die berichteten Fälle des DHR eine Unterschätzung dar, da nur diejenigen Patienten gemeldet werden, die eine Substitutionstherapie erhalten haben. Patienten, die keine Prophylaxe erhalten und in dem entsprechenden Jahr keiner Bedarfsbehandlung bedurften, werden somit nicht in dem Register erfasst. Die Angaben unterscheiden nicht nach Prophylaxe und Bedarfsbehandlung. Neben der Unsicherheit der Anzahl der gemeldeten Fälle pro Einrichtung können die Schwankungen auch den tatsächlichen Schwankungen der gemeldeten Fälle, die keine Prophylaxe, aber eine Bedarfsbehandlung bekommen, zugrunde liegen. Nicht jeder substitutionspflichtige Hämophilie B-Patient muss unter Umständen in jedem Jahr eine Bedarfsbehandlung in Anspruch nehmen und wird somit auch in dem entsprechenden Jahr nicht im DHR erfasst. Zudem lässt sich die Vollständigkeit der Meldungen der Hämophilie-Zentren nicht überprüfen.

Obwohl die Meldungen im DHR mit einer Unsicherheit behaftet sind, liefern sie dennoch repräsentative Daten zu den Zahlen der substitutionspflichtigen Hämophilie B-Patienten in Deutschland. Zusammen mit den berichteten Patientenzahlen der WFH werden diese Angaben zugrunde gelegt, um die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation zu bestimmen.

Inzidenz

In der Literatur finden sich diverse Angaben über die Inzidenz von Hämophilie allgemein. In einer 10-Jahres-Periode von 1982 bis 1991 berichten Soucie et al. von einer Spanne der Hämophilie-Fälle zwischen einem Fall pro 4.574 und einem Fall pro 5.650 männliche Lebendgeburten in den USA. Die mittlere Inzidenz für Hämophilie über diese Zeitspanne wird mit einem Fall pro 5.032 männliche Lebendgeburten angegeben (91). Die WFH berichtet für Hämophilie eine geschätzte Häufigkeit von ungefähr 29,6 Fällen pro 100.000 Geburten (4, 5), was einer Häufigkeit von ca. einem Fall pro 3.378 Geburten entspricht.

Die Angaben zur Inzidenz speziell für die Hämophilie B variieren je nach Quelle zwischen einem Fall pro 20.000 und einem Fall pro 50.000 männliche Lebendgeburten (4, 5, 95-97). Auf Basis dieser Angaben zur Inzidenz und in Bezug auf das Bevölkerungswachstum der männlichen Kinder unter einem Jahr ist in Deutschland für das Jahr 2021 mit 8 bis 21 neuen Hämophilie B-Fällen zu rechnen (siehe auch Tabelle 3-4). Die Angaben über die Voraussage des Bevölkerungswachstums der unter Einjährigen wurden für die Berechnung herangezogen, da die Erkrankung vorwiegend im Laufe des ersten Lebensjahres diagnostiziert wird.

Durch neue Diagnosemöglichkeiten, bessere Behandlungsmöglichkeiten mit einhergehender sinkender Mortalität sowie durch Fortschritte bei der Datensammlung und den Dokumentationssystemen wird die Anzahl der bekannten Hämophilie-Fälle in den nächsten Jahren voraussichtlich nominell ansteigen. In Anbetracht der verschiedenen Prävalenzraten für Hämophilie B gibt es weiterführenden Untersuchungsbedarf, um hier exaktere Zahlen zu ermitteln und die Fragestellung zu adressieren, ob die Inzidenz der Erkrankung populationsübergreifend vergleichbar ist (87).

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 die Angabe von Quellen.

Hämophilie B ist eine angeborene Blutgerinnungsstörung, deren Inzidenz sich nur aufgrund eines die Erkrankung begünstigenden Fortpflanzungsverhaltens oder einer gesteigerten Neumutationsrate erhöhen könnte.

Die Versorgung der Hämophilie-Patienten mit Substitutionstherapien führte in den letzten Jahrzehnten zu einer nahezu normalen Lebenserwartung (siehe Abschnitt 3.2.1) und sinkenden Mortalitätsraten (25, 27) für die Patienten. Bei unveränderter Inzidenz ist daher mit einem leichten Anstieg der Prävalenzraten zu rechnen.

Auf Basis der DHR-Daten (Annahme über 785 Hämophilie B-Patienten im Jahre 2018¹) bzw. der WFH-Daten (Annahme 628 Hämophilie B-Patienten im Jahre 2018) und der Angabe über die männliche Bevölkerung in Deutschland des statistischen Bundesamtes im Jahre 2018 (40.966.691 Einwohner, Stand 31.12.2018) (98) errechnet sich für das Jahr 2018 eine Prävalenzrate für Hämophilie B zwischen 1,53 bis 1,92 pro 100.000 Männer (99). Legt man die Vorausberechnung des Bevölkerungswachstums des statistischen Bundesamtes zugrunde,

¹ Da die Fallzahlen der Jahre 2013-2018 eine eindeutige Steigerung erkennen lassen, ist davon auszugehen, dass die Zahlen für 2019 in der aktuellen Erhebung (noch) unterschätzt sind und laut Angaben des DHR die aktualisierten Daten nicht mehr aktualisiert veröffentlicht werden; siehe Tabelle 3-2. Die gemeldete Zahl für 2018 wird daher im Folgenden als bestmögliche Näherung herangezogen und deshalb auf die männliche Bevölkerungszahl von 2018 bezogen.

errechnen sich die in Tabelle 3-3 dargestellten, in den nächsten fünf Jahren nahezu unveränderten Patientenzahlen bis in das Jahr 2025.

Tabelle 3-3: Entwicklung der Patientenzahlen in den nächsten Jahren in Deutschland – Prävalenz

Jahr	Entwicklung der männlichen Bevölkerung ^a	Hämophilie B-Fälle auf Basis der Prävalenzrate ^b
2021	41.211.000	631-790
2022	41.254.000	632-791
2023	41.276.000	632-791
2024	41.277.000	632-791
2025	41.257.000	632-791

^a Angabe basierend auf der Vorausberechnung des statistischen Bundesamtes (Bevölkerungsvorausberechnung für die männliche Bevölkerung, Variante G1-L1-W1 (Kontinuität bei schwächerer Zuwanderung)) (100)
^b zugrunde gelegte Prävalenzrate für Hämophilie B: 1,53-1,92 pro 100.000 Personen im Jahr 2018 (siehe Text).
Quelle: (99)

Auf Grundlage der Inzidenz der Erkrankung und der Voraussage des Bevölkerungswachstums der männlichen unter Einjährigen des statistischen Bundesamtes errechnen sich bis 2025 zwischen 7 und 21 neue Hämophilie B-Fälle pro Jahr (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Entwicklung der Patientenzahlen in den nächsten Jahren in Deutschland – Inzidenz

Jahr	Vorausberechnung der männlichen Bevölkerung unter 1 Jahr ^a	Neudiagnosen (Inzidenz, Spanne zwischen 1:20.000 und 1:50.000)
2021	401.000	8-21
2022	397.000	7-20
2023	392.000	7-20
2024	387.000	7-20
2025	381.000	7-20

^a Angabe der Vorausberechnung des statistischen Bundesamtes (Bevölkerungsvorausberechnung für die männliche Bevölkerung <1 Jahr, Variante G1-L1-W1 (Kontinuität bei schwächerer Zuwanderung)) (100)
Quelle: (99)

Neben den in Tabelle 3-3 aufgeführten Hämophilie B-Fällen kommen, wie in Tabelle 3-4 dargestellt, in 2021 näherungsweise zwischen 8 und 21, ab 2022 zwischen 7 und 20 neue Hämophilie B-Patienten hinzu.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^a	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^a
IDELVION [®] wird zur Therapie und Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel) angewendet. IDELVION [®] kann bei allen Altersgruppen angewendet werden	639-811 ^b	563-715 ^c
<p>^a Die Berechnung erfolgte mit gerundeten Zahlen.</p> <p>^b Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ergibt sich aus der Addition der ermittelten Schätzwerte für die Prävalenz und Inzidenz der Hämophilie B-Patienten im Jahr 2021 (Tabelle 3-3 und Tabelle 3-4).</p> <p>^c Der Anteil der GKV-Versicherten wurde aufgrund der Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit für das Jahr 2021 (Stand Juli) mit 88,15% angenommen (101).</p> <p>Quelle: (99)</p> <p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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.

Für die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation werden die Vorausberechnungen der Prävalenz- und Inzidenzberechnungen für das Jahr 2021 herangezogen, basierend auf den Angaben zur Patientenzahl aus dem DHR und WFH, respektive der Inzidenz basierend auf den genannten Quellen. Es wird angenommen, dass die reale Zahl von Hämophilie B-Patienten innerhalb der Spanne von 639-811 Fällen liegt.

Albutrepenonacog alfa wird zur Therapie und Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie B angewendet und ist dabei für Patienten aller Altersgruppen indiziert. Innerhalb der Zielpopulation ergeben sich die in Tabelle 3-6 nach Alter aufgeschlüsselten Patientenzahlen. Da die Quellen keine ausreichende Unterscheidung der Patienten nach Alter bzw. in die Gruppen Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche zulassen, wird die prozentuale Verteilung anhand der Angaben des statistischen Bundesamtes über die Altersverteilung der Bevölkerung in Deutschland im Jahre 2020 nach Geschlecht herangezogen (102). Das Bundesministerium für Gesundheit nennt eine aktuelle Zahl von 73.274.000 Versicherten (Stand: Juli 2021) (101). Auf eine Gesamtbevölkerung von 83.121.363 (Stand: 31.03.2021) bezogen (103), resultiert daraus ein aktueller Anteil der in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versicherten Patienten von ca. 88,15% (101). Somit ergibt sich eine Anzahl von 563-714 GKV-Patienten im Jahr 2021 in der für das vorliegende Dossier relevanten Zielpopulation. Diese Zahlen decken sich sehr gut mit der Einschätzung des G-BA, der in den Nutzenbewertungsverfahren zu Albutrepenonacog alfa bzw. Eftrenonacog alfa jeweils die Anzahl der für die Behandlung infrage kommenden Patienten mit einer Spanne von 580 bis 660 Patienten angibt (104, 105).

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation nach Altersgruppe im Jahre 2021

Alter der Patienten	Prozentualer Anteil der Altersgruppe ^a	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ^b	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^{b,c}
0 bis unter 6 Jahre	5,72	36-47	32-41
6 bis unter 12 Jahre	5,39	34-44	30-39
12 bis unter 18 Jahre	5,42	34-44	30-39
Erwachsene ab 18 Jahren	83,47	534-676	470-596
Gesamt	100	639-810	563-714

^a Altersverteilung der männlichen Bevölkerung basierend auf den aktuellsten Angaben des statistischen Bundesamtes zur Altersverteilung der Bevölkerung in Deutschland (Stand 31.12.2020) (102).
^b Die Berechnung erfolgte mit gerundeten Zahlen.
^c Der Anteil der GKV-Versicherten wurde aufgrund der Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit für das Jahr 2021 (Stand Juli) mit 88,15% angenommen (101).
Quelle: (99)
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
IDELVION® wird zur Therapie und Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel) angewendet. IDELVION® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	Substitutionspflichtige Hämophilie B-Patienten	Beträchtlich ^a	563-714 ^b
<p>^a Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt unter Berücksichtigung der Zulassung von Albutrepenonacog alfa als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens und auf Basis der verfügbaren Evidenz im Vergleich zu alternativen Therapieregimen in Modul 4 des vorliegenden Dossiers.</p> <p>^b Der Anteil der GKV-Versicherten wurde aufgrund der Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit für das Jahr 2021 (Stand Juli) mit 88,15% angenommen (101).</p> <p>Quelle: (99)</p> <p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, ist identisch mit der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.

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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der

Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Die in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 beschriebenen Informationen sind den zugrunde gelegten und referenzierten Quellen entnommen. Dabei handelt es sich um aktuelle Leitlinien, Fachinformationen und wissenschaftliche Publikationen.

Zur Identifikation relevanter Quellen bezüglich Inzidenz und Prävalenz der Hämophilie B wurde eine orientierende Literaturrecherche per Handsuche im Internet und in der Datenbank MEDLINE durchgeführt. Die Suche erfolgte nach relevanten Suchbegriffen zu Epidemiologie, Inzidenz und Prävalenz von Hämophilie B. Bei der Selektion wurden Veröffentlichungen, die ausschließlich Daten zu anderen Ethnien (z. B. asiatischen Patienten) enthielten, ausgeschlossen, da diese für die Bestimmung der Patientenzahlen in Deutschland keine Relevanz haben. Für die Berechnung der Anzahl der Patienten mit therapeutischem Zusatznutzen wurden die im DHR gemeldeten Hämophilie B-Fälle sowie die Angaben der WFH zugrunde gelegt. Weitere durch die orientierende Literaturrecherche identifizierte und relevante Quellen wurden lediglich ergänzend dargestellt.

Alle Angaben zur Gesamtbevölkerung sowie zur Anzahl der in der GKV versicherten Personen entstammen den Statistiken des statistischen Bundesamtes und des Bundesministeriums für Gesundheit.

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. Bowen DJ. Haemophilia A and haemophilia B: molecular insights. *Molecular pathology* : MP. 2002;55(2):127-44.
2. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet*. 2003;361(9371):1801-9.
3. Mannucci PM, Franchini M. Emerging drugs for hemophilia B. *Expert opinion on emerging drugs*. 2014;19(3):407-14.
4. World Federation of Hemophilia (WFH). Report on the Annual Global Survey 2019. 2020. Verfügbar unter: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1806.pdf>. [Zugriff am: 20.07.2021]
5. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2020;26 Suppl 6:1-158.
6. Amarapurkar PD, Amarapurkar DN. Management of coagulopathy in patients with decompensated liver cirrhosis. *International journal of hepatology*. 2011;2011:695470.
7. World Federation of Hemophilia (WFH). Severity of Hemophilia. 2012. Verfügbar unter: https://elearning.wfh.org/elearning-centres/introduction-to-hemophilia/#severity_of_hemophilia. [Zugriff am: 20.07.2021]
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 305. Therapie von Hämophilie-Patienten. Rapid Report. 2015. [Zugriff am: 20.07.2020]
9. Giannelli F, Green PM, Sommer SS, Poon M, Ludwig M, Schwaab R, et al. Haemophilia B: database of point mutations and short additions and deletions--eighth edition. *Nucleic acids research*. 1998;26(1):265-8.
10. Bundesärztekammer (BÄK). Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten - Gesamtnovelle 2020 in der vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats am 21.08.2020 beschlossenen Fassung. 2020. Verfügbar unter: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten_-_Gesamtnovelle_2020.pdf. [Zugriff am: 20.07.2021]
11. Pergantou H, Matsinos G, Papadopoulos A, Platokouki H, Aronis S. Comparative study of validity of clinical, X-ray and magnetic resonance imaging scores in evaluation and management of haemophilic arthropathy in children. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2006;12(3):241-7.
12. Acharya SS. Exploration of the pathogenesis of haemophilic joint arthropathy: understanding implications for optimal clinical management. *British journal of haematology*. 2012;156(1):13-23.
13. Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias - from royal genes to gene therapy. *The New England journal of medicine*. 2001;344(23):1773-9.

14. Li-McLeod J, Xiong Y, Ito D, Epstein J. The incidence and impact of intracranial hemorrhages within a hemophilia and non-hemophilia population. 2013. XXIV. [Zugriff am: 20.01.2016]
15. Singleton TC, Keane M. Diagnostic and therapeutic challenges of intracranial hemorrhage in neonates with congenital hemophilia: a case report and review. *The Ochsner journal*. 2012;12(3):249-53.
16. Magistris F, Bazak S, Martin J. Intracerebral Hemorrhage: Pathophysiology, Diagnosis and Management. *MUMJ*. 2013;10(1):15-22.
17. Morales G, Matute E, O'Callaghan ET, Murray J, Tlacuilo-Parra A. Visuoperceptual sequelae in children with hemophilia and intracranial hemorrhage. *Translational pediatrics*. 2015;4(1):45-56.
18. Zanon E, Manara R, Milan M, Brandolin B, Mapelli D, Mardari R, et al. Cognitive dysfunctions and cerebral microbleeds in adult patients with haemophilia A: a clinical and MRI pilot-study. *Thrombosis research*. 2014;134(4):851-5.
19. Godoy DA, Pinero G, Di Napoli M. Predicting mortality in spontaneous intracerebral hemorrhage: can modification to original score improve the prediction? *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2006;37(4):1038-44.
20. von Mackensen S, Berntorp E, Eichler H, Holstein K, Khair K, Schramm W, et al. How Health-Related Quality of Life (Hrql) in Haemophilia Patients can be Affected by Already a Single Bleed. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2016;22(Suppl. 2):14.
21. Clausen N, Petrini P, Claeysens-Donadel S, Gouw SC, Liesner R, PedNet, et al. Similar bleeding phenotype in young children with haemophilia A or B: a cohort study. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2014;20(6):747-55.
22. Ikkala E, Helske T, Myllyla G, Nevanlinna HR, Pitkanen P, Rasi V. Changes in the life expectancy of patients with severe haemophilia A in Finland in 1930-79. *British journal of haematology*. 1982;52(1):7-12.
23. Sahu S, Lata I, Singh S, Kumar M. Revisiting hemophilia management in acute medicine. *Journal of emergencies, trauma, and shock*. 2011;4(2):292-8.
24. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, Giangrande PL, Hill FG, Hay CR, 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.
25. Tagliaferri A, Rivolta GF, Iorio A, Oliovecchio E, Mancuso ME, Morfini M, et al. Mortality and causes of death in Italian persons with haemophilia, 1990-2007. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2010;16(3):437-46.
26. Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Optimierung der Hämophiliebehandlung – EHC-Treffen im Paul-Ehrlich-Institut. 2014. Verfügbar unter: <https://www.pei.de/DE/newsroom/pm/jahr/2014/06-optimierung-haemophiliebehandlung-ehc-treffen-im-pei.html>. [Zugriff am: 30.07.2021]
27. Schramm W, Rieger A. Morbidity and mortality of haemophilia patients in Germany. Survey results 2011/2012. *Hamostaseologie*. 2013;33 Suppl 1:S5-9.
28. Manco-Johnson MJ, Riske B, Kasper CK. Advances in care of children with hemophilia. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2003;29(6):585-94.
29. Collins PW, Young G, Knobe K, Karim FA, Angchaisuksiri P, Banner C, et al. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. *Blood*. 2014;124(26):3880-6.

30. Valentino LA, Rusen L, Elezovic I, Smith LM, Korth-Bradley JM, Rendo P. Multicentre, randomized, open-label study of on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in haemophilia B subjects. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2014;20(3):398-406.
31. Lusher JM. Early treatment with recombinant factor VIIa results in greater efficacy with less product. *European journal of haematology Supplementum*. 1998;63:7-10.
32. DiMichele D, Neufeld EJ. Hemophilia. A new approach to an old disease. *Hematology/oncology clinics of North America*. 1998;12(6):1315-44.
33. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Prejs R, de Kleijn P, et al. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. *Blood*. 2002;99(7):2337-41.
34. Peyvandi F, Berger K, Seitz R, Hilger A, Hecquet ML, Wierer M, et al. Kreuth V initiative: European consensus proposals for treatment of haemophilia using standard products, extended half-life coagulation factor concentrates and non-replacement therapies. *Haematologica*. 2020:2038–43.
35. Warren BB, Thornhill D, Stein J, Fadell M, Ingram JD, Funk S, et al. Young adult outcomes of childhood prophylaxis for severe hemophilia A: results of the Joint Outcome Continuation Study. *Blood Adv*. 2020;4(11):2451-9.
36. Van Dijk K, Van Der Bom JG, Bax KN, Van Der Zee DC, Van Den Berg MH. Use of implantable venous access devices in children with severe hemophilia: benefits and burden. *Haematologica*. 2004;89(2):189-94.
37. Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada (AHCDC). The Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. A Guide to the Management of Patients with Inhibitors to Factor VIII and Factor IX. 2010. Verfügbar unter: <https://www.ahcdc.ca/storage/files/inhibitorguide2010.pdf>. [Zugriff am: 17.08.2021]
38. Warrier I, Ewenstein BM, Koerper MA, Shapiro A, Key N, DiMichele D, et al. Factor IX inhibitors and anaphylaxis in hemophilia B. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 1997;19(1):23-7.
39. Chitlur M, Warrier I, Rajpurkar M, Lusher JM. Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997-2006). *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2009;15(5):1027-31.
40. Darby SC, Keeling DM, Spooner RJ, Wan Kan S, Giangrande PL, Collins PW, et al. The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality, 1977-99. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2004;2(7):1047-54.
41. Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, Calizzani G, Gatt A, Lambert T, et al. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *Thrombosis and haemostasis*. 2015;113(5):968-75.
42. Oldenburg J, Pavlova A. Genetic risk factors for inhibitors to factors VIII and IX. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2006;12 Suppl 6:15-22.
43. 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 : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2007;13(5):606-12.

44. Eckhardt CL, Loomans JI, van Velzen AS, Peters M, Mauser-Bunschoten EP, Schwaab R, et al. Inhibitor development and mortality in non-severe hemophilia A. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH. 2015;13(7):1217-25.
45. European Medicines Agency (EMA). DRAFT UNDER REVISION - Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products. EMA/CHMP/BPWP/144552/2009 rev 2 Corr 1. 2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-ix-products-revision_en.pdf. [Zugriff am: 16.08.2021]
46. Rayment R, Chalmers E, Forsyth K, Gooding R, Kelly AM, Shapiro S, et al. Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B. *British journal of haematology*. 2020.
47. Hacker MR, Geraghty S, Manco-Johnson M. Barriers to compliance with prophylaxis therapy in haemophilia. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2001;7(4):392-6.
48. Naraine VS, Risebrough NA, Oh P, Blanchette VS, Lee S, Stain AM, et al. Health-related quality-of-life treatments for severe haemophilia: utility measurements using the Standard Gamble technique. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2002;8(2):112-20.
49. Steen Carlsson K, Andersson E, Berntorp E. Preference-based valuation of treatment attributes in haemophilia A using web survey. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2017;23(6):894-903.
50. Furlan R, Krishnan S, Vietri J. Patient and parent preferences for characteristics of prophylactic treatment in hemophilia. *Patient preference and adherence*. 2015;9:1687-94.
51. Tischer B, Marino R, Napolitano M. Patient preferences in the treatment of hemophilia A: impact of storage conditions on product choice. *Patient preference and adherence*. 2018;12:431.
52. De Moerloose P, Urbancik W, Van Den Berg HM, Richards M. A survey of adherence to haemophilia therapy in six European countries: results and recommendations. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2008;14(5):931-8.
53. Richards M, Altisent C, Batorova A, Chambost H, Dolan G, de Moerloose P, et al. Should prophylaxis be used in adolescent and adult patients with severe haemophilia? An European survey of practice and outcome data. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2007;13(5):473-9.
54. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation BeneFIX. Stand September. 2020. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 14.09.2021]
55. Shapiro AD, Pasi KJ, Ozelo MC, Kulkarni R, Barnowski C, Winding B, et al. Extending recombinant factor IX Fc fusion protein dosing interval to 14 or more days in patients with hemophilia B. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2019;3(1):109-13.
56. CSL Behring. Fachinformation IDELVION. Stand Februar. 2021. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 20.07.2021]
57. Ar MC, Balkan C, Kavakli K. Extended Half-Life Coagulation Factors: A New Era in the Management of Hemophilia Patients. *Turk J Haematol*. 2019;36(3):141-54.
58. Djambas Khayat C. Once-weekly prophylactic dosing of recombinant factor IX improves adherence in hemophilia B. *Journal of blood medicine*. 2016;7:275-82.

59. Gater A, Thomson TA, Strandberg-Larsen M. Haemophilia B: impact on patients and economic burden of disease. *Thrombosis and haemostasis*. 2011;106(3):398-404.
60. Oldenburg J, Dolan G, Lemm G. Haemophilia care then, now and in the future. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2009;15 Suppl 1:2-7.
61. Berntorp E, Andersson NG, editors. Prophylaxis for hemophilia in the era of extended half-life factor VIII/factor IX products. *Seminars in thrombosis and hemostasis*; 2016: Thieme Medical Publishers.
62. von Mackensen S, Shah J, Seifert W, Kenet G. Health-related quality of life in paediatric haemophilia B patients treated with rIX-FP. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2019;25(1):45-53.
63. Wyrwich K, Krishnan S, Auguste P, Poon JL, von Maltzahn R, Yu R, et al. Changes in health-related quality of life with treatment of longer-acting clotting factors: results in the A-LONG and B-LONG clinical studies. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2016;22(6):866-72.
64. Keenanasseril A, Stoffman J, Bouskill V, Carcao M, Iorio A, Jackson S, et al. Switching to extended half-life products in Canada—preliminary data. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2017;23(4):e365-e7.
65. Mantovani LG, Monzini MS, Mannucci PM, Scalone L, Villa M, Gringeri A, et al. Differences between patients', physicians' and pharmacists' preferences for treatment products in haemophilia: a discrete choice experiment. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2005;11(6):589-97.
66. Oldenburg J, Yan S, Maro G, Krishnarajah G, Tiede A. Assessing bleeding rates, related clinical impact and factor utilization in German hemophilia B patients treated with extended half-life rIX-FP compared to prior drug therapy. *Current medical research and opinion*. 2020;36(1):9-15.
67. Schulte S. Use of albumin fusion technology to prolong the half-life of recombinant factor VIIa. *Thrombosis research*. 2008;122 Suppl 4:S14-9.
68. Ing M, Gupta N, Teyssandier M, Maillere B, Pallardy M, Delignat S, et al. Immunogenicity of long-lasting recombinant factor VIII products. *Cellular immunology*. 2015.
69. Limsakun T, Zhang Y, Sidhu J, Bensen-Kennedy D, Feussner A, Voigt C, et al. Population pharmacokinetics (PK) of recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with recombinant albumin (RIX-FP) in adult and pediatric patients with severe hemophilia B. 2015;13(Supplement S2):230, OR350.
70. Santagostino E, Negrier C, Klamroth R, Tiede A, Pabinger-Fasching I, Voigt C, et al. Safety and pharmacokinetics of a novel recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in hemophilia B patients. *Blood*. 2012;120(12):2405-11.
71. Mancuso ME, Lubetsky A, Pan-Petes B, Lissitchkov T, Nagao A, Seifert W, et al. Long-term safety and efficacy of rIX-FP prophylaxis with extended dosing intervals up to 21 days in adults/adolescents with hemophilia B. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2020;18(5):1065-74.
72. Mancuso ME, Santagostino E. Outcome of clinical trials with new extended half-life FVIII/IX concentrates. *Journal of clinical medicine*. 2017;6(4):39.
73. Mahdi AJ, Obaji SG, Collins PW. Role of enhanced half-life factor VIII and IX in the treatment of haemophilia. *British journal of haematology*. 2015;169(6):768-76.

74. Davis J, Yan S, Matsushita T, Alberio L, Bassett P, Santagostino E. Systematic review and analysis of efficacy of recombinant factor IX products for prophylactic treatment of hemophilia B in comparison with rIX-FP. *Journal of medical economics*. 2019;22(10):1014-21.
75. CSL Behring. Eine prospektive, nichtinterventionelle Studie zur Beobachtung der Wirksamkeit eines rekombinanten Albumin-Fusionsproteins aus rekombinatem Blutgerinnungsfaktor IX und rekombinatem Albumin (rIX-FP) bei Patienten mit Hämophilie B. Interimanalyse 2020-10-26.2020.
76. Oldenburg J, Holzhauser S, Wenning S, Olivieri M, Pfrepper C. Real-world experience on the use of rIX-FP in patients with haemophilia B: Interim results from a prospective, non-interventional, post-market surveillance study in Germany. *Hamostaseologie*. 2021;41(S 01):P07-14.
77. Song J, Chamberlain C, Rokito A, Cammarota J, Ma E, Xu Y, et al. D6: Healthcare Resource Utilization and Costs Associated with Treatment of Acute Bleeding Events Among Patients with Hemophilia A in the United States. In: Academy of Managed Care Pharmacy, editor. AMCP Managed Care & Specialty Pharmacy Annual Meeting 2018; April 2018; Boston, MA: Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy; 2018. p. S34.
78. Miesbach W, Schwäble J, Müller MM, Seifried E. Treatment Options in Hemophilia. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116(47):791-8.
79. Henry N, Jovanovic J, Schlueter M, Kritikou P, Wilson K, Myren KJ. Cost-utility analysis of life-long prophylaxis with recombinant factor VIII Fc vs recombinant factor VIII for the management of severe hemophilia A in Sweden. *J Med Econ*. 2018;21(4):318-25.
80. Lorenzoni V, Triulzi I, Turchetti G. Budget impact analysis of the use of extended half-life recombinant factor VIII (efmoroctocog alfa) for the treatment of congenital haemophilia A: the Italian National Health System perspective. *BMC Health Serv Res*. 2018;18(1):596.
81. McMullen S, Buckley B, Hall E, 2nd, Kendter J, Johnston K. Budget Impact Analysis of Prolonged Half-Life Recombinant FVIII Therapy for Hemophilia in the United States. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2017;20(1):93-9.
82. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brocker-Vriends AH, van Amstel HK, van der Bom JG, van Diemen-Homan JE, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood*. 2006;108(1):52-6.
83. Haschberger B, Hesse J, Heiden M, Seitz R. [The German haemophilia register]. *Hamostaseologie*. 2008;28 Suppl 1:S12-6. Aufbau des Deutschen Hamophilieregisters.
84. Haschberger B, Hesse J, Heiden M, Seitz R, Schramm W. [Documentation of haemophilia treatment supported by the German Hemophilia Registry]. *Hamostaseologie*. 2010;30 Suppl 1:S62-4. Dokumentation in der Hamophilietherapie mit Unterstützung des Deutschen Hamophilieregisters.
85. World Federation of Hemophilia (WFH). Report on the Annual Global Survey 2018. 2019. Verfügbar unter: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1731.pdf>. [Zugriff am: 09.10.2020]
86. United Nations. World Population Prospects 2019, Online Edition. Rev. 1. . 2019.
87. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Michael Soucie J, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia B prevalence around the world. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2012;18(3):e91-4.

88. Bundesministerium für Gesundheit. Fairer-Kassenwettbewerb-Gesetz (GKV-FKG). 2020. Verfügbar unter: https://www.buzer.de/6_Fairer-Kassenwettbewerb-Gesetz.htm. [Zugriff am: 30.07.2021]
89. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Risikostruktur-Ausgleichsverordnung - RSAV § 8 Auswahl und Anpassung des Versichertenklassifikationsmodells. 2021. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/rsav/BJNR005500994.html>. [Zugriff am: 30.07.2021]
90. Orphanet Berichtsreihe. Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten: Bibliographische Angaben. Orphan Drugs Datenerhebung. 2021. Verfügbar unter: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen_seltener_Krankheiten_absteigender_Pravalenz_oder_Falle.pdf. [Zugriff am: 30.07.2021]
91. Soucie JM, Evatt B, Jackson D. Occurrence of hemophilia in the United States. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. American journal of hematology. 1998;59(4):288-94.
92. Connor JM, Pettigrew AF, Hann IM, Forbes CD, Lowe GD, Affara NA. Application of an intragenic genomic probe to genetic counselling for haemophilia B in the west of Scotland. Journal of medical genetics. 1985;22(6):441-6.
93. Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Protokoll der 11. Sitzung des DHR-Ausschusses vom 31.10.2012. 2012.
94. Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Auskunft des DHR über Angaben zum Rücklauf der Einrichtungen - Schriftverkehr2015.
95. Giannelli F, Choo KH, Rees DJ, Boyd Y, Rizza CR, Brownlee GG. Gene deletions in patients with haemophilia B and anti-factor IX antibodies. Nature. 1983;303(5913):181-2.
96. Hemophilia of Georgia. Protocols for the treatment of hemophilia and von Willebrand disease (Revised April 2021). 2021. [Zugriff am: 30.07.2021]
97. Konkle BA, Huston H, Nakaya Fletcher S. Hemophilia B. 2017.
98. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschland - Altersjahre und Geschlecht (Stand 31.12.2018). 2018. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 30.07.2021]
99. CSL Behring GmbH. Berechnung der Inzidenz- und Prävalenzentwicklung für die Jahre 2020-2024 sowie der (GKV)Patienten in der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2020.
100. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand - Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. 2021. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/_inhalt.html#sprg233978. [Zugriff am: 04.08.2021]
101. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - KF21Bund. Stand: Juli 2021. 2021. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis-tiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf. [Zugriff am: 30.07.2021]
102. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschland - Altersjahre und Geschlecht (Stand 31.12.2020). 2021. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=statistic&levelindex=0&levelid=1602237584411&code=12111#abreadcrumb>. [Zugriff am: 04.08.2021]
103. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung - Deutsche und nichtdeutsche Bevölkerung nach Geschlecht, Stand 31.03.2021. 2021. Verfügbar unter:

- <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 04.08.2021]
104. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Albutrepenonacog alfa. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2776/2016-12-01_AM-RL-XII_Albutrepenonacog_D-227_BAnz.pdf. [Zugriff am: 09.10.2020]
105. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Eftrenonacog alfa. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2804/2016-12-15_AM-RL-XII_Eftrenonacog-alfa_D-233_BAnz.pdf. [Zugriff am: 17.08.2021]

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 mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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

Wie in Abschnitt 3.1 beschrieben, wird als zVT zum zbAM Albutrepenonacog alfa (IDELVION®) das halbwertszeitverlängerte FIX-Präparat Eftrenonacog alfa (Alprolix®) (1) herangezogen. Die Angaben im vorliegenden Dossier beziehen sich ausschließlich auf die verfügbaren Preise der Lauer-Taxe (2). Berechnungen beziehen sich auf ungerundete Werte. Behandlungstage werden auf eine Kommastelle gerundet dargestellt.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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.

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Albutrepenonacog alfa	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten <6 Jahre	Prophylaxe, kontinuierlich einmal wöchentlich	52,1	1
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 6-<12 Jahre	Prophylaxe, kontinuierlich einmal wöchentlich	52,1	1
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 12-<18 Jahre	Prophylaxe, kontinuierlich einmal wöchentlich oder einmal alle 10 bis 14 Tage	26,1-52,1	1
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten ≥18 Jahre	Prophylaxe, kontinuierlich einmal wöchentlich oder einmal alle 10 bis 21 Tage	17,4-52,1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eftrenonacog alfa	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten <6 Jahre	Prophylaxe, kontinuierlich einmal wöchentlich	52,1	1
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 6-<12 Jahre	Prophylaxe, kontinuierlich einmal wöchentlich	52,1	1
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 12-<18 Jahre	Prophylaxe, kontinuierlich einmal wöchentlich oder einmal alle 10 bis 14 Tage	26,1-52,1	1
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten ≥18 Jahre	Prophylaxe, kontinuierlich einmal wöchentlich oder einmal alle 10 bis 14 Tage	26,1-52,1	1
<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</i>				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<i>für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				
^a Die Angaben bezüglich der Population bzw. der Patientengruppen nach Alter wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) wird zur Therapie und Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie B angewendet und ist für Patienten aller Altersgruppen indiziert. Wie in Abschnitt 3.2.4 erläutert, sind als Zielpopulation alle substitutionspflichtigen Patienten zu nennen. Dosierung und Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem Schweregrad des FIX-Mangels, nach Ort und Ausmaß der Blutung und nach dem klinischen Zustand des Patienten (3). In der Behandlung der substitutionspflichtigen Hämophilie B-Patienten wird zwischen einer prophylaktischen Therapie und einer Bedarfsbehandlung unterschieden, im vorliegenden Dossier werden allerdings nur die Kosten für die Prophylaxe dargestellt, da die Kosten für eine Bedarfsbehandlung patientenindividuell sind.

Prophylaxe

Eine prophylaktische Behandlung wird kontinuierlich gemäß den Angaben der jeweiligen Fachinformationen der einzelnen FIX-Präparate gegeben.

Albutrepenonacog alfa kann im Rahmen der Prophylaxe bei Erwachsenen Hämophilie B-Patienten dauerhaft zwischen 7 und 21 Tagen gegeben werden (3), damit ergeben sich 17,4-52,1 Behandlungen pro Patient pro Jahr. Kinder und Jugendliche werden im Rahmen der Prophylaxe dauerhaft einmal wöchentlich oder einmal alle 10 bis 14 Tage behandelt, damit ergeben sich 26,1-52 Behandlungen pro Patient pro Jahr. Das Applikationsintervall für die Prophylaxe mit Eftrenonacog alfa liegt laut den Angaben der entsprechenden Fachinformationen zwischen 7 und 14 Tagen. Auf ein Jahr gerechnet, bedeutet dies 26,1-52,1 Behandlungen pro Patient pro Jahr. Durch die Behandlung mit Albutrepenonacog alfa kann die Anzahl der notwendigen intravenösen Injektionen somit bei Erwachsenen um bis zu knapp neun Behandlungen pro Jahr im Vergleich zu Eftrenonacog alfa reduziert werden.

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten von Albutrepenonacog alfa sowie der zVT wird eine prophylaktische Behandlung herangezogen. Rekombinante FIX-Präparate werden intravenös verabreicht und sollten langsam injiziert werden. Die Behandlungsdauer je Behandlung wird in Tabelle 3-8 mit einem Tag angegeben.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Albutrepenonacog alfa	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten <6 Jahre	Prophylaxe, kontinuierlich einmal wöchentlich	52,1
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 6-<12 Jahre	Prophylaxe, kontinuierlich einmal wöchentlich	52,1
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 12-<18 Jahre	Prophylaxe, kontinuierlich einmal wöchentlich oder einmal alle 10 bis 14 Tage	26,1-52,1
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten ≥18 Jahre	Prophylaxe, kontinuierlich einmal wöchentlich oder einmal alle 10 bis 21 Tage	17,4-52,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Eftrenonacog alfa	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten <6 Jahre	Prophylaxe, kontinuierlich einmal wöchentlich	52,1
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 6-<12 Jahre	Prophylaxe, kontinuierlich einmal wöchentlich	52,1
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 12-<18 Jahre	Prophylaxe, kontinuierlich einmal wöchentlich oder einmal alle 10 bis 14 Tage	26,1-52,1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten ≥ 18 Jahre	Prophylaxe, kontinuierlich einmal wöchentlich oder einmal alle 10 bis 14 Tage	26,1-52,1
<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>^a Die Angaben bezüglich der Population bzw. der Patientengruppen nach Alter wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen.</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. 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.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zbAM Albutrepenonacog alfa und die zVT Eftrenonacog alfa ist in Tabelle 3-10 dargestellt. Im Vergleich mit der zVT Eftrenonacog alfa errechnet sich für Albutrepenonacog alfa ein deutlich geringerer FIX-Verbrauch. Dies gilt sowohl für den wöchentlichen, aber vor allem für den 10- bis 21-tägigen Behandlungsmodus.

Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)	
Zu bewertendes Arzneimittel					
Albutrepenonacog alfa ^b	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten <6 Jahre Prophylaxe	Behandlungsmodus einmal wöchentlich: 52,1 Tage	500-750 I.E.	26.071-39.107 I.E.	
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 6-<12 Jahre Prophylaxe	Behandlungsmodus einmal wöchentlich: 52,1 Tage	1.250-1.750 I.E.	65.179-91.250 I.E.	
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 12-<18 Jahre Prophylaxe	Behandlungsmodus einmal wöchentlich: 52,1 Tage	2.250-3.000 I.E.	117.321-156.429 I.E.	
		Behandlungsmodus alle 10 bis 14 Tage: 26,1-36,5 Tage	4.500 I.E.	117.321-164.250 I.E.	
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten ≥18 Jahre Prophylaxe	Behandlungsmodus einmal wöchentlich: 52,1 Tage	2.750-4.000 I.E.	143.393-208.571 I.E.	
		Behandlungsmodus alle 10 bis 14 Tage: 26,1-36,5	5.750 I.E.	149.911-209.875 I.E.	
		Behandlungsmodus alle 21 Tage: 17,4	7.750 I.E.	134.702 I.E.	
	Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Eftrenonacog alfa	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten <6 Jahre Prophylaxe	Behandlungsmodus einmal wöchentlich: 52,1 Tage	750-1.000 I.E.	39.107-52.143 I.E.
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 6-<12 Jahre Prophylaxe	Behandlungsmodus einmal wöchentlich: 52,1 Tage	1.750-2.000 I.E.	91.250-104.286 I.E.
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 12-<18 Jahre Prophylaxe	Behandlungsmodus einmal wöchentlich: 52,1 Tage	3.000 I.E.	156.429 I.E.
		Behandlungsmodus alle 10 bis 14 Tage: 26,1-36,5 Tage	6.000 I.E.	156.429-219.000 I.E.
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten ≥18 Jahre Prophylaxe	Behandlungsmodus einmal wöchentlich: 52,1 Tage	4.000 I.E.	208.571 I.E.
		Behandlungsmodus alle 10 bis 14 Tage: 26,1-36,5 Tage	7.750 I.E.	202.054-282.875 I.E.
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, alle Altersstufen Bedarfsbehandlung	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
	^a Die Angaben bezüglich der Population bzw. der Patientengruppen nach Alter wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen.			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<p>^b Der Verbrauch pro Gabe von Albutrepenonacog alfa richtet sich nach dem Behandlungsmodus. Bei der Prophylaxe einmal pro Woche wird eine Dosierung von 35 bis 50 I.E./kg Körpergewicht empfohlen, bei der Gabe alle 10 bis 14 Tage wird eine Dosierung von 75 I.E./kg Körpergewicht empfohlen, und bei einer Gabe alle 21 Tage wird eine Dosierung von 100 I.E./kg Körpergewicht empfohlen (3). Für die Berechnung des Verbrauchs wird im vorliegenden Dossier ein durchschnittliches Körpergewicht für die relevanten Altersgruppen entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik des Mikrozensus 2017 zugrunde gelegt (4).</p> <p>Abkürzungen: I.E.: Internationale Einheit; kg: Kilogramm;</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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).

Die Menge eines verabreichten Blutgerinnungsfaktors IX wird in I.E. angegeben, die dem gegenwärtigen Standard der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization; WHO) für FIX-Konzentrate entsprechen. Die FIX-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (in Bezug zu normalem Humanplasma) oder in I.E. (in Bezug zu einem internationalen Standard für FIX im Plasma) angegeben. Eine I.E. FIX-Aktivität entspricht dem FIX-Gehalt von 1 ml normalem humanem Plasma (3).

Die Dosierung von FIX-Präparaten erfolgt bezogen auf das Körpergewicht (KG) des jeweiligen Patienten in Kilogramm (kg). Für die Berechnung des Verbrauchs wird im vorliegenden Dossier ein durchschnittliches Körpergewicht für die relevanten Altersgruppen entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik des Mikrozensus 2017 zugrunde gelegt (4). Für die im Folgenden genannten männlichen Altersgruppen wird jeweils der Mittelwert herangezogen:

- Patienten <6 Jahre: 12,7 kg
- Patienten 6 bis <12 Jahre: 32,3 kg
- Patienten 12 bis <18 Jahre: 58,4 kg
- Patienten >18 Jahre: 76,5 kg

Der exakte Verbrauch der FIX-Präparate pro Gabe pro Patienten errechnet sich nach folgender Formel:

$$\text{Exakter Verbrauch pro Gabe (I.E.)} = \text{Dosierung (I.E./kg KG)} \times \text{kg KG}$$

Für die Berechnung des Verbrauchs pro Gabe und Patient wurden die Angaben der jeweiligen Fachinformationen des zbAM und der zVT zugrunde gelegt. Dabei wurden entsprechende

Empfehlungen bezüglich der Dosierung nach Altersgruppe berücksichtigt. Die prophylaktische Behandlung bei Hämophilie B wird besonders bei Patienten mit schwerer Ausprägung der Erkrankung empfohlen. Demgemäß sind die Angaben zu Dosierung und Behandlungsmodus in den Fachinformationen der FIX-Konzentrate auch für diese Patientengruppe ausgelegt. Der Verbrauch von FIX-Konzentrat für Patienten mit leichter und mittelschwerer Hämophilie B richtet sich nach dem jeweiligen Bedarf und ist patientenindividuell unterschiedlich.

Die Haltbarkeit der einmal rekonstituierten FIX-Konzentrate ist auf wenige Stunden begrenzt. Im Falle von Albutrepenonacog alfa sollte das gelöste Produkt nicht später als acht Stunden nach der Rekonstitution verbraucht werden (3). Die Differenz zwischen dem tatsächlichen (exakten) Verbrauch und dem Inhalt einer Flasche (Packung) wird als Verwurf definiert. Für die Berechnung des Verbrauchs pro Gabe in Tabelle 3-10 wird der Verbrauch mit Verwurf anhand der verfügbaren Packungsgrößen für die jeweilig notwendige Dosierung pro Injektion dargestellt. Dabei beruht die Angabe darauf, möglichst wenig Verwurf in Bezug auf die Menge zu haben und dadurch die kostengünstigste Art der Berechnung zugrunde zu legen.

In den nachfolgenden Tabellen sind die Verbrauchsberechnungen des zbAM Albutrepenonacog alfa sowie der zVT Eftrenonacog alfa dargestellt.

Tabelle 3-11: Verbrauchsberechnung pro Patient und Gabe nach Altersgruppen für Albutrepenonacog alfa

Altersgruppe (durchschnittliches KG)	Dosierung/ Verbrauch laut Fach- information (I.E./kg KG)	Exakter Verbrauch pro Gabe (I.E.)	Verfügbare Packungsgrößen (I.E.)					Verbrauch pro Gabe (I.E.)
			250	500	1.000	2.000	3.500	
Patienten <6 Jahre (12,7 kg)	35	444,00		1				500
	50	634,29	1	1				750
Patienten 6 bis <12 Jahre (32,3 kg)	35	1.129,92	1		1			1.250
	50	1.614,17	1	1	1			1.750
Patienten 12 bis <18 Jahre (58,4 kg)	35	2.044,58	1			1		2.250
	50	2.920,83			1	1		3.000
	75	4.381,25			1		1	4.500
Patienten ≥18 Jahre (76,5 kg)	35	2.678,58	1	1		1		2.750
	50	3.826,54		1			1	4.000
	75	5.739,81	1			1	1	5.750
	100	7.653,08	1	1			2	7.750

Abkürzungen: I.E.: Internationale Einheit; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht

Tabelle 3-12: Verbrauchsberechnung pro Patient und Gabe nach Altersgruppen für Eftrenonacog alfa

Altersgruppe (durchschnittliches KG)	Dosierung/ Verbrauch laut Fachinformation Unter-/ Obergrenze (I.E./kg KG)	Exakter Verbrauch pro Gabe (I.E.)	Verfügbare Packungsgrößen (I.E.)					Verbrauch pro Gabe (I.E.)
			250	500	1.000	2.000	3.000	
Patienten <6 Jahre (12,7 kg)	50	634,29	1	1				750
	60	761,14			1			1.000
Patienten 6 bis <12 Jahre (32,3 kg)	50	1.614,17	1	1	1			1.750
	60	1.937,00				1		2.000
Patienten 12 bis <18 Jahre (58,4 kg)	50	2.920,83					1	3.000
	100	5.841,67					2	6.000
Patienten ≥18 Jahre (76,5 kg)	50	3.826,54			1		1	4.000
	100	7.653,08	1	1	1		2	7.750

Abkürzungen: I.E.: Internationale Einheit; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht

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

Geben Sie in Tabelle 3-13 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht-medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) ^a	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^{b, c}
Zu bewertendes Arzneimittel		
Albutrepenonacog alfa	633,72 €(N1) (250 I.E. Pulver u. Lsg.-m. z. Herst. einer Inj.-lsg.)	17.101,92 € („fiktive“ N3) (2,28 €pro I.E.)
	1.256,39 €(N1) (500 I.E. Pulver u. Lsg.-m. z. Herst. einer Inj.-lsg.)	34.222,06 € („fiktive“ N3) (2,28 €pro I.E.)
	2.472,00 €(N1) (1.000 I.E. Pulver u. Lsg.-m. z. Herst. einer Inj.-lsg.)	67.595,25 € („fiktive“ N3) (2,25 €pro I.E.)
	4.886,63 €(N1) (2.000 I.E. Pulver u. Lsg.-m. z. Herst. einer Inj.-lsg.)	133.857,58 € („fiktive“ N3) (2,23 €pro I.E.)
	8.508,58 €(N1) (3.500 I.E. Pulver u. Lsg.-m. z. Herst. einer Inj.-lsg.)	233.256,58 € („fiktive“ N3) (2,22 €pro I.E.)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Eftrenonacog alfa	474,10 €(N1) (250 I.E. Pulver u. 5 ml Lsg.-m. z. Herst. einer Inj.-lsg.)	13.482,58 € („fiktive“ N3) (1,80 €pro I.E.)
	937,15 €(N1) (500 I.E. Pulver u. 5 ml Lsg.-m. z. Herst. einer Inj.-lsg.)	26.983,06 € („fiktive“ N3) (1,80 €pro I.E.)
	1.853,03 €(N1) (1.000 I.E. Pulver u. 5 ml Lsg.-m. z. Herst. einer Inj.-lsg.)	53.685,72 € („fiktive“ N3) (1,79 €pro I.E.)
	3.648,68 €(N1) (2.000 I.E. Pulver u. 5 ml Lsg.-m. z. Herst. einer Inj.-lsg.)	106.038,52 € („fiktive“ N3) (1,77 €pro I.E.)
	5.444,33 €(N1) (3.000 I.E. Pulver u. 5 ml Lsg.-m. z. Herst. einer Inj.-lsg.)	158.391,32 € („fiktive“ N3) (1,76 €pro I.E.)
^a Die Kosten pro Packung wurden auf Grundlage der angegebenen Preise in der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2021) berechnet, die Werte wurden auf zwei Nachkommastellen gerundet. Bei dem Packungspreis handelt es sich um den Preis, der für die Abgabe einer Einzelpackung (N1) anfällt. ^b Der Apothekenrabatt gemäß § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77 € wurde als gesetzlich vorgeschriebener Rabatt abgezogen (5).		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht-medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) ^a	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^{b, c}
<p>^c Gemäß § 3 Packungsgrößenverordnung (PackungsV), Satz 1, dürfen Arzneimittel zur Behandlung von Hämophilie im Rahmen der definierten Normgrößen zusammengestellt und als Abgabe einer Einzelpackung bewertet werden (6). Die „fiktive“ N3-Normgröße entspricht demnach 29-30 Einzelpackungen. CSL Behring geht davon aus, dass die wirtschaftlichste, größtmögliche Menge an verordneten Stückzahlen abgegeben wird, weshalb hier für die Berechnung der Kosten von 30 Einzelpackungen ausgegangen wird. Bei den Kosten handelt es sich um den Preis, der für die Abgabe von 30 Einzelpackungen inklusive einfacher Berücksichtigung des Apothekenzuschlags (fest und variabel) sowie des Notdienstzuschlags anfällt.</p> <p>Quelle: (7)</p> <p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Herst.: Herstellung; I.E.: Internationale Einheit; Inj.-lsg.: Injektionslösung; Lsg.-m.: Lösungsmittel; ml: Milliliter; N1: Einzelpackung; PackungsV: Packungsgrößenverordnung; SGB: Sozialgesetzbuch; u: und; z.: zur</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Seit dem 01.09.2020 werden FIX-Präparate nicht mehr direkt von Krankenhäusern und Hämophilie-Zentren, sondern über öffentliche Apotheken vertrieben. Daher sind alle für eine regelhafte Kostenberechnung im Rahmen der frühen Nutzenbewertung relevanten Informationen in der Lauer-Taxe der Präparate gelistet. Die Preise für die Grundlage der Kostenberechnung in Tabelle 3-13 der FIX-Präparate wurden den jeweiligen Lauer-Taxe-Einträgen (Stand: 15. Juli 2021) entnommen. Der Apothekenrabatt gemäß § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77 € wurde bei der Berechnung der Kosten in Tabelle 3-13 berücksichtigt und vom Apothekenverkaufspreis (AVP) zusammen mit dem Herstellerrabatt gemäß § 130a Absatz 1 Satz 6 SGB V subtrahiert.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 Fachinformation 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 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung ^a	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Albutrepenonacog alfa	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B	Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems – Faktor IX (Gebührenordnungsposition 32218)	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
		Hemmkörperbestimmung (Bethesda-Assay) (Gebührenordnungsposition 32227)	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eftrenonacog alfa	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B	Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems – Faktor IX (Gebührenordnungsposition 32218)	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
		Hemmkörperbestimmung (Bethesda-Assay) (Gebührenordnungsposition 32227)	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
^a Angaben aus dem Katalog des einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) der kassenärztlichen Bundesvereinigung (Stand: Quartal 3/2021) (8) Abkürzungen: EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Behandlung von Hämophilie B-Patienten sollte in einem bzw. in Zusammenarbeit mit einem qualifizierten Hämophilie-Zentrum erfolgen (9, 10).

Um die zu verabreichende Dosis und die Häufigkeit wiederholter Infusionen zu steuern, sollten die FIX-Plasmaspiegel während der Behandlung entsprechend bestimmt werden. Einzelne Patienten können in ihrem Ansprechen auf FIX variieren und zeigen unterschiedliche Halbwertszeiten und Wiederfindungsraten (incremental recovery, IR). Bei einer Bedarfsbehandlung und vor allem bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue gerinnungsanalytische Überwachung der FIX-Aktivität im Plasma unerlässlich.

Nach wiederholter Behandlung mit FIX-Präparaten sollten Patienten auf die Entwicklung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörpern) durch Bestimmung in BE mittels geeigneter biologischer Testverfahren überwacht werden. Wenn die erwarteten Spiegel der FIX-Aktivität im Plasma nicht erreicht werden, oder die Blutung nicht mit einer entsprechenden Dosis beherrscht wird, sollte ein biologischer Test durchgeführt werden, um das Vorhandensein von Hemmkörpern zu bestimmen.

Entsprechende Hinweise zur Überwachung der FIX-Plasmaspiegel sowie zur Bestimmung von Hemmkörpern finden sich in den Fachinformationen von Albutrepenonacog alfa und der zVT Eftrenonacog alfa. Dabei können aufgrund des seltenen Auftretens keine genaueren Angaben bezüglich der empfohlenen Häufigkeit gemacht werden. Diese ist individuell von der Behandlungssituation der Patienten (Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung) sowie von anderen Faktoren wie Schwere der Erkrankung und Therapieverlauf abhängig.

Es bestehen laut den Angaben der Fachinformationen keine regelhaften Unterschiede in der Inanspruchnahme zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen zwischen Albutrepenonacog alfa und der zVT Eftrenonacog alfa. Daher werden die in Tabelle 3-15 aufgeführten Leistungen nicht in die Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3.5 einbezogen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 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 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems – Faktor IX (Gebührenordnungsposition 32218)	24,10 €
Hemmkörperbestimmung (Bethesda-Assay) (Gebührenordnungsposition 32227)	20,70 €
Quelle: Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) (8) Abkürzungen: EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

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

Die Angaben der in Tabelle 3-15 aufgeführten zusätzlichen GKV-Leistungen sind dem Katalog des einheitlichen Bewertungsmaßstabs für ärztliche Leistungen (EBM) der kassenärztlichen Bundesvereinigung (Stand: Quartal 3/2021) entnommen (8).

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung ^a	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Albutrepenonacog alfa	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B	Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems - Faktor IX (Gebührenordnungsposition 32218)	Patienten-individuell unterschiedlich
		Hemmkörperbestimmung (Bethesda-Assay) (Gebührenordnungsposition 32227)	Patienten-individuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Eftrenonacog alfa	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B	Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems - Faktor IX (Gebührenordnungsposition 32218)	Patienten-individuell unterschiedlich
		Hemmkörperbestimmung (Bethesda-Assay) (Gebührenordnungsposition 32227)	Patienten-individuell unterschiedlich
^a Angaben aus dem Katalog des EBM der kassenärztlichen Bundesvereinigung (Stand: Quartal 3/2021) (8). Abkürzungen: EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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.

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Albutrepenonacog alfa	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten <6 Jahre Prophylaxe	59.481,19 € 89.205,96 €	n. b.	n. b.	59.481,19 € 89.205,96 €
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 6-<12 Jahre Prophylaxe	147.211,74 € 206.692,93 €	n. b.	n. b.	147.211,74 € 206.692,93 €
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 12-<18 Jahre Prophylaxe	262.381,98 € 366.036,38 €	n. b.	n. b.	262.381,98 € 366.036,38 €
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten ≥18 Jahre Prophylaxe	321.863,17 € 588.398,34 €	n. b.	n. b.	321.863,17 € 588.398,34 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eftrenonacog alfa	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten <6 Jahre Prophylaxe	70.333,13 € 93.310,88 €	n. b.	n. b.	70.333,13 € 93.310,88 €
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B,	163.644,01 € 184.305,03 €	n. b.	n. b.	163.644,01 € 184.305,03 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
	Patienten 6-<12 Jahre Prophylaxe				
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 12-<18 Jahre Prophylaxe	275.299,19 € 385.418,86 €	n. b.	n. b.	275.299,19 € 385.418,86 €
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten ≥18 Jahre Prophylaxe	368.610,07 € 499.969,67 €	n. b.	n. b.	368.610,07 € 499.969,67 €
Quelle: (7) Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; n. b.: Nicht berechenbar					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Wie in Abschnitt 3.2.2 beschrieben, deckt Albutrepenonacog alfa den therapeutischen Bedarf von Hämophilie B-Patienten sehr gut ab. Hier sind insbesondere der langanhaltende und zuverlässige Blutungsschutz und die sehr niedrige Anzahl an notwendigen Injektionen mit FIX zu nennen. Deshalb hat sich Albutrepenonacog alfa bereits wenige Jahre nach Zulassung im klinischen Alltag als Therapie der Wahl etabliert und wird bereits bei etwa der Hälfte der Prophylaxe-Patienten in Deutschland als Standardtherapie eingesetzt (11).

Therapieabbrüche und Kontraindikationen für Albutrepenonacog alfa) sind vor allem Überempfindlichkeitsreaktionen gegen den Wirkstoff und Hemmkörperbildung (3). Diese sind gemäß den Erkenntnissen des klinischen Studienprogrammes jedoch höchst selten und können bei jeder Substitutionstherapie mit FIX-Präparaten auftreten. Dies wird im regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht (PSUR) von Albutrepenonacog alfa bestätigt (12).

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.

Genauere Angaben über Abweichungen zu den in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten können aufgrund der bestehenden Unsicherheiten nicht gemacht werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Die aktuellen Preisangaben wurden der Lauer-Taxe (Stand 15. Juli 2021) (2) entnommen. Alle weiteren Informationen entstammen den Fachinformationen der einzelnen Arzneimittel (1, 3) sowie dem PSUR für Albutrepenonacog alfa (12). Dossiers zur Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet Hämophilie und die entsprechenden Bewertungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurden auf der Internetseite des G-BA abgerufen.

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. Swedish Orphan Biovitrum AB. Fachinformation ALPROLIX. Stand Februar. 2021. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 20.07.2021]
2. LAUER-Taxe Online. Stand der Information: 15.07.2020. 2021. Verfügbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>. [Zugriff am: 16.07.2021]
3. CSL Behring. Fachinformation IDELVION. Stand Februar. 2021. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 20.07.2021]
4. Gesundheitsberichterstattung (GBE) des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung aus dem Jahr 2017. 2021. Verfügbar unter: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=223:38826191D>. [Zugriff am: 20.07.2021]
5. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). 2021. Verfügbar unter: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf. [Zugriff am: 26.02.2021]
6. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Bestimmung und Kennzeichnung von Packungsgrößen für Arzneimittel in der vertragsärztlichen Versorgung. 2020. Verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/packungsv/>. [Zugriff am: 20.07.2021]
7. CSL Behring GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3. 2020.
8. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal 2021. 2021. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3_Quartal_2021.pdf. [Zugriff am: 20.7.2021]
9. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2020;26 Suppl 6:1-158.
10. Bundesärztekammer (BÄK). Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten - Gesamtnovelle 2020 in der vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats am 21.08.2020 beschlossenen Fassung. 2020. Verfügbar unter: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten_-_Gesamtnovelle_2020.pdf. [Zugriff am: 20.07.2021]
11. CSL Behring. Datenerhebung basierend auf einer proprietären longitudinalen Patienten- und Volumen-Tracking-Plattform in Deutschland. Data on File. 2021.
12. CSL Behring. Periodic Safety Update Report for Active Substance: Coagulation Factor IX, recombinant from 31 March 2021.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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 folgenden Abschnitte zur qualitätsgesicherten Anwendung zitieren die Fachinformation von Albutreponocog alfa. Die Nummerierung der Kapitel ist aufgehoben, um eine Verwechslung mit der Dossier-Nummerierung zu vermeiden.

Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Die Therapie sollte unter der Aufsicht eines in der Hämophilie-Behandlung erfahrenen Arztes erfolgen.

Zuvor unbehandelte Patienten (PUPs)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von IDELVION bei zuvor unbehandelten Patienten wurde bisher noch nicht nachgewiesen.

Therapieüberwachung

Zur Festlegung der benötigten Dosis und Infusionshäufigkeiten werden geeignete Bestimmungen der FIX-Spiegel im Verlauf der Behandlung empfohlen. Das Ansprechen der jeweiligen Patienten auf FIX kann variieren, was sich an unterschiedlichen Halbwertszeiten und Recoveries zeigt. Die Dosierung auf Basis des Körpergewichts muss bei unter- oder übergewichtigen Patienten eventuell angepasst werden. Vor allem bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue gerinnungsanalytische Überwachung (FIX-Aktivität im Plasma) der Substitutionstherapie unerlässlich.

Bei Verwendung eines auf der Thromboplastinzeit (aPTT) basierenden einstufigen In-vitro-Gerinnungstests zur Bestimmung der FIX-Aktivität in Blutproben des Patienten, können die Ergebnisse der FIX-Aktivität sowohl von der Art des verwendeten aPTT-Reagenz als auch vom verwendeten Referenzstandard erheblich beeinflusst werden. Messungen mit einem einstufigen Gerinnungstest, bei dem ein auf Kaolin basiertes aPTT-Reagenz oder ein Aktin FS aPTT-Reagenz verwendet werden, resultieren voraussichtlich in einer Bestimmung zu niedriger Aktivitätsspiegeln. Dies ist besonders dann zu beachten, wenn das Labor und/oder die im Test verwendeten Reagenzien gewechselt werden.

Dosierung

Dosierung und Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem Schweregrad des FIX-Mangels, nach Ort und Ausmaß der Blutung und nach dem klinischen Zustand des Patienten.

Die Menge des verabreichten FIX wird in Internationalen Einheiten (I.E.), entsprechend dem gegenwärtigen WHO-Standard für FIX-Produkte, angegeben. Die FIX-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (bezogen auf normales Humanplasma) oder in Internationalen Einheiten (bezogen auf einen internationalen Standard für FIX im Plasma) angegeben.

Eine I.E. FIX-Aktivität entspricht dem FIX-Gehalt von 1 ml normalem Humanplasma.

Bedarfsbehandlung

Die Berechnung der benötigten Dosis an FIX basiert auf dem empirischen Ergebnis, dass eine I.E. FIX pro kg Körpergewicht den FIX-Spiegel im Plasma um einen Durchschnittswert von 1,3 I.E./dl (1,3% des Normalwertes) bei Patienten >12 Jahren und um 1,0 I.E./dl (1,0% des Normalwertes) bei Patienten <12 Jahren anhebt. Die benötigte Dosis wird nach folgender Formel berechnet:

Erforderliche Einheiten (I.E.) = Körpergewicht [kg] × gewünschter Faktor IX Anstieg [% des Normalwertes oder I.E./dl] × { reziproke beobachtete Recovery (I.E./kg pro I.E./dl) }

Gewünschter FIX-Anstieg (I.E./dl oder % des Normalwertes) =
Dosis (I.E.) × Recovery (I.E./dl pro I.E./kg)/Körpergewicht (kg)

Die zu verabreichende Dosis und die Häufigkeit der Verabreichung sollten sich stets nach der individuellen klinischen Wirksamkeit richten.

Patienten <12 Jahre

Für eine zunehmende Recovery von 1 I.E./dl pro 1 I.E./kg, wird die Dosis folgendermaßen berechnet:

Erforderliche Einheiten (I.E.) =
Körpergewicht (kg) × gewünschter FIX-Anstieg (I.E./dl) × 1 dl/kg

Beispiel

1. Erforderlich ist ein Höchstwert von 50% des Normalwertes bei einem 20 kg Patienten mit schwerer Hämophilie B. Die entsprechende Dosis wäre $20 \text{ kg} \times 50 \text{ I.E./dl} \times 1 \text{ dl/kg} = 1.000 \text{ I.E.}$
2. Erwartet wird, dass aus einer IDELVION-Dosis von 1.000 I.E., verabreicht an einen 25 kg Patienten, ein Höchstanstieg nach der Injektion von FIX von $1.000 \text{ I.E./25 kg} \times 1,0 \text{ (I.E./dl pro I.E./kg)} = 40 \text{ I.E./dl}$ (40% des Normalwertes) resultiert.

Patienten >12 Jahre

Für eine zunehmende Recovery von 1,3 I.E./dl pro 1 I.E./kg, wird die Dosis folgendermaßen berechnet:

Erforderliche Einheiten (I.E.) =

Körpergewicht (kg) × gewünschter Faktor FIX-Anstieg (I.E./dl) × 0,77 dl/kg

Beispiel

1. Erforderlich ist ein Höchstwert von 50% des Normalwertes bei einem 80 kg Patienten mit schwerer Hämophilie B. Die entsprechende Dosis wäre $80 \text{ kg} \times 50 \text{ I.E./dl} \times 0,77 \text{ dl/kg} = 3.080 \text{ I.E.}$
2. Erwartet wird, dass aus einer IDELVION-Dosis von 2.000 I.E., verabreicht an einen 80 kg Patienten, ein Höchstanstieg nach der Injektion von FIX von $2.000 \text{ I.E.} \times 1,3 \text{ (I.E./dl pro I.E./kg)} / 80 \text{ kg} = 32,5 \text{ I.E./dl}$ (32,5% des Normalwertes) resultiert.

Bei den folgenden Blutungsereignissen soll die FIX-Aktivität während des entsprechenden Zeitraums nicht unter den angegebenen Wert (in % der Norm oder I.E./dl) abfallen. Die folgende Tabelle dient als Empfehlung für die Dosierung bei Blutungsereignissen und chirurgischen Eingriffen:

Tabelle 3-18: Empfehlung für die Dosierung bei Blutungsereignissen und chirurgischen Eingriffen

Schweregrad der Blutung/Art des chirurgischen Eingriffs	Benötigter Faktor IX-Spiegel (%) (I.E./dl)	Häufigkeit der Dosierung (Stunden)/Dauer der Behandlung (Tage)
<u>Blutung</u> Geringfügige oder moderate Hämarthrosen, Muskelblutungen (ausgenommen Iliopsoas) oder Blutungen in der Mundhöhle	30-60	Eine Einzeldosis sollte für die Mehrheit der Blutungen ausreichend sein. Erhaltungsdosis nach 24-72 Stunden, wenn es noch weitere Hinweise auf Blutungen gibt.
<u>Schwere Blutungen</u> Lebensbedrohliche Blutungen, tiefe Muskelblutungen (eingeschlossen Iliopsoas)	60-100	Wiederholung der Infusion alle 24-72 Stunden in der ersten Woche, danach eine wöchentliche Erhaltungsdosis, bis die Blutung gestillt und eine Heilung erreicht ist.
<u>Kleinere chirurgische Eingriffe</u> Einschließlich unkomplizierter Zahnextraktion	50-80 (prä- und postoperativ)	Eine Einzeldosis kann für die Mehrheit der kleineren Eingriffe ausreichend sein. Wenn nötig, kann eine Erhaltungsdosis nach 24-72 Stunden verabreicht werden, bis die Blutung gestillt und eine Heilung erreicht ist.
<u>Größere Eingriffe</u>	60-100 (prä- und postoperativ)	Wiederholung der Infusion alle 24-72 Stunden in der ersten Woche, danach eine Erhaltungsdosis ein- bis zweimal die Woche, bis die Blutung gestillt und eine Heilung erreicht ist.
Abkürzungen: dl: Deziliter; I.E.: Internationale Einheit		

Prophylaxe

Zur Langzeitprophylaxe gegen Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie B ist die übliche Dosis 35 bis 50 I.E./kg einmal wöchentlich.

Manche Patienten, die auf ein einmal wöchentliches Therapieschema gut eingestellt sind, können mit bis zu 75 I.E./kg in einem Intervall von 10 oder 14 Tagen behandelt werden. Bei Patienten >18 Jahren kann eine weitere Verlängerung des Behandlungsintervalls in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

In manchen Fällen, besonders bei jungen Patienten, können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

Nach einer Blutung während der Prophylaxe sollten Patienten ihr Prophylaxeschema so genau wie möglich aufrechterhalten. Zwei Dosen IDELVION® sollten in einem Abstand von mindestens 24 Stunden verabreicht werden. Der Abstand kann aber auch ausgedehnt werden, wenn es für den Patienten angemessen erscheint.

Kinder und Jugendliche

Zur Langzeitprophylaxe liegt die empfohlene Dosierung bei 35 bis 50 I.E./kg einmal wöchentlich (siehe Abschnitt 5.1 und 5.2 der Fachinformation). Für Jugendliche ab 12 Jahren gelten dieselben Dosisempfehlungen wie für Erwachsene (siehe oben).

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Das rekonstituierte Produkt sollte mit einer für den Patienten angenehmen Geschwindigkeit, bis maximal 5 ml/min, langsam intravenös injiziert/infundiert werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

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

Bekannte allergische Reaktion auf Hamsterprotein.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeit

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen sind bei der Anwendung von IDELVION® möglich. Das Produkt enthält Spuren von Hamsterprotein. Falls Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, sollten Patienten angewiesen werden, die Anwendung des Arzneimittels sofort zu unterbrechen und ihren Arzt aufzusuchen. Die Patienten sollen über frühe Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen informiert werden, wie z. B. quaddelartiger Hautausschlag, generalisierte Nesselsucht, Engegefühl in der Brust, pfeifendes Atemgeräusch, Hypotonie und Anaphylaxie.

Im Falle eines Schocks sollen die aktuellen medizinischen Richtlinien zur Schockbehandlung beachtet werden.

Inhibitoren

Nach wiederholter Behandlung mit humanem FIX sollten die Patienten auf die Bildung neutralisierender Antikörper (Hemmkörper) hin überwacht werden, die unter Verwendung geeigneter biologischer Testverfahren in BE quantifiziert werden sollten. Während der

Faktorerersatztherapie mit IDELVION[®] wurde bei der Behandlung von Hämophilie B über die Bildung eines Inhibitors gegen Faktor IX berichtet.

In der Literatur finden sich Berichte über einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines FIX-Hemmkörpers und allergischen Reaktionen. Daher sollen Patienten mit allergischen Reaktionen auf das Vorhandensein eines Hemmkörpers getestet werden. Weiterhin sollte bedacht werden, dass Patienten mit FIX-Hemmkörpern ein erhöhtes Anaphylaxie-Risiko bei fortgesetzter FIX-Behandlung aufweisen können.

Aufgrund des Risikos allergischer Reaktionen auf FIX-Produkte sollte die initiale Gabe von FIX nach Ermessen des behandelnden Arztes unter klinischer Beobachtung durchgeführt werden, sodass gegebenenfalls eine angemessene Therapie von allergischen Reaktionen erfolgen kann.

Thromboembolie

Wegen des möglichen Risikos thrombotischer Komplikationen sollte bei der Anwendung von FIX-Produkten bei Patienten mit Lebererkrankungen, nach Operationen, bei Neugeborenen oder bei Patienten mit Risiko für thrombotische Ereignisse oder Verbrauchskoagulopathie (disseminierte intravaskuläre Gerinnung, DIC) eine klinische Überwachung auf Frühzeichen thrombotischer Koagulopathie bzw. Verbrauchskoagulopathie mittels geeigneter biologischer Tests erfolgen. In jedem der genannten Fälle soll der Nutzen einer Therapie mit IDELVION[®] gegen das Risiko dieser Komplikationen abgewogen werden.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren kann eine Substitutionstherapie mit FIX das kardiovaskuläre Risiko erhöhen.

Katheter-assoziierte Komplikationen

Wenn ein ZVK erforderlich ist, sollte das Risiko von Katheter-assoziierten Komplikationen einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und Katheter-assoziierten Thrombosen berücksichtigt werden.

Ältere Menschen

An klinischen Studien mit IDELVION[®] nahmen keine Patienten ab 65 Jahren teil. Es ist nicht bekannt, ob ihre Reaktionen von denen jüngerer Patienten abweichen.

Immuntoleranz-Induktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Nutzung von IDELVION[®] zur Immuntoleranz-Induktion wurde nicht untersucht.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 8,6 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 0,4% der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g für einen Erwachsenen.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten für Erwachsene, Kinder und Jugendliche.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation)

Es wurden keine Wechselwirkungen von FIX-Produkten (rDNA) vom Menschen mit anderen Arzneimitteln berichtet.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

Es wurden keine Reproduktionsstudien am Tier mit FIX durchgeführt. Aufgrund des seltenen Vorkommens der Hämophilie B bei Frauen gibt es keine Erfahrungen über die Anwendung von FIX während der Schwangerschaft und Stillzeit.

Daher sollte FIX in der Schwangerschaft und Stillzeit nur bei eindeutiger Indikationsstellung angewendet werden.

Es liegen keine Daten zur Auswirkung von FIX auf die Fertilität vor.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation)

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

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Es wurden keine Symptome einer Überdosierung mit IDELVION® berichtet.

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 Ib (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.

Für Albutrepenonacog alfa gelten folgende Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe oder den Gebrauch:

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

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.

Nicht zutreffend.

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.

Nachfolgende Maßnahmen zur Risikominimierung, die im aktuellen Risk-Management-Plan sowie im European Public Assessment Report (EPAR) aufgeführt sind, wurden im Zulassungsverfahren empfohlen. Tabelle 3-19 gibt eine Übersicht über die Sicherheitsbedenken, Tabelle 3-20 fasst die laufenden und geplanten Studien/Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan zusammen und Tabelle 3-21 gibt eine Übersicht über die geplanten Maßnahmen zur Risikominimierung.

Tabelle 3-19: Übersicht der Sicherheitsbedenken

Erhebliche erkannte Risiken	<ul style="list-style-type: none"> • Allergische/anaphylaktische Reaktionen • Entwicklung von Hemmkörpern gegen Faktor IX
Erhebliche potenzielle Risiken	<ul style="list-style-type: none"> • TEEs • Entwicklung von Antikörpern gegen CHO-Wirtszellproteine • Dosierungsfehler aufgrund der Verschiedenheit der Tests zur Überwachung der Faktor IX-Spiegel während der Behandlung
Fehlende Informationen	<ul style="list-style-type: none"> • Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Funktionsstörung der Nieren oder der Leber • Wirksamkeit und Sicherheit bei PUPs • Erfahrung bei Schwangerschaft und Stillzeit, einschließlich Geburtsvorbereitung und Geburt • Erfahrungen bei älteren Patienten (65 Jahre und älter) • Erfahrungen bei Patienten mit ITI (off-label-Anwendung)
Abkürzungen: CHO: Ovar des Chinesischen Hamsters; ITI: Immuntoleranz-Induktion; PUPs: Zuvor unbehandelte Patienten; TEEs: Thromboembolische Ereignisse	

Tabelle 3-20: Laufende und geplante Studien/Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan

Studie/Maßnahme, Art, Bezeichnung und Kategorie	Zielvorgaben	Angesprochene Sicherheitsprobleme	Status (geplant, begonnen)	Datum der Einreichung von Zwischen- oder Abschlussberichten (geplant oder tatsächlich)
CSL654_3003 A Phase 3b open-label, multicenter, Safety and Efficacy Extension Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B. PTP-Arm abgeschlossen PUP-Arm laufend	Hauptstudie: Zur Erhebung von Sicherheitsinformationen zu rIX-FP gemessen anhand neuer Fällen von Hemmkörpern gegen Faktor IX. Operations-Substudie: <ul style="list-style-type: none"> • Zur Erhebung von Wirksamkeitsinformationen zu rIX-FP zur Verhinderung und Kontrolle von Blutungen während operativen Eingriffen. 	<ul style="list-style-type: none"> • Allergische/anaphylaktische Reaktionen • Entwicklung von Faktor IX-Hemmkörper • TEEs • Entwicklung von Antikörpern gegen CHO-Wirtszellproteine • Dosierungsfehler aufgrund der Verschiedenheit der Tests zur Überwachung der Faktor IX-Spiegel während der Behandlung 	Finales Protokoll:	14. Mai 2013
			Protokoll Amendment 5:	02. Dezember 2016
			Studienstart:	06. Februar 2014
			Finaler PTP-Bericht	14. März 2019
			Studienende:	PUP-Studie laufend – geplante Beendigung April-2020 ^a
			Finaler PUP-Bericht:	Wird sechs Monate nach Studienende zur Verfügung gestellt. ^b

Studie/Maßnahme, Art, Bezeichnung und Kategorie	Zielvorgaben	Angesprochene Sicherheitsprobleme	Status (geplant, begonnen)	Datum der Einreichung von Zwischen- oder Abschlussberichten (geplant oder tatsächlich)
	<ul style="list-style-type: none"> Zur Erhebung von Sicherheitsinformationen zu rIX-FP während der intra- und postoperativen Perioden. 	<ul style="list-style-type: none"> Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Funktionsstörung der Nieren oder der Leber Wirksamkeit und Sicherheit bei PUPs 		
Participation in EUHASS to collect long-term safety data. Laufend	Prüfung der verfügbaren Post-Marketing-Daten auf Sicherheitsprobleme	<ul style="list-style-type: none"> Allergische/anaphylaktische Reaktionen TEEs Entwicklung von Faktor IX-Hemmkörper Anwendung und Sicherheit bei älteren Patienten (≥65 Jahre) 	Geplanter regelmäßiger Bericht von EUHASS	Vorläufige Updates auf Grundlage der EUHASS-Berichte werden den zuständigen Behörden mit jedem PSUR zur Verfügung gestellt.
<p>^a Anfang Juni 2021 abgeschlossen</p> <p>^b Voraussichtlich November 2021</p> <p>Abkürzungen: CHO: Ovar des Chinesischen Hamsters; EUHASS: European HAemophilia Safety Surveillance; PSUR: Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte; PTP: Vorbehandelter Patient; PUP(s): Zuvor unbehandelte(r) Patient(en); rIX-FP: Rekombinantes Fusionsprotein aus Blutgerinnungsfaktor IX und Albumin; TEEs: Thromboembolische Ereignisse</p>				

Tabelle 3-21: Übersichtstabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<i>Erhebliche erkannte Risiken</i>		
Allergische/anaphylaktische Reaktionen	Abschnitt 4.3 (Gegenanzeigen), 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation (SmPC) enthalten angemessene Informationen und Hinweise.	Keine vorgeschlagen

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Entwicklung von Hemmkörpern gegen Faktor IX	Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation (SmPC) enthalten angemessene Informationen und Hinweise.	Keine vorgeschlagen
TEEs	Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation (SmPC) enthalten angemessene Informationen und Hinweise.	Keine vorgeschlagen
Entwicklung von Antikörpern gegen CHO-Wirtszellproteine	Abschnitt 4.3 (Gegenanzeigen), 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation (SmPC) enthalten angemessene Informationen und Hinweise.	Keine vorgeschlagen
Dosierungsfehler aufgrund der Verschiedenheit der Tests zur Überwachung der Faktor IX-Spiegel während der Behandlung.	Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) der Fachinformation (SmPC) enthält Informationen über die Art eines aPTT-Reagenz und über die voraussichtliche Faktor IX-Aktivität.	Keine vorgeschlagen
<i>Fehlende Informationen</i>		
Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Funktionsstörung der Nieren oder der Leber	Keine vorgeschlagen	Keine vorgeschlagen
Wirksamkeit und Sicherheit bei PUPs	Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) der Fachinformation (SmPC) enthält geeignete Informationen und Hinweise.	Keine vorgeschlagen
Erfahrung bei Schwangerschaft und Stillzeit, einschließlich Geburtsvorbereitung und Geburt	Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) der Fachinformation (SmPC) enthält geeignete Informationen und Hinweise.	Keine vorgeschlagen
Erfahrungen bei älteren Patienten (65 Jahre und älter)	Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) der Fachinformation (SmPC)	Keine vorgeschlagen

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	enthält angemessene Informationen und Hinweise.	
Erfahrungen bei Patienten mit ITI (off-label Anwendung)	Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) der Fachinformation (SmPC) enthält den Hinweis, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von rIX-FP nicht für ITI untersucht wurde.	Keine vorgeschlagen
Abkürzungen: aPTT: Aktivierte partielle Thromboplastinzeit; CHO: Ovar des Chinesischen Hamsters; ITI: Immuntoleranz-Induktion; PUPs: Zuvor unbehandelte Patienten; rIX-FP: Rekombinantes Fusionsprotein aus Blutgerinnungsfaktor IX und Albumin; SmPC: Fachinformation; TEEs: Thromboembolische Ereignisse		

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.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Nicht zutreffend.

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

Es bestehen keine 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.

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation (1), dem Risk-Management-Plan (2) sowie dem EPAR (3) entnommen.

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. CSL Behring. Fachinformation IDELVION. Stand Februar. 2021. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 20.07.2021]
2. CSL Behring. EU Risk Management Plan for Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX with Albumin (rIX-FP). Version 3.4. 26. January 2019. 2019.
3. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report: Idelvion: International non-proprietary name: albutrepenonacog alfa. Procedure No. EMA/CHMP/601433/2014. 25.02.2016. 2016. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/idelvion>. [Zugriff am: 04.08.2021]

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-22 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Bestimmungen des Faktor IX-Spiegels	„Zur Festlegung der benötigten Dosis und Infusionshäufigkeiten werden geeignete Bestimmungen der Faktor IX-Spiegel im Verlauf der Behandlung empfohlen. Das Ansprechen der jeweiligen Patienten auf Faktor IX kann variieren, was sich an unterschiedlichen Halbwertszeiten und Recoveries zeigt. Die Dosierung auf Basis des Körpergewichts muss bei unter- oder übergewichtigen Patienten eventuell angepasst werden. Vor allem bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue gerinnungsanalytische Überwachung (Faktor IX-Aktivität im Plasma) der Substitutionstherapie unerlässlich.“ (Seite 1, Abschnitt 4.2)	ja
2	Hemmkörperbestimmung	„Nach wiederholter Behandlung mit humanem Blutgerinnungsfaktor IX sollten die Patienten auf die Bildung neutralisierender Antikörper (Hemmkörper) hin überwacht werden, die unter Verwendung geeigneter biologischer Testverfahren in Bethesda-Einheiten (BE) quantifiziert werden sollten. Während der Faktorerersatztherapie mit IDELVION [®] wurde bei der Behandlung von Hämophilie B über die Bildung eines Inhibitors gegen Faktor IX berichtet.“	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		In der Literatur finden sich Berichte über einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Faktor IX-Hemmkörpers und allergischen Reaktionen. Daher sollen Patienten mit allergischen Reaktionen auf das Vorhandensein eines Hemmkörpers getestet werden. Weiterhin sollte bedacht werden, dass Patienten mit Faktor IX-Hemmkörpern ein erhöhtes Anaphylaxie-Risiko bei fortgesetzter Faktor IX-Behandlung aufweisen können.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4)	
Abkürzungen: BE: Bethesda-Einheiten			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben in Tabelle 3-22 wurden der Fachinformation von Albutrepenonacog alfa entnommen (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Alle erforderlichen Leistungen laut Fachinformation (1) werden bereits durch den aktuell gültigen EBM abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Die Verfügbarkeit entsprechender Gebührenordnungspositionen für die in Tabelle 3-22 aufgeführten ärztlichen Leistungen wurde auf Basis des EBM mit dem Stand vom 3. Quartal 2021 geprüft (2).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. CSL Behring. Fachinformation IDELVION. Stand Februar. 2021. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 20.07.2021]
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal 2021. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2021.pdf. [Zugriff am: 20.7.2021]