



# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V):

Nonacog beta pegol

(Neues Anwendungsgebiet: Hämophilie B, < 12 Jahre)

Vom 15. Februar 2024

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung .....	16
4.	Verfahrensablauf .....	16
5.	Beschluss .....	18
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	23
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren.....</b>	<b>27</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	27
2.	Bewertungsentscheidung .....	27
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	27
2.2	Nutzenbewertung .....	27
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....</b>	<b>28</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	29
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	34
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	35
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	35
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	36
5.1	Stellungnahme der Novo Nordisk GmbH .....	36

5.2	Stellungnahme der Ascendis Pharma Endokrinologie GmbH .....	49
5.3	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) .....	54
5.4	Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa).....	68
D.	Anlagen .....	72
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	72
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	78

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Nonacog beta pegol (Refixia) wurde am 1. November 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 4. August 2023 hat Nonacog beta pegol die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 31.08.2023 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Nonacog beta pegol mit dem neuen Anwendungsgebiet „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten 0 bis < 12 Jahre mit Hämophilie B (angeborener Faktor IX-Mangel).“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2023 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht

und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Nonacog beta pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Nonacog beta pegol nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nonacog beta pegol (Refixia) gemäß Fachinformation**

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). Refixia kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.02.2024):**

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) im Alter von < 12 Jahren.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Patientinnen und Patienten im Alter von < 12 Jahren mit Hämophilie B

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nonacog beta pegol:**

- rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate

#### **Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

zu 1. Derzeit sind für die Behandlung der Hämophilie B im vorliegenden Anwendungsgebiet der Patientinnen und Patienten im Alter von < 12 Jahren verschiedene plasmatische und rekombinante Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate zugelassen:

- Rekombinante Faktor IX Präparate beinhalten das gentechnisch hergestellte humane Faktor IX-Glykoprotein:
  - Nonacog alfa und Nonacog gamma unterscheiden sich in der Glykosylierung, beinhalten jedoch beide das natürliche humane Faktor IX-Glykoprotein mit der vollständigen Aminosäuresequenz
  - Albutrepenonacog alfa ist ein rekombinantes Fusionsprotein aus dem humanen Faktor IX-Glykoprotein und Albumin
  - Nonacog beta pegol ist ein rekombinanter humaner Faktor IX mit einem Polyethylenglycol (PEG)

- Eftrenonacog alfa ist ein rekombinantes Fusionsprotein aus dem humanen Faktor IX-Glykoprotein und der Fc-Domäne von humanen IgG1
  - Humane Plasma-Faktor-IX-Präparate<sup>2</sup> enthalten das aus Kryopräzipitaten gewonnene humanidentische Faktor IX-Glykoprotein. Sie werden aus großen menschlichen Plasmapools gewonnen und sind zur Behandlung und zur Prophylaxe bei Hämophilie B zugelassen.
  - Kombinationspräparate aus den Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X<sup>3</sup> sind zur Behandlung von Blutungen und zur perioperativen Vorbeugung bei erblichem Mangel an einem der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren zugelassen, wenn kein gereinigtes spezifisches Gerinnungsprodukt zur Verfügung steht.
  - Eine mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion ist zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-B-Patienten mit FIX Inhibitor zugelassen.
  - Ein rekombinantes Blutgerinnungsfaktor VIIa-Präparat (Wirkstoff: Eptacog alfa) ist zur Behandlung von Blutungen und Prophylaxe von Blutungen im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen bei u. a. Patienten mit angeborener Hämophilie mit Hemmkörpern gegen Blutgerinnungsfaktor IX zugelassen. Zur dauerhaften Behandlung der substituionspflichtigen Hämophilie B ist es nicht zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse des G-BA zur frühen Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet „Hämophilie B“ vor: Albutrepenonacog alfa vom 01. Dezember 2016 und vom 07. April 2022, Eftrenonacog alfa vom 15. Dezember 2016 (aufgehoben), Nonacog beta pegol vom 19. April 2018, Etranacogen Dezaparvovec vom 19. Oktober 2023 und Eftrenonacog alfa vom 1. Februar 2024.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor IX substituionspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt.

Zusammenfassend liegt wenig Evidenz für die Behandlung von Hämophilie B vor. Es wurden weder hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit noch zur Frage des Nebenwirkungsprofils oder des Sicherheitsrisikos evidenzgesicherte Angaben gefunden, die dazu führen würden, dass eine Therapie mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten regelhaft in der Behandlung von Blutungen oder Behandlung der Hämophilie B vorzuziehen ist. Direkt vergleichende Studien von plasmatischen und rekombinanten Faktor IX Präparaten liegen nicht vor.

Aus den vorliegenden G-BA Beschlüssen zur Nutzenbewertung der niedrig-frequenten rekombinanten Faktor-IX-Präparate (Wirkstoffe Nonacog beta pegol, Albutrepenonacog

---

<sup>2</sup> Unterschiedliche Fertigarzneimittel verfügbar.

<sup>3</sup> Unterschiedliche Fertigarzneimittel verfügbar.

alfa) lassen sich ebenfalls keine Aussagen zur vergleichenden Wirksamkeit, Sicherheit und zum vergleichenden Nebenwirkungsprofil gegenüber anderen rekombinanten oder plasmatischen Faktor-IX-Präparaten ableiten, da keine vergleichenden Studien vorlagen. Eine mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion ist nur bei Patienten mit vorhandenen Faktor IX-Inhibitoren zugelassen und kommt daher für das vorliegende Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor IX-Präparate als gleichwertig anzusehen und kommen somit gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nonacog beta pegol wie folgt bewertet:

Für Patientinnen und Patienten im Alter von < 12 Jahren mit Hämophilie B ist der Zusatznutzen für Nonacog beta pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Ergänzend legt der pharmazeutische Unternehmer die die zulassungsbegründenden einarmigen Studien Paradigm 5 (vorbehandelte, männliche Patienten im Alter von ≤ 12 Jahren) und Paradigm 6 (nicht vorbehandelte, männliche Patienten im Alter von < 6 Jahren) mit Patienten mit schwerer Hämophilie B (≤ 2 % Faktor-IX-Aktivität) vor. Die vorgelegten, einarmigen Studie sind aufgrund des Fehlens des Vergleiches gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet.

Insgesamt kann auf der Grundlage der vorgelegten Studien für Patientinnen und Patienten im Alter von < 12 Jahren mit Hämophilie B kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.

### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Nonacog beta pegol (Handelsname: Refixia).

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) im Alter von < 12 Jahren.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt keine direkt vergleichende Studie für Nonacog beta pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Ergänzend legt der pharmazeutische Unternehmer die die zulassungsbegründenden einarmigen Studien Paradigm 5 (vorbehandelte, männliche Patienten im Alter von  $\leq 12$  Jahren) und Paradigm 6 (nicht vorbehandelte, männliche Patienten im Alter von  $< 6$  Jahren) mit Patienten mit schwerer Hämophilie B ( $\leq 2$  % Faktor-IX-Aktivität) vor. Die vorgelegten, einarmigen Studie sind aufgrund des Fehlens des Vergleiches gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet.

In der Gesamtschau ist für Patientinnen und Patienten im Alter von  $< 12$  Jahren mit Hämophilie B der Zusatznutzen für Nonacog beta pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem vorliegenden Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer hergeleiteten Patientenzahlen zugrunde, welche grundsätzlich als plausibel eingeschätzt werden jedoch aufgrund von Unklarheiten der Gleichsetzung von „behandelten“ Patientinnen und Patienten als Faktor-IX-substitutionspflichtig Patientinnen und Patienten und im DHR-Jahresbericht nicht enthaltenen, entsprechenden Definitionen mit Unsicherheiten behaftet.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Refixia (Wirkstoff: Nonacog beta pegol) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Februar 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/all-authorised-presentations/refixia-epar-all-authorised-presentations\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/all-authorised-presentations/refixia-epar-all-authorised-presentations_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nonacog beta pegol soll durch in der Therapie von Patienten mit Hämophilie B erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2024).

Die Kosten der Bedarfsbehandlung für Hämophilie B-Patienten sind individuell verschieden und werden nicht dargestellt. Es werden nur die Kosten der Prophylaxe-Therapie dargestellt.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nonacog beta pegol	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>rekombinante Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate</i>				
Albutrepenonacog alfa	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Eftrenonacog alfa	kontinuierlich, 1 x alle 7 oder 1 x alle 10 Tage	52,1 - 36,5	1	52,1 - 36,5
Nonacog alfa	kontinuierlich, 1 x alle 3 bis 4 Tage	91,3 - 121,7	1	91,3 - 121,7
Nonacog gamma	kontinuierlich, 1 x alle 3 bis 4 Tage	91,3 - 121,7	1	91,3 - 121,7
<i>plasmatische Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate</i>				
Humanplasmatische Präparate <sup>4</sup>	kontinuierlich, alle 3 bis 4 Tage	91,3 – 121,7	1	91,3 – 121,7

### Verbrauch:

Es wird der theoretische Jahresverbrauch von Nonacog beta pegol sowie der Wirkstoffe (Faktor IX-Präparate) der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt, der zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten bis 12 Jahren mit schwerer Hämophilie B benötigt wird. Die Behandlung mit humanplasmatischen Präparaten wird erst ab 6 Jahren empfohlen.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Der Verbrauch wird gemäß der jeweiligen Fachinformation pro Injektion für die relevanten Altersgruppen (Kinder bis unter 6 Jahre, Kinder ab 6 bis unter 12 Jahre) berechnet.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“<sup>5</sup> zugrunde gelegt. Für das zugrundeliegende Gewicht in den

<sup>4</sup> Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu AlphaNine Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

<sup>5</sup> Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 09.12.2019]. URL: [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

jeweiligen männlichen Altersgruppen wurden die Spannen von 6 bis unter 12 Jahren (24,0 kg – 42,7 kg) und von unter 1 bis unter 6 Jahren (7,8 kg – 21,0 kg) bestimmt.

Für die Kostenberechnung werden folgende Dosierungsspannen herangezogen:

Für die Berechnung der oberen Kostenspanne die Dosierung mit der häufigsten Applikation und das höchste Körpergewicht der jeweiligen Altersgruppe. Für die Berechnung der Kostenuntergrenze wird die Dosierung mit dem größten Intervall und das geringste Körpergewicht der jeweiligen Altersspanne herangezogen.

Grundsätzlich können in einigen Fällen, insbesondere bei jüngeren Patienten, kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

Da Faktor IX-Präparate nach Rekonstitution nur maximal 8 Stunden aufbewahrt werden können, muss ein Verwurf berücksichtigt werden; folglich wird der Verbrauch pro Injektion abgebildet.

Der Verbrauch an Durchstechflaschen bzw. Fertigspritzen wurde auf der Grundlage des gewichtsadjustierten Bedarfs an I.E. Faktor-IX/ Injektion packungsgrößenoptimiert gestückelt. So wurde zum Beispiel für einen unter 12-Jährigen mit einem Bedarf an 1708 I.E./Injektion diese zusammengesetzt aus drei Durchstechflaschen mit jeweils 1000 I.E., 500 I.E. und 250 I.E. Faktor- IX.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Nonacog beta pegol	40 I.E. /kg	<b>6 bis &lt; 12 Jahre</b>			
		960 I.E.	1 x 1000 I.E.	52,1	52,1 x 1000 I.E.
		1708 I.E.	1 x 2000 I.E.	52,1	52,1 x 2000 I.E.
		<b>0 bis &lt; 6 Jahre</b>			
		312 I.E.	1 x 500 I.E.	52,1	52,1 x 500 I.E.
		840 I.E.	1 x 1000 I.E.	52,1	52,1 x 1000 I.E.
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<i>rekombinante Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate</i>					
Albutrepenonacog alfa	35 – 50 I.E. /kg	<b>6 bis &lt; 12 Jahre</b>			
		840 I.E.	1 x 1000 I.E.	52,1	52,1 x 1000 I.E.
		2135 I.E.	1 x 2000 I.E. + 1 x 250 I.E.	52,1	52,1 x 2000 I.E. + 52,1 x 250 I.E.
		<b>0 bis &lt; 6 Jahre</b>			
		273 I.E.	1 x 500 I.E.	52,1	52,1 x 500 I.E.
		1050 I.E.	1 x 1000 I.E. + 1 x 250 I.E.	52,1	52,1 x 1000 I.E. + 52,1 x 250 I.E.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Eftrenonacog alfa	50 – 60 I.E./kg	<b>6 bis &lt; 12 Jahre</b>			
		1200 I.E.	1 x 1000 I.E. + 1 x 250 I.E.	52,1	52,1 x 1000 I.E. + 52,1 x 250 I.E.
		2562 I.E.	1 x 2000 I.E. + 1 x 500 I.E. + 1 x 250 I.E.	52,1	52,1 x 2000 I.E. + 52,1 x 500 I.E. + 52,1 x 250 I.E.
		<b>0 bis &lt; 6 Jahre</b>			
		390 I.E.	1 x 500 I.E.	52,1	52,1 x 500 I.E.
		1260 I.E.	1 x 1000 I.E. + 1 x 500 I.E.	52,1	52,1 x 1000 I.E. + 52,1 x 500 I.E.
Nonacog alfa	40 I.E./kg	<b>6 bis &lt; 12 Jahre</b>			
		960 I.E.	1 x 1000 I.E.	91,3	91,3 x 1000 I.E.
		1708 I.E.	1 x 1000 I.E. + 1 x 500 I.E. + 1 x 250 I.E.	121,7	121,7 x 1000 I.E. + 121,7 x 500 I.E. + 121,7 x 250 I.E.
		<b>0 bis &lt; 6 Jahre</b>			
		312 I.E.	1 x 500 I.E.	91,3	91,3 x 500 I.E.
		840 I.E.	1 x 1000 I.E.	121,7	121,7 x 1000 I.E.
Nonacog gamma	40 - 80 I.E./kg	<b>6 bis &lt; 12 Jahre</b>			
		960 I.E.	1 x 1000 I.E.	91,3	91,3 x 1000 I.E.
		3416 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1 x 500 I.E.	121,7	121,7 x 3000 I.E. + 121,7 x 500 I.E.
		<b>0 bis &lt; 6 Jahre</b>			
		312 I.E.	1 x 500 I.E.	91,3	91,3 x 500 I.E.
		1680 I.E.	1 x 1000 I.E. + 1 x 500 I.E. + 1 x 250 I.E.	121,7	121,7 x 1000 I.E. + 121,7 x 500 I.E. + 121,7 x 250 I.E.
<i>plasmatische Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate</i>					
Humane plasmatische Präparate <sup>6</sup>	20 I.E. /kg – 40 I.E. /kg	<b>6 bis &lt; 12 Jahre</b>			
		480 I.E.	1 x 500 I.E.	91,3	91,3 x 500 I.E.
		1708 I.E.	2 x 1000 I.E.	121,7	243,4 x 1000 I.E.

### Kosten:

<sup>6</sup> Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu Alphanine. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nonacog beta pegol 500 I.E.	1 PLI	958,37 €	2,00 €	52,43 €	903,94 €
Nonacog beta pegol 1000 I.E.	1 PLI	1 893,91 €	2,00 €	104,87 €	1 787,04 €
Nonacog beta pegol 2000 I.E.	1 PLI	3 730,15 €	2,00 €	209,74 €	3 518,41 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
rekombinante Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate					
Albutreponacog alfa 250 I.E.	1 PLI	478,86 €	2,00 €	24,73 €	431,24 €
Albutreponacog alfa 500 I.E.	1 PLI	946,38 €	2,00 €	49,46 €	853,18 €
Albutreponacog alfa 1000 I.E.	1 PLI	1 870,66 €	2,00 €	98,92 €	1 688,80 €
Albutreponacog alfa 2000 I.E.	1 PLI	3 683,67 €	2,00 €	197,84 €	3 321,94 €
Eftrenonacog alfa 250 I.E.	1 PLI	474,38 €	2,00 €	0,00 €	472,38 €
Eftrenonacog alfa 500 I.E.	1 PLI	937,42 €	2,00 €	0,00 €	935,42 €
Eftrenonacog alfa 1 000 I.E.	1 PLI	1 853,31 €	2,00 €	0,00 €	1 851,31 €
Eftrenonacog alfa 2 000 I.E.	1 PLI	3 648,96 €	2,00 €	0,00 €	3 646,96 €
Nonacog alfa 250 I.E.	1 TRS	287,30 €	2,00 €	15,28 €	270,02 €
Nonacog alfa 500 I.E.	1 TRS	563,25 €	2,00 €	30,56 €	530,69 €
Nonacog alfa 1000 I.E.	1 TRS	1 115,18 €	2,00 €	61,12 €	1 052,06 €
Nonacog gamma 250 I.E.	1 PLI	280,29 €	2,00 €	14,89 €	263,40 €
Nonacog gamma 500 I.E.	1 PLI	549,27 €	2,00 €	29,78 €	517,49 €
Nonacog gamma 1000 I.E.	1 PLI	1 087,26 €	2,00 €	59,57 €	1 025,69 €
Nonacog gamma 3000 I.E.	1 PLI	3 186,84 €	2,00 €	178,71 €	3006,13 €
aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor IX					
ALPHANINE 500 I.E.	1 TRS	463,30 €	2,00 €	25,03 €	436,27 €
ALPHANINE 1000 I.E.	1 TRS	915,30 €	2,00 €	50,05 €	863,25 €
Abkürzungen: PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel					

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2024

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der 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 bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

## **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine

Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für

die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Patientinnen und Patienten im Alter von < 12 Jahren mit Hämophilie B

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

### 3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### 4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Juli 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 31. August 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nonacog beta pegol beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 4. September 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Nonacog beta pegol beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. November 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Januar 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Februar 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Februar 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juli 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	8. Januar 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. Januar 2024 30. Januar 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens

Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Februar 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 15. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



## 5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Nonacog beta pegol (Neues Anwendungsgebiet: Hämophilie B, < 12 Jahre)

Vom 15. Februar 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Februar 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 18. Januar 2024 (BAnz AT 06.03.2024 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nonacog beta pegol gemäß dem Beschluss vom 19.04.2018 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Nonacog beta pegol**

Beschluss vom: 15. Februar 2024  
In Kraft getreten am: 15. Februar 2024  
BAnz AT 18.03.2024 B3

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 4. August 2023):**

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). Refixia kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Februar 2024):**

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) im Alter von < 12 Jahren.

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Patientinnen und Patienten im Alter von < 12 Jahren mit Hämophilie B**

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nonacog beta pegol:**

- rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>7</sup>

### Patientinnen und Patienten im Alter von < 12 Jahren mit Hämophilie B

Es wurden keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:  
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied  
∅: Es liegen keine Daten vor.  
n. b.: nicht bewertbar

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

### Patientinnen und Patienten im Alter von < 12 Jahren mit Hämophilie B

ca. 100 - 110 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Refixia (Wirkstoff: Nonacog beta pegol) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Februar 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/all-authorized-presentations/refixia-epar-all-authorized-presentations\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/all-authorized-presentations/refixia-epar-all-authorized-presentations_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nonacog beta pegol soll durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

<sup>7</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-90) sofern nicht anders indiziert.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Patientinnen und Patienten im Alter von < 12 Jahren mit Hämophilie B

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient	
Zu bewertendes Arzneimittel:		
Nonacog beta pegol		
	6 bis < 12 Jahre	93 104,78 € - 183 309,16 €
	0 bis < 6 Jahre	47 095,27 € - 93 104,78 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:		
<i>rekombinante Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate</i>		
Albutrepenonacog alfa		
	6 bis < 12 Jahre	87 986,48 € - 195 540,68 €
	0 bis < 6 Jahre	44 450,68 € - 110 454,08 €
Eftrenonacog alfa		
	6 bis < 12 Jahre	121 064,25 € - 263 353,00 €
	0 bis < 6 Jahre	48 735,38 € - 145 188,63 €
Nonacog alfa		
	6 bis < 12 Jahre	96 053,08 € - 225 482,11 €
	0 bis < 6 Jahre	48 452,00 € - 128 035,70 €
Nonacog gamma		
	6 bis < 12 Jahre	93 645,50 € - 428 824,55 €
	0 bis < 6 Jahre	47 246,84 € - 219 860,79 €
<i>aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate</i>		
Human-plasmatische Präparate <sup>8</sup>	6 bis < 12 Jahre	39 831,45 € - 210 115,05 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

#### 5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Patientinnen und Patienten im Alter von < 12 Jahren mit Hämophilie B

<sup>8</sup> Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu AlphaNine. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. Februar 2024 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 15. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



### Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Nonacog beta pegol  
(neues Anwendungsgebiet: Hämophilie B, < 12 Jahre)**

Vom 15. Februar 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Februar 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 18. Januar 2024 (BAnz AT 06.03.2024 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nonacog beta pegol gemäß dem Beschluss vom 19. April 2018 nach der Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

**Nonacog beta pegol**

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 4. August 2023):

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). Refixia kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Februar 2024):

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) im Alter von < 12 Jahren.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patientinnen und Patienten im Alter von < 12 Jahren mit Hämophilie B

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nonacog beta pegol:

- rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

Patientinnen und Patienten im Alter von < 12 Jahren mit Hämophilie B

Es wurden keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-90), sofern nicht anders indiziert.



2. Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patientinnen und Patienten im Alter von < 12 Jahren mit Hämophilie B  
ca. 100 bis 110 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Refixia (Wirkstoff: Nonacog beta pegol) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Februar 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/all-authorized-presentations/refixia-epar-all-authorized-presentations\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/all-authorized-presentations/refixia-epar-all-authorized-presentations_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nonacog beta pegol soll durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patientinnen und Patienten im Alter von < 12 Jahren mit Hämophilie B

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient	
Zu bewertendes Arzneimittel:		
Nonacog beta pegol		
	6 bis < 12 Jahre	93 104,78 € – 183 309,16 €
	0 bis < 6 Jahre	47 095,27 € – 93 104,78 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:		
rekombinante Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate		
Albutrepenonacog alfa		
	6 bis < 12 Jahre	87 986,48 € – 195 540,68 €
	0 bis < 6 Jahre	44 450,68 € – 110 454,08 €
Eftrenonacog alfa		
	6 bis < 12 Jahre	121 064,25 € – 263 353,00 €
	0 bis < 6 Jahre	48 735,38 € – 145 188,63 €
Nonacog alfa		
	6 bis < 12 Jahre	96 053,08 € – 225 482,11 €
	0 bis < 6 Jahre	48 452,00 € – 128 035,70 €
Nonacog gamma		
	6 bis < 12 Jahre	93 645,50 € – 428 824,55 €
	0 bis < 6 Jahre	47 246,84 € – 219 860,79 €
aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate		
Human-plasmatische Präparate <sup>2</sup>	6 bis < 12 Jahre	39 831,45 € – 210 115,05 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Januar 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Patientinnen und Patienten im Alter von < 12 Jahren mit Hämophilie B

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

<sup>2</sup> Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu AlphaNine. Es sind weitere Fertigdarstellungen verfügbar.



Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlags nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. Februar 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 15. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. August 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Nonacog beta pegol eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Dezember 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**



## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nonacog beta pegol (Neues Anwendungsgebiet: Hämophilie B, < 12 Jahre)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Nonacog beta pegol
- **Handelsname:** Refixia
- **Therapeutisches Gebiet:** Hämophilie B (Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novo Nordisk Pharma GmbH

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.12.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.12.2023
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 Verfo

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-09-01-D-969)

### Modul 1

(PDF 325,06 kB)

### Modul 2

(PDF 454,86 kB)

### Modul 3A

(PDF 1,02 MB)

### Modul 4A

(PDF 2,35 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 687,03 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Nonacog beta pegol (Refixia)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nonacog beta pegol (Neues Anwendungsgebiet: Hämophilie B, < 12 Jahre) - Gemeinsamer Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). Refixia kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

**Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nonacog beta pegol:

- rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate

Stand der Information: Juli 2023

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.*

## **Nutzenbewertung**

Die Nutzenbewertung wurde am 01.12.2023 veröffentlicht:

**Nutzenbewertung IQWiG**

(PDF 470,03 kB)

**Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren**

(PDF 205,22 kB)

## **Stellungnahmen**

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2023
  - Mündliche Anhörung: 08.01.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.01.2024 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V  
Word**

(Word 37,34 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum 22.12.2023 elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Nonacog beta pegol - 2023-09-01-D-969*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 08.01.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.01.2024 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nonacog beta pegol (Neues Anwendungsgebiet: Hämophilie B, < 12 Jahre) - Gemeinsamer

## **Zugehörige Verfahren**

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.11.2017 (Verfahren abgeschlossen)

**Letzte Änderungen** | als **RSS-Feed** ([Tipps zur Nutzung](#))

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. Januar 2024 um 12:40 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Nonacog beta pegol**

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novo Nordisk GmbH	15.12.2023
Ascendis Pharma Endokrinologie GmbH	08.12.2023
DGHO, GTH	26.12.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.12.2023

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Novo Nordisk GmbH						
Herr Dr. Dr. Bassus	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Kuckelsberg	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Stückemann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Ascendis Pharma Endokrinologie GmbH						
-						
DGHO, GTH						
Herr Priv.-Doz. Dr. Klamroth	nein	ja	ja	ja	ja	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Novo Nordisk GmbH

Datum	14. Dezember 2023
Stellungnahme zu	Nonacog beta pegol (Refixia®)
Stellungnahme von	Novo Nordisk Pharma GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Nonacog beta pegol (Refixia®) ist angezeigt zur „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel)“ [1]. Nonacog beta pegol ist von der European Medicines Agency (EMA) seit 2017 für die Behandlung von Patienten <math>\geq 12</math> Jahren zugelassen. Am 04.08.2023 wurde die Indikation auf die Altersgruppe der Kinder <math>&lt; 12</math> Jahren erweitert [2].</p> <p>Das aktuelle Nutzenbewertungsverfahren bezieht sich auf die Erweiterung des Anwendungsgebietes auf Patienten <math>&lt; 12</math> Jahren mit Hämophilie B.</p> <p><b>Nutzen von Nonacog beta pegol für die Versorgung von Hämophilie B Patienten im Alter von <math>&lt; 12</math> Jahren</b></p> <p>Der medizinische Nutzen (positives Nutzen-Risiko-Verhältnis) von Nonacog beta pegol ist mit der Zulassung durch die EMA bereits nachgewiesen. Für Nonacog beta pegol liegen keine vergleichenden Studien im Anwendungsgebiet vor, die zur Bewertung des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) herangezogen werden können. Der Nachweis des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol basiert folglich nicht auf Studien, die es erlauben würden, eine endpunktbezogene Darstellung vorzunehmen.</p> <p>Der Zusatznutzen von Nonacog beta pegol besteht aus den Produkteigenschaften des Wirkstoffes Nonacog beta pegol, konkret</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Ergänzend legt der pharmazeutische Unternehmer die die zulassungsbegründenden einarmigen Studien Paradigm 5 (vorbehandelte, männliche Patienten im Alter von <math>\leq 12</math> Jahren) und Paradigm 6 (nicht vorbehandelte, männliche Patienten im Alter von <math>&lt; 6</math> Jahren) mit Patienten mit schwerer Hämophilie B (<math>\leq 2</math> % Faktor-IX-Aktivität) vor. Die vorgelegten, einarmigen Studie sind aufgrund des Fehlens des Vergleiches gegenüber der zweckmäßigen</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einem verbesserten pharmakokinetischen Profil, einer verbesserten Integration der Patienten in ein normales soziales Leben, sowie der belegten Wirksamkeit und Sicherheit basierend auf Langzeitdaten für die besonders vulnerable Gruppe der Patienten &lt; 12 Jahren.</p> <p><b>Fazit der Stellungnahme von Novo Nordisk</b></p> <p>In der Gesamtschau bestehen für Nonacog beta pegol für Patienten im Alter von &lt; 12 Jahren mit Hämophilie B Vorteile in der reduzierten Anwendungshäufigkeit bei gleichzeitig sehr hohem Blutungsschutz und hoher Blutungskontrolle sowie einer verbesserten Integration der Patienten in ein normales soziales Leben.</p> <p>Da keine vergleichenden Studien mit der durch den G-BA festgelegten ZVT vorliegen, ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens aus methodischen Gründen nicht möglich. Aufgrund der Produkteigenschaften von Nonacog beta pegol und der belegten Wirksamkeit und Sicherheit liegt ein Zusatznutzen vor.</p> <p>Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung, der vulnerablen pädiatrischen Patientenpopulation, der Evidenz und aufgrund der Versorgungssituation, stellt Nonacog beta pegol für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten &lt; 12 Jahren mit Hämophilie B (angeborener Blutgerinnungsfaktor-IX-Mangel) eine relevante Therapieoption dar.</p>	<p>Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet.</p> <p>Insgesamt kann auf der Grundlage der vorgelegten Studien für Patientinnen und Patienten im Alter von &lt; 12 Jahren mit Hämophilie B kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. I.7  G-BA, „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“	<p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</b></p> <p><u>Anmerkung:</u> Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) geht in der Nutzenbewertung von der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten ZVT „rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate“ aus. Das Institut schlussfolgert, Novo Nordisk hätte sich „aus den dargestellten Optionen rekombinante Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate aus[gewählt]“.</p> <p>Dieser Sachverhalt ist unzutreffend dargestellt, da sich Novo Nordisk keine ZVT „ausgewählt“ hat. Vielmehr hat sich Novo Nordisk im Dossier ausführlich mit der Festlegung der ZVT auseinandergesetzt und dargelegt, warum aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate kein Bestandteil der ZVT im Anwendungsgebiet bei Kindern &lt; 12 Jahren sein können.</p>	<p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs.1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</li> <li>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</li> </ol>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auch die bereits vom G-BA erstellten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ berücksichtigen nicht die im vorliegenden Verfahren relevante Zielpopulation der Kinder &lt; 12 Jahren, sondern benennen eine ZVT explizit für „Patientinnen und Patienten <u>aller Altersklassen</u> mit Hämophilie B“.</p> <p>Es handelt sich vorliegend aber um ein Verfahren, dass sich ausschließlich mit der Bewertung des Zusatznutzens bei Kindern &lt; 12 Jahren befasst. Entsprechend ist für dieses neu hinzugekommene Anwendungsgebiet eine ZVT nach den Kriterien des § 6 der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM-NutzenV) festzulegen. Hiernach muss die ZVT insbesondere</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein,</li> <li>• vorzugsweise mit Endpunktstudien untersucht sein und</li> <li>• sich in der praktischen Anwendung bewährt haben.</li> </ul> <p>Diese gesetzlich vorgegebenen Kriterien sind im verfahrensgegenständlichen Anwendungsgebiet für aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate nicht erfüllt. Dies geht aus den Fachinformationen der in Frage kommenden Präparate jeweils eindeutig hervor:</p>	<p>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</p> <p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>zu 1. Derzeit sind für die Behandlung der Hämophilie B im vorliegenden Anwendungsgebiet der Patientinnen und Patienten im Alter von &lt; 12 Jahren verschiedene plasmatische und rekombinante Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate zugelassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rekombinante Faktor IX Präparate beinhalten das gentechnisch hergestellte humane Faktor IX-Glykoprotein:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nonacog alfa und Nonacog gamma unterscheiden sich in der Glykosylierung, beinhalten jedoch beide das</li> </ul> </li> </ul>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Haemonine®: „Haemonine wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 6 Jahren und älter.“ [3]</li> <li>• Immunine®: „Immunine ist für die Anwendung in allen Altersgruppen – bei Kindern älter als 6 Jahre bis hin zu Erwachsenen – indiziert. Die Anwendung von Immunine bei Kindern unter 6 Jahren kann nicht empfohlen werden, da hierzu nur unzureichende Daten vorliegen.“ [4]</li> <li>• Alphanine®: „Die Sicherheit und Wirksamkeit von Alphanine bei Kindern unter 6 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.“ [5]</li> <li>• Octanine®: „Die Sicherheit und Wirksamkeit von Octanine F in zuvor unbehandelten Patienten ist nicht belegt.“ [6]</li> </ul> <p>Die Erstdiagnose der Hämophilie sowie die Ersteinstellung mit Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten finden regelhaft während der ersten sechs Lebensjahre statt, z. B. wenn das Kind Laufen lernt, da in diesem Zeitraum das Krankheitsbild durch Blutungen erstmalig auffällig wird. So empfehlen auch die Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer (BÄK), dass der Beginn der Blutungsprophylaxe bei Kindern in der Regel im Alter zwischen dem 6. bis 18. Lebensmonat erfolgen sollte [7]. Aus diesem Grund stellt die Ersteinstellung von zuvor unbehandelten</p>	<p>natürliche humane Faktor IX-Glykoprotein mit der vollständigen Aminosäuresequenz</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Albutrepenonacog alfa ist ein rekombinantes Fusionsprotein aus dem humanen Faktor IX-Glykoprotein und Albumin</li> <li>- Nonacog beta pegol ist ein rekombinanter humaner Faktor IX mit einem Polyethylenglycol (PEG)</li> <li>- Eftrenonacog alfa ist ein rekombinantes Fusionsprotein aus dem humanen Faktor IX-Glykoprotein und der Fc-Domäne von humanen IgG1</li> <li>- Humane Plasma-Faktor-IX-Präparate enthalten das aus Kryopräzipitaten gewonnene humanidentische Faktor IX-Glykoprotein. Sie werden aus großen menschlichen Plasmapools gewonnen und sind zur Behandlung und zur Prophylaxe bei Hämophilie B zugelassen.</li> <li>- Kombinationspräparate aus den Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X sind zur Behandlung von Blutungen und zur perioperativen Vorbeugung bei erblichem Mangel an einem der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren zugelassen, wenn kein gereinigtes spezifisches Gerinnungsprodukt zur Verfügung steht.</li> </ul>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten im Alter von &lt;6 Jahren die maßgebliche Therapiesituation dar. Hierfür stehen ausweislich der Angaben der jeweiligen Fachinformationen ausschließlich rekombinante Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate zur Verfügung, da entweder überhaupt keine Zulassung im Anwendungsgebiet besteht (Haemonine®, Immunine®) oder die Fachinformation explizit darauf verweist, dass die Sicherheit und Wirksamkeit für diese Patienten nicht belegt ist (Alphanine®, Octanine®).</p> <p>Keines der vier in Deutschland auf dem Markt befindlichen plasmatischen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate ist demnach für die relevante Zielpopulation insgesamt zugelassen bzw. entspricht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Vielmehr verweisen die jeweiligen Fachinformationen explizit darauf, dass für Kinder &lt; 6 Jahren keine hinreichenden Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen.</p> <p>Es ist offensichtlich, dass die Angaben der Fachinformationen in unvereinbarem Widerspruch zu den Anforderungen des § 6 AM-NutzenV an eine ZVT stehen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eine mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion ist zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-B-Patienten mit FIX Inhibitor zugelassen.</li> <li>- Ein rekombinantes Blutgerinnungsfaktor VIIa-Präparat (Wirkstoff: Eptacog alfa) ist zur Behandlung von Blutungen und Prophylaxe von Blutungen im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen bei u. a. Patienten mit angeborener Hämophilie mit Hemmkörpern gegen Blutgerinnungsfaktor IX zugelassen. Zur dauerhaften Behandlung der substituionspflichtigen Hämophilie B ist es nicht zugelassen.</li> </ul> <p>zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.</p> <p>zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse des G-BA zur frühen Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet „Hämophilie B“ vor: Albutrepenonacog alfa vom 01. Dezember 2016 und vom 07. April 2022, Eftrenonacog alfa vom 15. Dezember 2016 (aufgehoben), Nonacog beta pegol vom 19. April 2018, Etranacogen Dezaparvovec vom 19. Oktober 2023 und Eftrenonacog alfa vom 1. Februar 2024.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten &lt;12 Jahren mit Hämophilie B sind rekombinante Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate“</b></p>	<p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor IX substituionspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt.</p> <p>Zusammenfassend liegt wenig Evidenz für die Behandlung von Hämophilie B vor. Es wurden weder hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit noch zur Frage des Nebenwirkungsprofils oder des Sicherheitsrisikos evidenzgesicherte Angaben gefunden, die dazu führen würden, dass eine Therapie mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten regelhaft in der Behandlung von Blutungen oder Behandlung</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>der Hämophilie B vorzuziehen ist. Direkt vergleichende Studien von plasmatischen und rekombinanten Faktor IX Präparaten liegen nicht vor.</p> <p>Aus den vorliegenden G-BA Beschlüssen zur Nutzenbewertung der niedrig-frequenten rekombinanten Faktor-IX-Präparate (Wirkstoffe Nonacog beta pegol, Albutrepenonacog alfa) lassen sich ebenfalls keine Aussagen zur vergleichenden Wirksamkeit, Sicherheit und zum vergleichenden Nebenwirkungsprofil gegenüber anderen rekombinanten oder plasmatischen Faktor-IX-Präparaten ableiten, da keine vergleichenden Studien vorlagen. Eine mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion ist nur bei Patienten mit vorhandenen Faktor IX-Inhibitoren zugelassen und kommt daher für das vorliegende Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.</p> <p>In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor IX-Präparate als gleichwertig anzusehen und kommen somit gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. II.8	<p><b>Kosten der Therapie für die GKV</b></p> <p><u>Anmerkung:</u> Das IQWiG merkt an, dass bei der Kostenberechnung für Nonacog alfa bei den &lt;6-jährigen Patienten eine Überschätzung der Untergrenze der Kosten vorläge. Das Institut begründet diese Einschätzung mit einem Unterabschnitt der Fachinformation zu Nonacog alfa (Benefix®), in dem Studiendaten mit 3- bis 7-tägigem Abstand der Faktor-Gaben berichtet werden.</p> <p>Novo Nordisk ist auf diesen Sachverhalt ebenfalls im Dossier eingegangen und hat seine Darstellung damit begründet, dass das längere Dosierungsintervall im Widerspruch zum vorherigen Absatz der Fachinformation steht. In diesem Absatz wird ausdrücklich darauf verwiesen, dass insbesondere bei jüngeren Patienten <u>kürzere Intervalle</u> oder <u>höhere Dosen</u> erforderlich sein können als die Standarddosierung von 40 Internationalen Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht (I.E./kg) in 3- bis 4-tägigem Abstand.</p> <p>Um diesen Widerspruch besser bewerten zu können, lassen sich die Angaben der Fachinformation zur Pharmakokinetik heranziehen (Abschnitt 5.2). Hiernach fanden sich bei Säuglingen und Kindern eine höhere Clearance, ein größeres</p>	<p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2024).</p> <p>Die Kosten der Bedarfsbehandlung für Hämophilie B-Patienten sind individuell verschieden und werden nicht dargestellt. Es werden nur die Kosten der Prophylaxe-Therapie dargestellt.</p> <p>Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.</p> <p>Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.</p> <p><u>Verbrauch:</u> Es wird der theoretische Jahresverbrauch von Nonacog beta pegol sowie der Wirkstoffe (Faktor IX-Präparate) der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt, der zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten bis 12 Jahren mit schwerer Hämophilie B benötigt wird.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verteilungsvolumen, eine kürzere Halbwertszeit und eine niedrigere Recovery als bei Jugendlichen und Erwachsenen. Die Angaben zur Pharmakokinetik bestätigen demnach die Angaben, dass kürzere Intervalle oder höhere Dosen erforderlich sein können.</p> <p>Unter Einbeziehung dieser Angaben der Fachinformation würde die von Novo Nordisk zugrunde gelegte Standarddosierung für die &lt; 6-jährigen Patienten demnach eher eine Unterschätzung als eine Überschätzung darstellen.</p> <p>Die Fachinformation verweist zudem darauf, dass die Dosierung im prophylaktischen Therapieregime regelhaft bei allen Patienten individuell anzupassen ist. Dies wird auch aus den großen Dosierungsspannen bei der Standarddosierung von 40 I.E./kg deutlich, die eine Spanne von 13 bis 78 I.E./kg abdeckt. Weiterhin ist davon auszugehen, dass eine höhere Dosis eher mit einem längeren Intervall einhergeht und eine häufigere Gabe mit einer niedrigeren Dosierung.</p> <p>Vor diesem Hintergrund, wie auch vor dem Hintergrund der widersprüchlichen Angaben in der Fachinformation, ist eine exakte Unterscheidung der Verbräuche anhand der Altersgruppen nicht sinnvoll möglich.</p>	<p>Die Behandlung mit humanplasmatischen Präparaten wird erst ab 6 Jahren empfohlen.</p> <p>Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.</p> <p>Der Verbrauch wird gemäß der jeweiligen Fachinformation pro Injektion für die relevanten Altersgruppen (Kinder bis unter 6 Jahre, Kinder ab 6 bis unter 12 Jahre) berechnet.</p> <p>Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Für das zugrundeliegende Gewicht in den jeweiligen männlichen Altersgruppen wurden die Spannen von 6 bis unter 12 Jahren (24,0 kg – 42,7 kg) und von unter 1 bis unter 6 Jahren (7,8 kg – 21,0 kg) bestimmt.</p> <p>Für die Kostenberechnung werden folgende Dosierungsspannen herangezogen:</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Da die Fachinformation zusätzlich zu den Angaben zur Standarddosierung Hinweise enthält, die sowohl einen Mehr- als auch einen Minderverbrauch begründen würden, hält es Novo Nordisk weiterhin für sachgerecht, die Standarddosierung von 40 I.E./kg in 3- bis 4-tägigem Abstand zugrunde zu legen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> <b>Verwendung der Verbrauchsangaben entsprechend den Angaben im Modul 3</b></p>	<p>Für die Berechnung der oberen Kostenspanne die Dosierung mit der häufigsten Applikation und das höchste Körpergewicht der jeweiligen Altersgruppe. Für die Berechnung der Kostenuntergrenze wird die Dosierung mit dem größten Intervall und das geringste Körpergewicht der jeweiligen Altersspanne herangezogen.</p> <p>Grundsätzlich können in einigen Fällen, insbesondere bei jüngeren Patienten, kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.</p> <p>Da Faktor IX-Präparate nach Rekonstitution nur maximal 8 Stunden aufbewahrt werden können, muss ein Verwurf berücksichtigt werden; folglich wird der Verbrauch pro Injektion abgebildet.</p> <p>Der Verbrauch an Durchstechflaschen bzw. Fertigspritzen wurde auf der Grundlage des gewichtsadjustierten Bedarfs an I.E. Faktor-IX/ Injektion packungsgrößenoptimiert gestückelt. So wurde zum Beispiel für einen unter 12-Jährigen mit einem Bedarf an 1708 I.E./Injektion diese zusammengesetzt aus drei Durchstechflaschen mit jeweils 1000 I.E., 500 I.E. und 250 I.E. Faktor- IX.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Novo Nordisk. Fachinformation Refixia® 500/1000/2000/3000. 2023.
2. European Medicines Agency (EMA). EPAR Product Information Refixia®; 2023. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/refixia-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/refixia-epar-product-information_en.pdf).
3. Biotest P. Fachinformation Haemonine® 500/1000. 2023.
4. Takeda. Fachinformation Immunine® 600/1200. 2023.
5. Grifols D. Fachinformation Alphanine® 500/1000. 2021.
6. Octapharma. Fachinformation Octanine® F 500/1000. 2022.
7. 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.

## 5.2 Stellungnahme der Ascendis Pharma Endokrinologie GmbH

Datum	08.12.2023
Stellungnahme zu	Nonacog beta pegol (Refixia®)
Stellungnahme von	<i>Ascendis Pharma Endocrinology GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Ascendis Pharma Endocrinology GmbH (nachfolgend Ascendis) nimmt hiermit zu der am 01.12.2023 veröffentlichten Nutzenbewertung zum Wirkstoff Nonacog beta pegol (Refixia®) für die <b>Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) im Alter von &lt; 12 Jahren</b> Stellung.</p> <p>Nonacog beta pegol wurde durch die EMA erstmalig im Jahr 2017 für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) zugelassen. Die Erweiterung des Anwendungsgebietes auf Patienten im Alter von &lt; 12 Jahren mit Hämophilie B erfolgte am 04.08.2023.</p> <p>Ascendis nimmt nachfolgend zu dem therapeutischen Bedarf in der Indikation Stellung.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. II.5, Z. 14ff.	<p><b>Therapeutischen Bedarf</b></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>IQWiG-Berichte – Nr. 1679:</p> <p><i>„Speziell für Patientinnen und Patienten im Alter von &lt; 12 Jahren besteht laut pU ein derzeit ungedeckter medizinischer Bedarf an Präparaten mit reduzierter Anwendungshäufigkeit bei gleichzeitig hohem Blutungsschutz und verbesserter Blutungskontrolle.“</i></p> <p><u>Stellungnahme von Ascendis:</u></p> <p>Refixia® wird als intravenöse Bolus-Injektion verabreicht. Im Rahmen der Prophylaxe erfolgt dies einmal wöchentlich [1]. Im Gegensatz zu anderen Arzneimitteln in der Indikation, die häufig mit einer Injektionsfrequenz von wenigen Tagen verabreicht werden müssen, reduziert Refixia® die Therapielast für die noch jungen Patienten und ihre Familien [2-5]. So stellt die Notwendigkeit von häufigen Dosierungen, insbesondere bei pädiatrischen Patienten, eine Herausforderung bezüglich wiederholter venöser Zugänge dar und übt einen erheblichen negativen Effekt auf den Alltag der Betroffenen aus. In der Konsequenz führen diese Probleme zu einer</p>	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor IX substitutionspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt.</p> <p>Zusammenfassend liegt wenig Evidenz für die Behandlung von Hämophilie B vor. Es wurden weder hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit noch zur Frage des Nebenwirkungsprofils oder des Sicherheitsrisikos evidenzgesicherte Angaben gefunden, die dazu führen würden, dass eine Therapie mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten regelhaft in der Behandlung von Blutungen oder Behandlung der Hämophilie B</p>

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mangelnden Compliance gegenüber der Therapie und somit zu einer unzureichenden Prophylaxe [6].</p> <p>Somit stellen Arzneimittel wie Refixia®, die zugleich wirksam sind und die Therapielast verringern, einen großen Fortschritt für die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten dar. Diese Herausforderungen bestehen indikationsübergreifend bei chronischen Erkrankungen von Kindern und werden durch die Applikationsroute und die Anwendungshäufigkeit verschärft. Ascendis hat sich in der Vergangenheit bereits im Rahmen des eigenen klinischen Entwicklungsprogramms dieser Therapiehürde angenommen und begrüßt entsprechend die Bestrebungen von Novo Nordisk einen Beitrag zur Verbesserung der Therapiesituation von Kindern zu leisten, die auf eine Dauertherapie angewiesen sind.</p>	<p>vorzuziehen ist. Direkt vergleichende Studien von plasmatischen und rekombinanten Faktor IX Präparaten liegen nicht vor.</p> <p>Aus den vorliegenden G-BA Beschlüssen zur Nutzenbewertung der niedrig-frequenten rekombinanten Faktor-IX-Präparate (Wirkstoffe Nonacog beta pegol, Albutrepenonacog alfa) lassen sich ebenfalls keine Aussagen zur vergleichenden Wirksamkeit, Sicherheit und zum vergleichenden Nebenwirkungsprofil gegenüber anderen rekombinanten oder plasmatischen Faktor-IX-Präparaten ableiten, da keine vergleichenden Studien vorlagen. Eine mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion ist nur bei Patienten mit vorhandenen Faktor IX-Inhibitoren zugelassen und kommt daher für das vorliegende Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.</p> <p>In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor IX-Präparate als gleichwertig anzusehen und kommen somit gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Novo Nordisk A/S. Fachinformation. Refixia® [Stand: August 2023]. 2023.
2. Baxalta Innovations GmbH. Fachinformation. RIXUBIS [Stand: Juli 2022]. 2022.
3. Swedish Orphan Biovitrum AB (publ). Fachinformation. ALPROLIX [Stand: Februar 2021]. 2021.
4. CSL Behring GmbH. Fachinformation. IDELVION 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./2000 I.E./3500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [Stand: September 2023]. 2023.
5. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation. BeneFIX® 250/500/1000/1500/2000/3000 I.E. [Stand: September 2020]. 2020.
6. Negrier C, Knobe K, Tiede A, Giangrande P, Moss J. Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia B. *Blood*. 2011;118(10):2695-701.

### 5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)

Datum	22. Dezember 2023
Stellungnahme zu	Nonacog beta pegol
Stellungnahme von	<i>GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Die Frühe Nutzenbewertung von Nonacog beta pegol (Refixia®) ist ein weiteres Verfahren für ein neues Arzneimittel zur Therapie und Prophylaxe von Patienten mit Hämophilie B, jetzt zugelassen für alle Altersgruppen, konkret mit Erweiterung auf Patienten im Alter <math>\leq 12</math> Jahre. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate festgelegt. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><i><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</b></i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subgruppe n</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subgruppe n	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit							<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																			
Subgruppe n	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																		

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
keine	rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfa ktor-IX-Präparate	nicht quantifizier bar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nonacog beta pegol ist ein hoch wirksames rekombinantes Faktor-IX(FIX)-Präparat für Patienten mit substitutionspflichtiger Hämophilie B. Besonderheit ist die veränderte Pharmakokinetik, die längere Infusionsintervalle sowie eine geringe Dosierung in Einheiten pro Woche erlaubt.</li> <li>• Die Wahl von herkömmlichen plasmatischen oder rekombinanten FIX-Produkten als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) ist nicht mehr angemessen. Geeignet ist der Vergleich mit den halbwertzeitverlängerten FIX-Produkten, die auch bereits Gegenstand von Verfahren der frühen Nutzenbewertung waren.</li> <li>• Bei Behandlungsintervallen von 7 Tagen liegen die annualisierten Blutungsraten bei Patienten <math>\leq 6</math> Jahre bei 0,78 bzw. 0,87, bei den älteren Kindern bei 1,88.</li> <li>• Bei zwei Patienten traten Hemmkörper gegen Faktor IX auf.</li> </ul>						

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Anforderungen der Zulassungsbehörden unterscheiden sich bei Gerinnungspräparaten substanziell von der Methodik der Nutzenbewertung. Der Zusatznutzen von Nonacog beta pegol liegt in dem längeren Infusionsintervall von 7 Tagen und möglicherweise in der niedrigeren annualisierten Blutungsrate. Mangels randomisierter Studien ist der Zusatznutzen von Nonacog nicht zuverlässig quantifizierbar.</p> <p>Im Unterschied zu den beiden anderen rekombinanten FIX-Präparaten aus der frühen Nutzenbewertung hat Nonacog keinen Orphan-Drug-Status.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Hämophilie B ist eine seltene, X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung des Gerinnungssystems mit verminderter oder fehlender Synthese von Faktor IX. Klinisch werden die Schweregrade leicht, mittelschwer und schwer unterschieden. Sie korrelieren mit dem Ausmaß des Faktor-IX-Mangels [1]. Aktuell liegen die Daten aus dem Jahr 2019 vor. Für das Jahr 2019 wurden 784 Patienten mit Hämophilie B an das Deutsche Hämophilie-Register gemeldet [2]. Die Aufteilung nach Schweregrad ist</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- schwer: 420 Patienten</li><li>- mittel: 168</li><li>- leicht: 152</li><li>- subklinisch: 120</li></ul>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten mit schwerer Hämophilie B neigen seit der frühen Kindheit zu vermehrten Blutungen, spontan oder nach geringem Trauma, und nach operativen Eingriffen zu Blutungskomplikationen und/oder verzögerter Blutstillung. Besonders charakteristisch und morbiditätsträchtig sind Einblutungen in Gelenke, vor allem in die stärker beanspruchten Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenke. Als Zielgelenke werden die Gelenke eines Patienten bezeichnet, in die innerhalb eines Jahres mehr als 3 Blutungen auftraten. Zielgelenke haben wegen der blutungsbedingten Synovialitis (Gelenkinnenhaut-Entzündung) eine besonders hohe Empfindlichkeit für weitere Blutungen. Rezidivierende Blutungen können zu Destruktionen mit Versteifungen führen. Vor allem die Hämophilie-Arthropathie ist ein wesentlicher Faktor für die langfristige Morbidität und Invalidisierung der Hämophilie-Patienten. Grundlage der Therapie bei schwerer Verlaufsform ist deshalb die prophylaktische Behandlung mit Faktorenkonzentraten [3].</p>	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Die Betreuung von Patienten mit Hämophilie B hat in den letzten Jahrzehnten erhebliche Fortschritte gemacht. Die Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie B, die nicht mit HIV infiziert sind, ist heute mit der Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung vergleichbar [4].</p> <p>In der Betreuung von Patienten mit Hämophilie B gibt es zwei Ansätze: Behandlung bei Bedarf oder Prophylaxe. Bei der Prophylaxe werden Patienten mit schwerer Erkrankung 2-3mal pro Woche intravenös mit FIX-Präparaten infundiert. Die Prophylaxe ist der Bedarfsbehandlung in Bezug auf die Vermeidung langfristiger Gelenkschäden überlegen. Der Zieltalspiegel unter der Substitution ist aufgrund ihrer Seltenheit für die Hämophilie B schlechter untersucht als für die Hämophilie A.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die Behandlung von Patienten mit Hämophilie B sind in Deutschland Plasma-basierte und rekombinante FIX-Präparate zugelassen. Die unter den Maßgaben der Zulassung erhobenen Daten zeigen eine hohe Wirksamkeit aller zugelassenen Plasma-basierten oder rekombinanten FIX-Präparate von &gt;95% zur Beherrschung von typischen Blutungen z. B. in große Gelenke.</p> <p>Ein Problem bei regelmäßig substituierungspflichtigen Patienten mit Hämophilie B ist die Entwicklung von Antikörpern ("Hemmkörper") gegen FIX. Die kumulative Inzidenz liegt mit 3-10% deutlich niedriger als bei der Hämophilie A [5]. Gründe sind das gegenüber der Hämophilie A unterschiedliche Mutationsspektrum. Bei der Hämophilie B ist in 70% aller Patienten eine Missense-Mutation für die Erkrankung ursächlich, die mit der Bildung eines endogenen, wenn auch weitgehend funktionslosem FIX-Protein einhergehen. Innerhalb der schwerwiegenden Mutation ohne endogene FIX-Proteinbildung, wie große Deletionen und Stopmutationen, ist das Hemmkörperisiko mit der Hämophilie A vergleichbar. Ein weiteres belastendes Problem in der prophylaktischen Therapie war die kurze Halbwertszeit (ca. 18 Stunden) der verfügbaren FIX-Präparate. Neue, halbwertszeitverlängerte FIX-Präparate sind seit kurzem zugelassen und haben bereits Eingang in die Routineversorgung gefunden. Hierzu gehören (alphabetische Reihenfolge): Albutrepenonacog alfa [6], Eftrenonacog alfa [7, 8] und Nonacog beta pegol [9, 10]. Bei Therapie mit halbwertszeitverlängerten Präparaten erfolgt die intravenöse Therapie in der Regel einmal pro Woche. Das Intervall kann bis zu einmal alle drei Wochen verlängert werden.</p> <p>Nonacog beta pegol ist ein rekombinantes humanes Faktor IX-Molekül (rFIX), kovalent verbunden mit einem Polyethylenglycol (PEG)-Molekül. Im Vergleich zu herkömmlichen plasmatischen und rekombinanten FIX-Produkten zeigte Nonacog beta pegol eine höhere In-vivo-Recovery (maximale Plasmakonzentration nach intravenöser Injektion), eine 5fach verlängerte Halbwertszeit und, daraus</p>	

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
<p>resultierend, eine 8-10fach höhere Exposition (AUC) [5]. Daten zur Wirksamkeit von Nonacog beta pegol sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 2: Wirksamkeit von Nonacog beta pegol</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Risikogruppe</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>ABR (Mittelwert)<sup>2</sup></th> <th>ABR-Spontanblutungen<sup>2</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><u>Paradigm 5, Dossier</u></td> <td>Schwere Hämophilie B, ≤12 Jahre</td> <td>25</td> <td>-</td> <td>Prophylaxe</td> <td>1,44<sup>3</sup></td> <td>0,45</td> </tr> <tr> <td><u>Paradigm 6, Dossier</u></td> <td>Schwere Hämophilie B, 0-6 Jahre</td> <td>51</td> <td>-</td> <td>Prophylaxe</td> <td>0,78<sup>3</sup></td> <td>0,20</td> </tr> </tbody> </table>						Studie	Risikogruppe	N <sup>1</sup>	Kontrolle	Neue Therapie	ABR (Mittelwert) <sup>2</sup>	ABR-Spontanblutungen <sup>2</sup>	<u>Paradigm 5, Dossier</u>	Schwere Hämophilie B, ≤12 Jahre	25	-	Prophylaxe	1,44 <sup>3</sup>	0,45	<u>Paradigm 6, Dossier</u>	Schwere Hämophilie B, 0-6 Jahre	51	-	Prophylaxe	0,78 <sup>3</sup>	0,20	
Studie	Risikogruppe	N <sup>1</sup>	Kontrolle	Neue Therapie	ABR (Mittelwert) <sup>2</sup>	ABR-Spontanblutungen <sup>2</sup>																					
<u>Paradigm 5, Dossier</u>	Schwere Hämophilie B, ≤12 Jahre	25	-	Prophylaxe	1,44 <sup>3</sup>	0,45																					
<u>Paradigm 6, Dossier</u>	Schwere Hämophilie B, 0-6 Jahre	51	-	Prophylaxe	0,78 <sup>3</sup>	0,20																					
<p><sup>1</sup>N – Anzahl Patienten, <sup>2</sup>ABR - annualisierte Blutungsrate; <sup>3</sup> <b>Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie;</b></p>																											

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Nonacog</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate festgelegt. Dies entspricht nicht mehr dem aktuellen Stand. Mit Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa stehen bereits zwei halbwertzeitverlängerte FIX-Produkte auch für diese Altersgruppe zur Verfügung, die Eingang in die Regelversorgung gefunden haben. Insbesondere bei Kindern ist die Prophylaxe mit halbwertzeitverlängerten Faktor IX-Präparaten heute Therapiestandard aufgrund der besseren Protektion vor Blutungen und der verminderten Frequenz der intravenösen Applikation.</p>	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor IX substituierungspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt.</p> <p>Zusammenfassend liegt wenig Evidenz für die Behandlung von Hämophilie B vor. Es wurden weder hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit noch zur Frage des Nebenwirkungsprofils oder des Sicherheitsrisikos evidenzgesicherte Angaben gefunden, die dazu führen würden, dass eine Therapie mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten regelhaft in der Behandlung von Blutungen oder Behandlung der Hämophilie B</p>

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>vorzuziehen ist. Direkt vergleichende Studien von plasmatischen und rekombinanten Faktor IX Präparaten liegen nicht vor. Aus den vorliegenden G-BA Beschlüssen zur Nutzenbewertung der niedrig-frequenten rekombinanten Faktor-IX-Präparate (Wirkstoffe Nonacog beta pegol, Albutrepenonacog alfa) lassen sich ebenfalls keine Aussagen zur vergleichenden Wirksamkeit, Sicherheit und zum vergleichenden Nebenwirkungsprofil gegenüber anderen rekombinanten oder plasmatischen Faktor-IX-Präparaten ableiten, da keine vergleichenden Studien vorlagen. Eine mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion ist nur bei Patienten mit vorhandenen Faktor IX-Inhibitoren zugelassen und kommt daher für das vorliegende Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.</p> <p>In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor IX-Präparate als gleichwertig anzusehen und kommen somit gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Basis des Dossiers sind die nicht randomisierten Phase-III-Studien Paradigm 5 und Paradigm 6. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [11].</p> <p>Es liegt keine randomisierte Studie zum Vergleich von Nonacog beta pegol mit einem oder mehreren, anderen FIX-Präparaten vor.</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nonacog beta pegol wie folgt bewertet:</p> <p>Für Patientinnen und Patienten im Alter von &lt; 12 Jahren mit Hämophilie B ist der Zusatznutzen für Nonacog beta pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p>
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Mortalität</b></p> <p>Die Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie B, die nicht mit HIV infiziert sind, ist heute mit der Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung vergleichbar [4]. Die Senkung der Mortalität ist kein sinnvoller, primärer Endpunkt in Studien zur Prophylaxe und Therapie bei Hämophilie-B-Patienten.</p>	<p>Ergänzend legt der pharmazeutische Unternehmer die die zulassungsbegründenden einarmigen Studien Paradigm 5 (vorbehandelte, männliche Patienten im Alter von <math>\leq 12</math> Jahren) und Paradigm 6 (nicht vorbehandelte, männliche Patienten im Alter von &lt; 6 Jahren) mit Patienten mit schwerer Hämophilie B (<math>\leq 2</math> % Faktor-IX-Aktivität) vor. Die vorgelegten, einarmigen Studie sind aufgrund des Fehlens des Vergleiches gegenüber der zweckmäßigen</p>

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p>Ein akzeptierter Messparameter der prophylaktischen Wirksamkeit von Hämophilie-B-Präparaten ist die mediane Anzahl annualisierter Blutungsepisoden. Ergebnisse zu Nonacog beta pegol sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Die annualisierten Blutungsraten liegen in Paradigm 5 für alle Patienten bei 1,44, für die Patienten von 0-6 Jahren bei 0,87 und für die älteren Kinder bei 1,88.</p> <p>In Paradigm 6, der Studie für Kinder bis 6 Jahre liegt die annualisierte Blutungsrate bei 0,78.</p> <p>Im Dossier werden auch die annualisierten Raten von Blutungen aufgeführt, die spontan oder aufgrund von Traumata auftraten. Die Raten lagen durchgehend unter 1,0.</p>	<p>Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet.</p> <p>Insgesamt kann auf der Grundlage der vorgelegten Studien für Patientinnen und Patienten im Alter von &lt; 12 Jahren mit Hämophilie B kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>In Paradigm traten unter Nonacog beta pegol bei 2 Patienten Hemmkörper gegen Faktor IX auf, definiert als Titer <math>\geq 0,6</math> BU.</p>	
	<p><b>5. Kombinationstherapie</b></p> <p>Die Gabe von Nonocag beta pegol erfolgt als Monotherapie.</p>	<p><u>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u></p> <p>Patientinnen und Patienten im Alter von &lt; 12 Jahren mit Hämophilie B Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.</p>
	<p><b>6. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Nonacog beta pegol wurde bereits 2018 als neues, halbwertszeitverlängertes Arzneimittel für die Prophylaxe und zur Bedarfsbehandlung von Patienten mit Hämophilie B bewertet. Jetzt wurde die Indikation zum Einsatz in der Prophylaxe auf Patienten <math>\leq 12</math> Jahre erweitert. Auf der Basis der beiden</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Nonacog beta pegol (Handelsname: Refixia).</p> <p>Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) im Alter von &lt; 12 Jahren.“</p>

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zulassungsstudien Paradigm 5 und 6 ist erkennbar, dass die Wirksamkeit von Nonacog beta pegol mindestens im Bereich anderer FIX-Präparate liegt. Die Rate von Patienten mit inhibitorischen Antikörpern lag bei 3,9%.</p> <p>Die Attraktivität von Nonacog beta pegol ist die längere Halbwertszeit mit der Möglichkeit der Verlängerung der Infusionsintervalle auf 7 Tage. Dies kann für Patienten einen relevanten Vorteil darstellen. In bestimmten Situationen, z.B. bei Säuglingen und Patienten mit schlechtem Venenstatus, wird eine Prophylaxe, die nur einmal wöchentlich gegeben werden muss, für Patienten und Leistungserbringer erst mit dem wöchentlichen Infusionsintervall praktikabel.</p> <p>Darüber hinaus ist ein Zusatznutzen von Nonacog beta pegol allerdings mangels vergleichender Studien nicht zuverlässig quantifizierbar.</p>	<p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate bestimmt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt keine direkt vergleichende Studie für Nonacog beta pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Ergänzend legt der pharmazeutische Unternehmer die die zulassungsbegründenden einarmigen Studien Paradigm 5 (vorbehandelte, männliche Patienten im Alter von <math>\leq 12</math> Jahren) und Paradigm 6 (nicht vorbehandelte, männliche Patienten im Alter von <math>&lt; 6</math> Jahren) mit Patienten mit schwerer Hämophilie B (<math>\leq 2</math> % Faktor-IX-Aktivität) vor. Die vorgelegten, einarmigen Studie sind aufgrund des Fehlens des Vergleiches gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet.</p> <p>In der Gesamtschau ist für Patientinnen und Patienten im Alter von <math>&lt; 12</math> Jahren mit Hämophilie B der Zusatznutzen für Nonacog beta pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Gesamtnovelle 2020. <https://www.bundesaerztekammer.de/themen/medizin-und-ethik/wissenschaftlicher-beirat/stellungnahmen-richtlinien-jahresberichte/haemotherapie-transfusionsmedizin/querschnitts-leitlinien-baek-zur-therapie-mit-blutkomponenten-und-plasmaderivaten-gesamtnovelle-2020>
2. Deutsches Hämophileregister, <http://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/dhr-deutsches-haemophileregister/daten/berichte/dhr-berichte-node.html>
3. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al.: Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med 357:535-544, 2007. PMID: 17687129
4. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ 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 110:815-825, 2007. DOI: 10.1182/blood-2006-10-050435
5. Male C, Andersson NG, Rafowicz A et al.: Inhibitor incidence in an unselected cohort of previously untreated patients with severe haemophilia B: a PedNet study. Haematologica 106:123-129, 2021. DOI: 10.3324/haematol.2019.239160
6. Lyseng-Williamson KA: Coagulation Factor IX (Recombinant), Albumin Fusion Protein (Albutrepenonacog Alfa; Idelvion®): A Review of Its Use in Haemophilia B. Drugs 77:97-106, 2017. DOI: 10.1007/s40265-016-0679-8
7. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV et al.: Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. N Engl J Med 369:2313-2323, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1305074
8. Negrier C, Knobe K, Tiede A et al.: Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia B. Blood 118:2695-2701, 2011. DOI: [10.1182/blood-2011-02-335596](https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-335596).
9. [Collins PW, Young G, Knobe K et al.](#): Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. Blood 124:1880-1886, 2014. DOI: [10.1182/blood-2014-05-573055](https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-573055)
10. Young G, Collins PW, Colberg T K et al.: Nonacog beta pegol (N9-GP) in haemophilia B: A multinational phase III safety and efficacy extension trial (paradigm™4). Thromb Res 141:69-76, 2016. DOI: [10.1016/j.thromres.2016.02.030](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.02.030)
11. Carcao M, Kearney S, Meng Yao Lu et al.: Long-Term Safety and Efficacy of Nonacog Beta Pegol (N9-GP) Administered for at Least 5 Years in Previously Treated Children with Hemophilia B. Throm Haemost 120:737-746, 2020. DOI: [10.1055/s-0040-1709521](https://doi.org/10.1055/s-0040-1709521)

#### 5.4 Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	22.12.2023
Stellungnahme zu	Nonacog beta pegol (Refixia)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Dezember 2023 eine Nutzenbewertung zu Nonacog beta pegol (Refixia) von Novo Nordisk Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Nonacog beta pegol ist zugelassen zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patient:innen mit Hämophilie B (angeborener Faktor IX-Mangel). Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf das neue Anwendungsgebiet der Patient:innen &lt; 12 Jahren. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine verwertbare direkt vergleichende Studie identifiziert wurde. Der Hersteller beansprucht hingegen einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein</p>	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor IX substituionspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt.</p> <p>Zusammenfassend liegt wenig Evidenz für die Behandlung von Hämophilie B vor. Es wurden weder hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit noch zur Frage des Nebenwirkungsprofils oder des Sicherheitsrisikos evidenzgesicherte Angaben gefunden, die dazu führen würden, dass eine Therapie mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten regelhaft in der Behandlung von Blutungen oder Behandlung der Hämophilie B vorzuziehen ist. Direkt vergleichende Studien von plasmatischen und rekombinanten Faktor IX Präparaten liegen nicht vor. Aus den vorliegenden G-BA Beschlüssen zur Nutzenbewertung der niedrig-frequenten rekombinanten Faktor-IX-Präparate (Wirkstoffe Nonacog beta pegol, Albutrepenonacog alfa) lassen sich ebenfalls keine Aussagen zur vergleichenden Wirksamkeit, Sicherheit und zum vergleichenden Nebenwirkungsprofil gegenüber anderen rekombinanten oder plasmatischen Faktor-IX-Präparaten ableiten, da keine vergleichenden Studien vorlagen. Eine mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion ist nur bei Patienten mit vorhandenen Faktor IX-Inhibitoren zugelassen und kommt daher für das vorliegende Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.</p> <p>In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor IX-Präparate als gleichwertig anzusehen und kommen somit gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

**Literatur:**

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Nonacog beta pegol (D-969)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 8. Januar 2024

von 12:40 Uhr bis 12:54 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH**:

Frau Dr. Stückemann

Frau Dr. Kuckelsberg

Herr Dr. Dr. Bassus

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr PD Dr. Klamroth

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12.40 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Es ist die erste Sitzung im neuen Jahr – jetzt teilweise wieder Wechsel in der Besetzung –; deshalb auch an dieser Stelle noch mal allen ein gutes neues Jahr mit hoffentlich wenig Dingen, die wir alle nicht brauchen.

Wir sind heute bei dieser Anhörung im Nutzenbewertungsverfahren gemäß § 35a, neues Anwendungsgebiet von Nonacog beta pegol. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. November des vergangenen Jahres, zu der Stellung genommen haben: der pharmazeutische Unternehmer Novo Nordisk GmbH, als weiteres pharmazeutisches Unternehmen Ascendis Pharma Endokrinologie GmbH, als Verbände die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) und die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie sowie als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Zur heutigen Anhörung muss ich auch die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, also für Novo Nordisk, sind anwesend Frau Dr. Stückemann, Frau Dr. Kuckelsberg und Herr Dr. Dr. Bassus. Für die DGHO ist Herr PD Dr. Klamroth zugeschaltet und für den vfa Herr Dr. Rasch. – Wunderbar. Ist sonst noch jemand dabei, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, zunächst aus seiner Sicht einzuführen. Danach würden wir in eine kurze Frage- und Antwortrunde eintreten. – Bitte schön, wer macht das für Novo?

**Frau Dr. Kuckelsberg (Novo Nordisk):** Das mache ich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wunderbar. Sie haben das Wort, Frau Kuckelsberg.

**Frau Dr. Kuckelsberg (Novo Nordisk):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für die freundliche Begrüßung, und von unserer Seite auch erst mal ein frohes neues Jahr. Bevor ich mit den inhaltlichen Themen beginne, würde ich ganz kurz, wenn Sie erlauben, ans Team übergeben, damit es sich kurz einmal vorstellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja.

**Frau Dr. Stückemann (Novo Nordisk):** Hallo, mein Name ist Viola Stückemann. Ich bin Market-Access-Managerin und war für die Dossiererstellung verantwortlich.

**Herr Dr. Dr. Bassus (Novo Nordisk):** Hallo, mein Name ist Steffen Bassus. Ich leite den Bereich Medical Affairs für seltene Erkrankungen bei Novo Nordisk. Ich habe von medizinischer Seite die Herstellung des Dossiers unterstützt und werde entsprechende Fragen beantworten.

**Frau Dr. Kuckelsberg (Novo Nordisk):** Mein Name ist Denise Kuckelsberg. Ich arbeite auch im Market-Access-Bereich und habe Frau Stückemann bei der Dossiererstellung unterstützt. Wir freuen uns auf die heutige Diskussion im Rahmen der Nutzenbewertung von Nonacog beta pegol; ich werde im Folgenden zur Vereinfachung den Markennamen Refixia verwenden.

Wir möchten heute auf zwei Aspekte zu sprechen kommen. Zum einen möchten wir auf den Mehrwert von Refixia für die Patienten eingehen, und zum anderen ist es uns ein Anliegen, noch einmal über die zVT zu sprechen.

Refixia ist bereits seit 2017 für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie B zugelassen. Im August 2023 wurde die Zulassung auf die

Altersgruppe der Kinder unter 12 Jahren erweitert. Das aktuelle Nutzenbewertungsverfahren bezieht sich auf ebendiese Anwendungsgebietserweiterung der Kinder unter 12 Jahren mit Hämophilie B.

Refixia ist ein rekombinantes Faktor-IX-Präparat mit verlängerter Halbwertszeit und wird zur Prophylaxe einmal wöchentlich intravenös verabreicht. Es liegen keine vergleichenden Studien vor, die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden können. Im Dossier haben wir deshalb ergänzend die Ergebnisse der pivotalen Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 dargestellt. In der Paradigm 5 waren vorbehandelte Kinder bis 12 Jahre eingeschlossen, in der Paradigm 6 wurden unbehandelte Kinder unter 12 Jahren untersucht. Der Mehrwert von Refixia leitet sich aus den Produkteigenschaften des Wirkstoffs ab. Unter der Prophylaxebehandlung mit Refixia konnten in der hier relevanten Altersgruppe mittlere Faktor-IX-Spiegel im Steady State von 15 Prozent bei den Kindern bis 6 Jahren und 19 Prozent bei den 7- bis 12-jährigen Kindern erreicht werden, weshalb Refixia das einzige rekombinante Faktor-IX-Produkt ist, bei dem keine routinemäßige Überwachung von Faktor-IX-Aktivitäten nach der Verabreichung erforderlich ist. Diese besonders hohen Talspiegel reduzieren das Risiko für Blutungsereignisse und ermöglichen den Patienten eine Steigerung der physischen Aktivität im Alltag, was besonders für Kinder relevant ist.

In beiden Studien wurden niedrige jährliche Blutungsraten beobachtet. Außerdem konnte in den beiden Studien gezeigt werden, dass Refixia gut verträglich ist und ein gutes Sicherheitsprofil aufweist. Dabei möchte ich hervorheben, dass beide Studien eine sehr lange Beobachtungsdauer aufweisen: In der Paradigm 5 waren es durchschnittlich circa 6 Jahre und in der Paradigm 6 3,8 Jahre. Insgesamt liegt mit den Studiendaten zu Refixia für die besonders vulnerable Gruppe der Patienten unter 12 Jahren das bislang größte klinische Phase-3-Studienprogramm in der Gruppe der rekombinanten Faktor-IX-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit vor.

Zusammengefasst leiten wir für Refixia für Patienten mit Hämophilie B im Alter von unter 12 Jahren einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab aufgrund der Vorteile in der reduzierten Anwendungshäufigkeit bei gleichzeitig sehr hohem Blutungsschutz und hoher Blutungskontrolle sowie einer verbesserten Integration der Patienten in ein normales soziales Leben.

Als Zweites möchte ich noch einmal auf die zVT bei Kindern unter 12 Jahren eingehen. Das IQWiG geht in der Nutzenbewertung von folgender vom G-BA festgelegten zVT aus: „rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate“. Die Erstdiagnose der Hämophilie sowie die Ersteinstellung mit Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten findet regelhaft während der ersten sechs Lebensjahre statt, zum Beispiel wenn das Kind laufen lernt, da in diesem Zeitraum das Krankheitsbild durch Blutungen erstmals auffällig wird. Aus diesem Grund stellt die Ersteinstellung von zuvor unbehandelten Patienten im Alter von unter 6 Jahren die maßgebliche Therapiesituation dar. Für diese Situation stehen entsprechend den Angaben der jeweiligen Fachinformationen ausschließlich rekombinante Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate zur Verfügung; denn keines der vier in Deutschland auf dem Markt befindlichen plasmatischen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate ist für die relevante Zielpopulation insgesamt zugelassen bzw. entspricht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zVT im Anwendungsgebiet. Haemonine und Immuline sind nicht für Kinder unter 6 Jahren zugelassen. Die Fachinformationen von Alphanine und Octanine verweisen explizit darauf, dass die Sicherheit und Wirksamkeit für Patienten unter 6 Jahren bzw. für unbehandelte Kinder nicht belegt ist. Aus unserer Sicht stehen diese Angaben der Fachinformationen im Widerspruch zu den Anforderungen nach § 6 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aus diesem Grund sind aus unserer Sicht allein rekombinante Faktor-IX-Präparate zVT bei Kindern unter 12 Jahren mit Hämophilie B.

Damit bin ich am Ende meiner Ausführungen und gebe an Sie zurück, Herr Prof. Hecken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Kuckelsberg, für diese Einführung. – Die erste Frage geht an Herrn Dr. Klamroth. Herr Klamroth – wir haben es gerade gehört –, welchen Stellenwert nehmen bei der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B die aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate ein?

Daran schließt sich die Frage an: Wie ist der Stellenwert der rekombinanten Blutgerinnungsfaktoren ohne verlängerte Halbwertszeit im Vergleich zu denjenigen mit einer verlängerten Halbwertszeit? Gibt es Behandlungsunterschiede zwischen Kindern unter 12 Jahren und Erwachsenen?

Damit sind wir im Prinzip auch bei der Diskussion über die zweckmäßige Vergleichstherapie, die am Schluss von Frau Kuckelsberg aufgemacht wurde. – Herr Klamroth, können Sie uns dazu etwas sagen?

**Herr PD Dr. Klamroth (DGHO):** Ja. – Also, die Therapie entwickelt sich ja im Laufe der Jahre.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Genau.

**Herr PD Dr. Klamroth (DGHO):** Ganz klar ist die Standardtherapie heute bei Kindern mit einer schweren Hämophilie B die Prophylaxe mit einem halbwertszeitverlängerten Faktor-IX-Präparat. Es gibt drei halbwertszeitverlängerte Faktor-IX-Präparate. Davon waren zwei auch für Kinder zugelassen; diese wurden bisher in dieser Altersgruppe dann auch primär eingesetzt. Bei Erwachsenen ist es anders: Da gibt es immer noch Patienten – ältere Patienten –, die auf ein Plasmapräparat eingestellt sind.

Aber wenn man sich das Deutsche Hämophilieregister anguckt, auch die Daten, die immer ein bisschen zeitverzögert publiziert werden, dann sieht man schon, dass gerade bei der Hämophilie B die halbwertszeitverlängerten Faktor-IX-Präparate heute praktisch die Standardtherapie sind, was die Menge der Verordnungen der eingestellten Patienten angeht. Gerade bei Kindern sind die Vorteile aus pädiatrischer Sicht natürlich evident, nämlich dass ich ein Kind seltener intravenös spritzen muss.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Klamroth. Fragen? – Es gibt keine Fragen. Dann war es kurz. Ich kann keinen zwingen, etwas zu fragen. – Herr Dr. Bassus, bitte.

**Herr Dr. Dr. Bassus (Novo Nordisk):** Wie Herr Klamroth schon gesagt hat, sind die langwirksamen Faktoren aktuell im Prinzip der State of the Art.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Klar.

**Herr Dr. Dr. Bassus (Novo Nordisk):** Laut Fachinformation gibt es bei den plasmatischen Produkten keine Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern unter 6 Jahren. Dementsprechend könnte man auch schlussfolgern, dass Kinder unter 6 Jahren nicht mit plasmatischen Produkten behandelt werden sollen, was nach dem, was ich bisher auf Kongressen gehört habe, aber nicht der Fall ist.

Könnten Sie dazu noch mal kurz Stellung nehmen, Herr Klamroth, was die Differenz ausmacht? Warum sind die nicht zugelassen und werden trotzdem genommen? Das ist mir so ein bisschen unklar.

**Herr PD Dr. Klamroth (DGHO):** Ich antworte mal, Herr Hecken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, obwohl das so nicht geht. Aber wir machen es jetzt einfach mal, Herr Klamroth.

**Herr PD Dr. Klamroth (DGHO):** Ja, sorry. Lassen Sie mich nur mal kurz Stellung nehmen. – Das ist die historische Entwicklung. Damals waren alle Produkte nur für Erwachsene zugelassen, und die Europäische Zulassungsbehörde hat erst relativ spät Studien für Kinder und eine explizite Zulassung für Kinder verlangt, sodass damals bei den Altprodukten die Zulassung für Erwachsene ausgereicht hat, um damit alle Patienten mit dieser Indikation zu behandeln.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, klar. So sehen wir es ja auch in der Versorgungsrealität. Das ist ja einfach das Faktum. – Okay. Gut, dann war das eine kurze Nummer. Dann würde ich einfach dem pU noch einmal die Möglichkeit geben – wenn Sie es möchten –, zusammenzufassen, wobei es, glaube ich, nicht sehr viel zusammenzufassen gibt. Wir hatten ohnehin nur eine halbe Stunde angesetzt, weil wir hier ja auch, sage ich mal, überschaubares bewertbares Potenzial haben. – Trotzdem, Frau Kuckelsberg: Wenn Sie möchten, können Sie gerne noch mal zusammenfassen.

**Frau Dr. Kuckelsberg (Novo Nordisk):** Eigentlich haben wir dem nichts mehr hinzuzufügen. Schönen Dank für die Anhörung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke. – Dann war das sehr zügig. Ich bedanke mich ganz herzlich. Wir werden uns das selbstverständlich noch mal sehr genau anschauen.

Damit können wir diese Anhörung beenden. Herzlichen Dank auch, Herr Klamroth, für Ihre Expertise. Danke schön und bis dann.

Schluss der Anhörung: 12:54 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2023-B-177-z Nonacog beta pegol**

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Nonacog beta pegol [Hämophilie B]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

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

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

- Albutrepenonacog alfa (Anlage XII – Nutzenbewertung nach §35a SGB V, Beschluss vom 1. Dezember 2016 und Beschluss vom 7. April 2022)
- Eftrenonacog alfa (Anlage XII – Nutzenbewertung nach §35a SGB V, Beschluss vom 15. Dezember 2016)
- Nonacog beta pegol (Anlage XII – Nutzenbewertung nach §35a SGB V, Beschluss vom 19. April 2018)

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

Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nonacog beta pegol B02BD36 Refixia®	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</b> Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel).  [FI 02/2022]
<b>Faktor-IX-Präparate</b>	
<b>Rekombinante Präparate</b>	
Nonacog alfa B02BD09 BeneFix®	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel). BeneFIX kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.  [FI 09/2020]
Nonacog gamma B02BD29 Rixubis®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitalem Faktor-IX-Mangel). RIXUBIS ist für Patienten aller Altersgruppen indiziert.  [FI 11/2019]
Albutrepenonacog alfa B02BD33 Idelvion®	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel). IDELVION kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.  [FI 02/2021]
Eftrenonacog alfa B02BD34 Alprolix®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). ALPROLIX kann bei allen Altersgruppe angewendet werden.  [FI 02/2021]
<b>aus menschlichem Plasma gewonnene Präparate</b>	

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Faktor IX B02BD04 AlphaNine® Berinin® Mononine® Octanine®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bzw. Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel)
Faktor IX B02BD04 Haemonine®	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). Haemonine wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 6 Jahren und älter. <i>[FI 05/2022]</i>
Faktor IX B02BD04 Immunine®	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). IMMUNINE ist für die Anwendung in allen Altersgruppen – bei Kindern älter als 6 Jahre bis hin zu Erwachsenen – indiziert. Die Anwendung von IMMUNINE bei Kindern unter 6 Jahren kann nicht empfohlen werden, da hierzu nur unzureichende Daten vorliegen. <i>[FI 08/2022]</i>
<b>Kombination verschiedener Gerinnungsfaktoren</b>	
Kombinationspräparate aus den Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X Beriplex® Cofact® B02BD01	<ul style="list-style-type: none"> <li>- [...]</li> <li>- Behandlung und perioperative Prophylaxe von Blutungen bei einem angeborenem Mangel eines Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktors, sofern keine Einzelfaktorkonzentrate zur Verfügung stehen</li> </ul> <i>[FI Beriplex, 04/2022]</i>
Kombinationspräparat aus den Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X B02BD01 Prothromplex®	<ul style="list-style-type: none"> <li>- [...]</li> <li>- Behandlung und perioperative Prophylaxe von Blutungen bei angeborenem Mangel von Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, wenn das gereinigte, spezifische Gerinnungsfaktoren-Konzentrat nicht zur Verfügung steht.</li> <li>- Prothromplex NF 600 ist indiziert für Erwachsene. Da nur unzureichende pädiatrische Daten vorliegen, kann die Anwendung von Prothromplex NF 600 bei Kindern nicht empfohlen werden.</li> </ul> <i>[FI 06/2022]</i>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion B02BD03 Feiba®	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-A-Patienten mit FVIII-Inhibitor</li> <li>• Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-B-Patienten mit FIX-Inhibitor</li> <li>• Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei nicht Hämophiliekranken mit einem erworbenen Inhibitor gegen die Faktoren VIII, IX oder XI.</li> </ul> <p>In einzelnen Fällen wurde FEIBA erfolgreich bei von-Willebrand-Patienten mit einem Inhibitor eingesetzt.</p> <p>FEIBA wurde außerdem in Kombination mit Faktor VIII-Konzentrat für eine Langzeittherapie eingesetzt, um eine vollständige und dauerhafte Eliminierung des FVIII-Inhibitors zu erreichen und so eine regelmäßige Behandlung mit FVIII-Konzentrat wie bei Patienten ohne Inhibitor zu ermöglichen.</p> <p><i>[FI 07/2022]</i></p>
<b>Weitere Präparate</b>	
Eptacog alfa B02BD08 NovoSeven®	Rekombinanter Faktor VIIa NovoSeven® wird angewendet zur Behandlung von Blutungen und Prophylaxe von Blutungen <u>im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen</u> bei folgenden Patientengruppen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Patienten mit angeborener Hämophilie mit Hemmkörpern gegen Blutgerinnungsfaktoren VIII oder IX &gt; 5 Bethesda-Einheiten (BE)</li> <li>• bei Patienten mit angeborener Hämophilie, bei denen mit einem starken Anstieg des Hemmkörpers bei Verabreichung von Faktor VIII oder Faktor IX zu rechnen ist</li> </ul> <p>[...]</p> <p><i>[FI 05/2022]</i></p>

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2023-B-177-z (Nonacog beta pegol)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 6. Dezember 2022

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	21
Referenzen.....	24

## Abkürzungsverzeichnis

AICC	Anti-Inhibitor Coagulant Complex
AJBR	annualized joint bleeding rates
APCC	Activated Prothrombin Complex Concentrate
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CB	consensus based
CFC	Clotting factor concentrates
CVAD	central venous access devices
CWH	child with haemophilia
DDAVP	Desmopressin
EHL	Extended half-life
FEIBA	Factor eight inhibitor bypassing activity
FFP	Fresh frozen plasma
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
ICH	intracranial hemorrhage
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NF	Nanofiltered
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PCC	prothrombin complex concentrates
PK	pharmacokinetic
PTP	previously treated patients
PUP	previously untreated patients
PWH	people with haemophilia
RR	Relatives Risiko
SHA	severe haemophilia A
SHB	severe haemophilia B
SHL	standard half-life
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WFH	World Federation of Hemophilia
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) in allen Altersgruppen

*Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Indikation Hämophilie B durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 15.02.2022 durchgeführt, die folgende am 10.11.2022. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 355 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 2 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

Im Anwendungsgebiet liegen keine relevanten Cochrane Reviews vor.

### 3.2 Systematische Reviews

Im Anwendungsgebiet liegen keine relevanten systematischen Reviews vor.

### 3.3 Leitlinien

---

#### **Srivastava A et al., 2020 [2].**

*World Federation of Hemophilia (WFH)*

WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition

#### **Zielsetzung/Fragestellung**

Guideline for the management of haemophilia.

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität nicht spezifiziert.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Searches were run in PubMed, the Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), and EMBASE, covering the period from January 1, 2000, to the date of the search between May and November 2019.

##### LoE / GoR

- No LoE and SoR caused by low level of evidence in this field. In the interest of transparency the WFH guideline recommendations were not graded but were clearly marked "CB" for consensus-based.
- Following the drafting of the recommendations by the assigned healthcare professionals, each set of recommendations went through the modified Delphi consensus process.

## Empfehlungen

### Chapter 5: Hemostatic Agents

#### Recommendation 5.1.1:

For patients with hemophilia, the WFH does not express a preference for recombinant over plasma-derived clotting factor concentrates.

REMARK: The choice between these classes of product must be made according to local criteria including availability, cost, and patient preferences. CB

#### Recommendation 5.2.1:

For people with hemophilia, the WFH recommends the use of products that have been accepted by the official regulatory agencies responsible for protecting and promoting public health with consideration given to the plasma quality (i.e., purity of the product) and the manufacturing process (i.e., viral inactivation/elimination).

- REMARK: A plasma-derived product created by a process that incorporates two viral reduction steps should not automatically be considered better than one that only has one specific viral inactivation step. If only one step is used, this step should preferably inactivate viruses with and without lipid envelopes. Most recently, licensed products use two orthogonal viral inactivation/ elimination steps.
- REMARK: Current prothrombin complex concentrates should be considered safer than earlier products due to the inclusion of coagulation inhibitors such as heparin, antithrombin, and proteins C, S, and Z. CB

### **5.3. Clotting factor concentrates (CFCs)**

#### FIX CFCs

- All currently marketed plasma-derived and recombinant FIX products are listed in the WFH Online Registry of Clotting Factor Concentrates. 3 Consult the individual product inserts for details.
- FIX CFCs are categorized into two classes:
  - Pure FIX CFCs, which may be plasma-derived or recombinant (see below for information on EHL FIX CFCs);
  - FIX CFCs that also contain factors II, VII, IX, and X, known as prothrombin complex concentrates (PCCs), which are nowadays only rarely used. Whenever possible, the use of pure FIX concentrates is preferable for the treatment of hemophilia B 8,9 as they are associated with a reduced risk of thrombosis and disseminated intravascular coagulation compared to PCCs, particularly in the following instances:
    - surgery;
    - liver disease;
    - intensive exposure, i.e., prolonged therapy at high doses;
    - previous thrombosis or known thrombotic tendency;
    - concomitant use of drugs known to have thrombogenic potential, including antifibrinolytic agents.

#### Recommendation 5.3.3:

- For treatment of FIX deficiency in patients with hemophilia B, the WFH recommends a product containing only FIX rather than prothrombin complex concentrates (PCCs), which also contain other clotting factors, such as factors II, VII, and X, some of which may become activated during manufacture and may predispose the patient to thromboembolism.

REMARK: Pure FIX products have reduced risk of thrombosis or disseminated intravascular coagulation, compared to what was observed with large doses of older-generation PCCs.

REMARK: Current PCCs are considered safer than earlier products due to the inclusion of coagulation inhibitors such as heparin, antithrombin, and proteins C, S, and Z. Nevertheless, in cases of intensive treatment (e.g., perioperative management), prothrombotic clotting factors may accumulate in plasma and may increase the risk for thromboembolic complications. When PCCs are used in high doses in order to normalize FIX levels, thromboprophylaxis should be considered. CB

Recommendation 5.3.4:

- For hemophilia B patients requiring prolonged therapy at high doses, the use of pure FIX concentrates is recommended over prothrombin complex concentrates. CB

Recommendation 5.3.5:

- For hemophilia B patients undergoing surgery, the use of pure FIX concentrates is recommended over prothrombin complex concentrates. CB

Recommendation 5.3.6:

- For hemophilia B patients with liver disease, the use of pure FIX concentrates is recommended over prothrombin complex concentrates. CB

Recommendation 5.3.7:

- For hemophilia B patients with previous thrombosis or known thrombotic tendency, the use of pure FIX concentrates is recommended over prothrombin complex concentrates. CB

Recommendation 5.3.8:

- For hemophilia B patients concomitantly using drugs known to have thrombogenic potential, including antifibrinolytic agents, the use of pure FIX concentrates is recommended over prothrombin complex concentrates. CB

Dosage/administration

- FIX CFCs are available in vials labelled with the product potency, ranging from approximately 250-4000 IU per vial.
- In the absence of an inhibitor, each IU of plasma-derived or recombinant SHL FIX per kilogram of body weight infused intravenously will raise the plasma FIX level by approximately 1 IU/dL.
- The half-life of SHL FIX is approximately 18-24 hours. Guidelines for PK studies on FIX CFCs include at least 8 blood samplings taken over a period of 72 hours (additional samplings over up to 2 weeks for EHL FIX). However, for dose tailoring in routine practice, useful PK parameters can be estimated from population PK models which enable Bayesian estimation of individual PK from limited samples. 15

Recommendation 5.3.9:

- For patients with hemophilia B receiving FIX concentrates who would benefit from optimization of prophylaxis, the WFH recommends pharmacokinetic monitoring.

REMARK: Peak factor level should be measured 15-30 minutes after the infusion to verify calculated dose. Plasma half-life can be determined via full PK (10-11 blood samplings taken over a period of 1-2 weeks), or with limited sampling in combination with population PK estimates. CB

- Unmodified recombinant FIX (rFIX) CFCs have a lower recovery than plasma-derived FIX CFCs, such that each unit of FIX infused per kilogram of body weight will raise FIX activity by approximately 0.8 IU/dL in adults and 0.7 IU/dL in children under 15 years of age. 22
- To calculate dosage, multiply the patient 's weight in kilograms by the FIX level in IU/dL desired.
  - Example: 50 kg body weight × 40 (IU/dL level desired) = 2000 IU of plasma-derived FIX.
  - For rFIX, the dose is calculated as 2000 IU ÷ 0.8 (or 2000 IU × 1.25) = 2500 IU for adults, and 2000 IU ÷ 0.7 (or 2000 IU × 1.43) = 2860 IU for children.
- FIX CFCs should be infused slowly over several minutes as specified in the product insert. 14 The patient 's peak FIX level should be measured approximately 15-30 minutes after infusion to verify the expected FIX activity of the dose given. 12
- For patients undergoing surgery or those with severe bleeds that require frequent infusions, laboratory monitoring of FIX levels is required including measurement of FIX trough level to aid in the calculation of subsequent doses. (See Chapter 3: Laboratory Diagnosis and Monitoring – Factor assays, and Chapter 9: Specific Management Issues – Surgery and invasive procedures.)
- Purified FIX CFCs may also be administered by continuous infusion (as with FVIII CFCs).
- Allergic reactions may occur with infusions of both recombinant and plasma-derived FIX CFCs (in approximately 2%-4% of cases). These are often associated with anti-FIX inhibitors.

### Extended half- life products

Rationale for development of EHL CFCs

- The frequency of infusions using SHL CFCs is associated with an increased burden of treatment and often leads to poor adherence to prophylaxis regimens. 23 Annualized bleeding rates (ABRs) are not always zero with prophylaxis with SHL CFCs, and joint disease can still appear in young adults. 24,25 EHL products were developed to address the need to reduce the treatment burden of prophylaxis and to maintain higher factor trough levels to improve bleed prevention.

### Recommendation 5.3.10:

- For patients with hemophilia A or B, there is no evidence for any clinical safety issues in persons with hemophilia to recommend a preference among the various mechanisms of action (e.g., PEGylation, Fc-fusion, albumin-fusion) used to extend the half-life of clotting factor concentrates. CB

Safety and efficacy of EHL products

- All registered EHL products have been shown to be efficacious in the prevention and treatment of bleeds in children, adolescents, and adults. Over 90% of bleeds were successfully treated with a single administration, and the efficacy in bleed prevention resulted in ABRs <4-5 across all EHL products. Hemostatic efficacy was demonstrated in a variety of minor and major surgeries. 32
- In previously treated children, adolescents, and adults, no increased risk of new inhibitor development has been observed in those receiving EHL FVIII/FIX products; all clinical trials in previously treated patients (PTPs) have demonstrated either no inhibitor development or very low incidence rates that were within regulatory safety limits.
- EHL products have been given to previously untreated patients (PUPs), either as part of clinical PUP studies or outside of studies. Although inhibitor development has been reported in such settings, no substantial difference in levels of inhibitor development has been observed with EHL compared to SHL products. However, no completed trial in PUPs has yet been published in full.

### **Activated prothrombin complex concentrate (aPCC)**

- Recommendation 5.4.2: For patients with hemophilia B and an inhibitor with a history of anaphylaxis to FIX-containing clotting factor concentrates, recombinant activated factor VIIa must be administered as activated prothrombin complex concentrate cannot be used. CB
- Recommendation 5.4.3: The WFH recommends that patients with hemophilia with an inhibitor should be considered for regular prophylaxis to prevent bleeding events. CB

#### Recommendation 5.4.2:

- For patients with hemophilia B and an inhibitor with a history of anaphylaxis to FIX-containing clotting factor concentrates, recombinant activated factor VIIa must be administered as activated prothrombin complex concentrate cannot be used. CB

#### Recommendation 5.4.3:

- The WFH recommends that patients with hemophilia with an inhibitor should be considered for regular prophylaxis to prevent bleeding events. CB
- In addition to bypassing agents, non-factor replacement therapies (e.g., emicizumab) are becoming available that offer new treatment paradigms including for the treatment of inhibitors.
- See 5.7 Non-factor replacement therapies, below; and Chapter 6: Prophylaxis in Hemophilia – Prophylaxis using non-factor replacement therapies.

### **5.5 | Other plasma products**

#### Recommendation 5.5.1:

- For patients with hemophilia, the WFH strongly recommends the use of viral-inactivated plasma-derived or recombinant clotting factor concentrates in preference to cryoprecipitate or fresh frozen plasma.

REMARK: The WFH supports the use of CFCs in preference to cryoprecipitate or FFP due to concerns about quality, safety, and efficacy. However, the WFH recognizes the reality that they are still widely used in countries around the world where they are the only available or affordable treatment options. CB

#### Recommendation 5.5.2:

For patients with hemophilia, fresh frozen plasma is not recommended due to concerns about the safety and quality.

REMARK : However, the WFH recognizes the as yet unavoidable reality of their continued use in some parts of the world where it is the only available or affordable treatment option. CB

#### Recommendation 5.5.3:

- For patients with hemophilia, cryoprecipitate is not recommended due to concerns about the safety and quality.

REMARK: The use of cryoprecipitate can only be justified in situations where clotting factor concentrates are not available as there is no proven advantage for their use over CFCs. It is strongly encouraged that viral-inactivation procedures be used, if available. CB

### **5.6 | Other pharmacological options**

#### Recommendation 5.6.6:

- For patients with hemophilia, the WFH recommends that antifibrinolytics are a valuable alternative to use alone or as adjuvant treatment, particularly in controlling mucocutaneous bleeding (e.g., epistaxis, oral and gastrointestinal bleeding, and menorrhagia) and for dental surgery and eruption or shedding of teeth.

REMARK: Antifibrinolytics can be used with standard doses of clotting factor concentrates, including bypassing agents. However, they should not be used with prothrombin complex concentrates due to the increased risk of thromboembolism. CB

#### Recommendation 5.6.7:

- For patients with hematuria, the WFH recommends against the use of antifibrinolytics, as it is contraindicated in these patients due to increased risk of obstructive uropathy. CB

#### Recommendation 5.6.8:

- For patients with renal impairment, the WFH recommends reduced dosing of antifibrinolytics and close monitoring. CB

### **Chapter 6: Prophylaxis in Hemophilia**

#### Recommendation 6.1.1:

- For patients with hemophilia A or B with a severe phenotype (note that this may include patients with moderate hemophilia with a severe phenotype), the WFH strongly recommends that such patients be on prophylaxis sufficient to prevent bleeds at all times, but that prophylaxis should be individualized, taking into consideration patient bleeding phenotype, joint status, individual pharmacokinetics, and patient self-assessment and preference.
- REMARK: Individualizing prophylaxis means that if patients continue to experience bleeds, their prophylaxis regimen should be escalated (in dose/frequency or both) to prevent bleeding.
- REMARK: In countries with significant healthcare constraints, the WFH still advocates for the use of prophylaxis over episodic therapy but recognizes that less intensive prophylaxis may be used. CB

#### Standard half- life factor replacement therapy

- Prophylaxis has conventionally been defined as the regular intravenous (IV) infusion of the missing clotting factor VIII (FVIII) in people with hemophilia A and factor IX (FIX) in people with hemophilia B, given in order to increase the FVIII/FIX level with the intent to prevent bleeding. 1 The focus of this conventional definition of prophylaxis has been on preventing joint bleeds and maintaining musculoskeletal health.
- The objective of prophylaxis has been to convert a person with severe hemophilia (baseline FVIII/FIX level <1 IU/dL [1%]) to a bleeding phenotype typical of moderate or mild hemophilia by maintaining factor levels above 1 IU/dL (1%) at all times. 4
- This was based on the observation that people with moderate hemophilia seldom experienced spontaneous bleeding and had much better preservation of joint function.
- However, there has been increasing recognition and evidence that factor trough levels of 1-3 IU/dL (1%-3%) are insufficient to totally prevent bleeds in all people with hemophilia and allow occasional clinical and subclinical bleeds, resulting in gradual progression of joint disease over a lifespan. 5
- In general, the higher the factor levels at all times, the less the bleeding. For every 1% increase in baseline factor levels (in people with hemophilia not on prophylaxis), there is a decrease in bleeding frequency, and when baseline FVIII:C levels are above 15 IU/dL (15%), spontaneous bleeding is uncommon. 6-8 The same is thought to apply with FIX:C levels, although this has been less well studied. Similarly, it has been shown that the more time spent with FVIII levels below 1 IU/dL (1%), the higher the rate of breakthrough bleeds during prophylaxis.

#### Extended half- life factor replacement therapy

- The use of extended half-life (EHL) CFCs fits within the definition of conventional factor prophylaxis but allows for more ambitious prophylaxis than simply converting an individual from a severe to a moderate phenotype.

- This is particularly the case with some EHL FIX products which allow individuals to have FIX levels in a non-hemophilic range (>40 IU/dL [40%]) for a substantial proportion of time and levels in the mild hemophilia range (5-40 IU/dL [5%-40%]) just prior to the next infusion.
- While prophylaxis with CFCs has been the mainstay of hemophilia treatment for many decades, the treatment landscape is changing with the development of new types of therapies.

#### Initiation of prophylaxis: timing and approach

- Age at initiation of prophylaxis has been a strong predictor of long-term clinical outcomes.
- People with hemophilia initiated on early prophylaxis (i.e., primary or secondary prophylaxis) have shown the best long-term outcomes. 12 (See Table 6-1 for prophylaxis definitions.) Furthermore, early initiation of prophylaxis also reduces the risk and incidence of intracranial hemorrhage (ICH), which is highest in very young children. 13
- Long-term cohort studies have shown that a small number of joint bleeds occurring early in life prior to the start of prophylaxis may (in some patients) ultimately result in hemophilic arthropathy. 14-16
- Regular prophylaxis begun at a young age and given in appropriate doses should therefore be considered the standard of care to treat hemophilia until an alternate long-term therapy such as gene therapy is available.
- There have been various approaches regarding how to initiate conventional prophylaxis with IV factor replacement therapy. The two main ways (high-dose prophylaxis and low-dose escalating prophylaxis) are mainly differentiated in the frequency of CFC administration and less so in the doses used. 17
- Escalating frequency prophylaxis, which starts with less intense prophylaxis (e.g., once-weekly infusions), followed by an increase in frequency, has enabled young children and their families to gradually adapt to the burdens of prophylaxis (e.g., peripheral venous infusion). 18,19 Young children commenced on low-dose escalating prophylaxis need to be followed closely, and strong consideration should be given to escalating prophylaxis quickly (either all patients or according to bleeding symptoms) in order to prevent bleeding and resulting morbidity.
- Starting with less intense prophylaxis and then gradually escalating may improve family acceptance of starting prophylaxis early and may improve adherence to prophylaxis. This approach also appears to result in less need for placement of central venous access devices (CVADs). However, patients on less intense prophylaxis are at a higher risk of bleeding until escalation of prophylaxis occurs. 20,21
- For people with hemophilia A, starting with small doses of FVIII CFC therapy may have the additional (unproven) benefit of decreasing inhibitor development, as large and frequent doses of FVIII early on have been associated with an increase in the rate of inhibitor development. 22
- People with severe/moderate hemophilia who have had a life-threatening bleed in early childhood should, however, not be placed on escalating dose prophylaxis but instead be started immediately on high-dose prophylaxis.
- How to start and when to start prophylaxis with either standard half-life (SHL) or extended half-life (EHL) CFCs is not significantly different. In both cases, prophylaxis should be commenced early by starting with a high-dose/high-frequency approach or a low-frequency approach, followed by escalation of frequency.
- With EHL CFCs, less frequent infusions (e.g., once weekly) may be sufficient for many individuals, particularly those with severe hemophilia B receiving EHL FIX CFCs. As EHL CFCs must still be given intravenously, they remain difficult to administer in very young children with poor peripheral venous access. 17

#### Recommendation 6.1.2:

- For pediatric patients with severe hemophilia A or B, the WFH recommends early initiation of prophylaxis with clotting factor concentrates (standard or extended half-life FVIII/FIX) or other hemostatic agent(s) prior to the onset of joint disease and ideally

before age 3, in order to prevent spontaneous and breakthrough bleeding including hemarthroses which can lead to joint disease. CB

#### Recommendation 6.1.3:

- For adolescents and adults with hemophilia who show evidence of joint damage and have not as yet been on prophylaxis, the WFH recommends commencing tertiary prophylaxis in order to reduce the number of hemarthroses, spontaneous and breakthrough bleeding, and slow down the progression of hemophilic arthropathy. CB

#### Intensity of prophylaxis

- Although intensity of prophylaxis has generally been referred to as high, intermediate, and low dose, it should be appreciated that intensity is a function of both dose and frequency and that high dose usually refers to a combination of both high doses and high frequencies, while low dose usually refers to a combination of lower doses and lower frequencies, although not always.

## **6.2 | Benefits of prophylaxis**

#### Prophylaxis using clotting factor concentrates

- All forms of prophylaxis (high/intermediate/low dose with CFCs or prophylaxis with non-factor replacement agents, e.g., emicizumab) provide superior benefits over episodic therapy. Conventional high-dose and intermediate-dose prophylaxis, initiated early in life, have been associated with over 90% reduction in joint bleeding rates, annualized joint bleeding rates (AJBRs) below 3 per year, and a significant reduction in joint deterioration and degenerative joint disease.
- Prophylaxis also provides protection from other types of hemorrhages in hemophilia, including preventing or substantially reducing the risk of intracranial hemorrhage.
- Longer-term benefits include reduction of chronic musculoskeletal pain, functional limitations and disability, need for orthopedic surgery, hospitalization, emergency room visits, and reduced length of hospital stays; all of this leads to greater participation (i.e., regular attendance) in educational, recreational, and professional activities, with improved quality of life.
- Because of these benefits, the World Health Organization (WHO), the World Federation of Hemophilia (WFH), and many national and international hemophilia organizations have endorsed early prophylaxis as the standard of care for children with a severe phenotype hemophilia 27 and recommend that prophylaxis be continued lifelong. Additionally, adults with severe phenotype hemophilia (if not already on prophylaxis) should initiate prophylaxis as well.

#### Recommendation 6.2.1:

- For patients with severe phenotype hemophilia A or B, especially children, the WFH recommends regular long-term prophylaxis as the standard of care to prevent hemarthrosis and other spontaneous and breakthrough bleeding, maintain musculoskeletal health, and promote quality of life. When prophylaxis is not feasible, episodic therapy is essential treatment for acute hemorrhages, but it will not prevent long-term joint damage.

REMARK: In the long term, early and regular prophylaxis for children reduces hemarthrosis and other hemophilic bleeding, produces better health and joint outcomes, reduces the number of hospital visits and admissions, and may avert the need for orthopedic interventions, including surgery, in the future. CB

## **6.3 | Standard half- life factor prophylaxis**

- All SHL CFCs (i.e., plasma-derived and recombinant) have essentially similar pharmacokinetic properties. The short half-life of SHL CFCs results in the need for frequent venipunctures for prophylaxis (3-4 times per week for FVIII and 2-3 times per week for FIX); this often leads to the need for CVADs in young children and to reduced adherence in older children/adults. 28

- With SHL CFCs, it is difficult to achieve factor trough levels much higher than 1 IU/dL (1%); to do so would require very frequent infusions (possibly daily) that many patients are likely unwilling or unable to do.

#### Recommendation 6.3.1:

- For patients with severe phenotype hemophilia A or B, prophylaxis with clotting factor concentrates (either standard or extended half-life) is recommended at a dose and dosing interval (dependent on the pharmacokinetic [PK] properties of the clotting factor concentrate) that allow them to at all times have sufficient circulating factor to prevent hemarthrosis, and spontaneous and breakthrough bleeding, based on their individual needs and lifestyles and preserve musculoskeletal function.

REMARK: In the past, a trough factor level of 1 IU/dL (1%) was deemed an adequate goal. Now recognizing that with a 1% trough level, patients remain at risk of bleeding, most clinicians would prefer to target higher trough levels (>3%-5%, or higher). Recent studies show that such trough levels achieve less bleeding. However, the trade-off is that higher trough levels may require higher doses or more frequent infusions of clotting factor concentrates. This should therefore be personalized based on the individual's activities, lifestyle, and PK handling of factor. CB

#### Recommendation 6.3.2:

- For patients who are adherent to their prescribed prophylaxis regimen but still experience breakthrough bleeds, the WFH recommends escalation of prophylaxis with measurement of trough levels and, if required, orthopedic interventions as appropriate.

REMARK: Any patient who fails to respond to adequate factor replacement therapy after past responsiveness should be tested for inhibitor development prior to escalation of therapy. CB

### **6.4 | Extended half- life factor prophylaxis**

- The limitations of prophylaxis with SHL CFCs led to the recent development, introduction, and increasing use of EHL CFCs.

#### Half- life/clearance

- Current EHL FVIII CFCs show modest improvement (1.4- to 1.6-fold) in half-life/clearance in comparison to SHL FVIII CFCs, with no significant differences in PK properties between these EHL FVIII CFCs. (Note that there is one EHL FVIII still in clinical trials [BIVV001] that shows a 3- to 4-fold half-life extension.) By contrast, EHL FIX CFCs show greatly improved half-lives (3- to 5-fold longer) in comparison to SHL FIX, but unlike with EHL FVIII CFCs, there are significant differences in the PK properties between EHL FIX CFCs. 9,30-32

#### Dose

- It is not as yet determined what constitutes high-, intermediate-, and low-dose prophylaxis with EHL CFCs and whether these definitions should be revised, given that much higher factor trough levels can be obtained with EHL CFCs, particularly with EHL FIXs. For the most part, EHL FVIII CFCs have similar recoveries as SHL FVIII CFCs, and hence doses used for prophylaxis will be similar. Certain EHL FIX products show higher recoveries on the basis of less extravascular distribution than SHL FIX; for these products, lower doses might be used for prophylaxis. 9,31 It has been hypothesized that differences in extravascular distribution of FIX between various EHL and SHL FIX CFCs may be important in the protective effect that these CFCs deliver. 33,34 Further research into this is necessary.

#### Frequency of dosing

- Overall, EHL CFCs allow people with hemophilia to reduce the number of infusions needed to still achieve levels of protection similar to SHL CFCs, or allow them to increase their factor trough

levels and achieve higher levels of bleed protection with a similar number of infusions, or a combination of both. Modest reductions in infusion frequency or modest increases in factor trough levels (likely not both) may be accomplished with EHL FVIII concentrates.

- Some (but not all) EHL FIX concentrates permit patients to infuse much less frequently (e.g., once every 7-14 days) and still maintain FIX trough levels of  $\geq 10\%$ -20% 9,31,32,35 or infuse weekly or more frequently and achieve FIX trough levels of 20%, 30%, or potentially higher levels. The only caveat to this is that differences in extravascular distribution of FIX may be important in the protective effect of FIX.

#### Time of day dosing for EHL CFCs

- The longer the half-life of a product, the less critical the timing of infusions. This is particularly the case with some EHL FIX concentrates.

#### Recommendation 6.4.1:

- For patients with severe phenotype hemophilia A or B using EHL FVIII or FIX concentrates, the WFH recommends prophylaxis with EHL clotting factor concentrates at sufficient doses and dosing intervals to prevent hemarthroses and spontaneous and breakthrough bleeding and preserve joint function. CB

### **Chapter 8: Inhibitors to Clotting Factor**

#### Recommendation 8.2.5:

- For patients with newly diagnosed hemophilia B, the WFH recommends regular inhibitor screening at least every 6-12 months, and then annually.

REMARK : In general, more frequent inhibitor screening should be considered when recurrent bleeds or target joints occur despite adequate factor replacement.

REMARK : Because inhibitor incidence is much lower in hemophilia B than in hemophilia A, experience and evidence are limited.

REMARK : This recommendation places greater value on early inhibitor diagnosis to avoid uncontrolled bleeds and bleeding complications. The requirement for frequent blood draws was considered in relationship to the potential morbidity of uncontrolled or life-threatening bleeds. CB

#### Recommendation 8.2.6:

- For patients with hemophilia B who are treated with clotting factor concentrate for more than 5 consecutive days, the WFH suggests inhibitor screening within 4 weeks of the last infusion. CB

#### Recommendation 8.2.7:

- For patients with hemophilia B who fail to respond to adequate clotting factor replacement therapy or who have lower than expected factor recovery or half-life, the WFH suggests inhibitor screening. CB

#### Recommendation 8.2.8:

- For patients with hemophilia B who develop an allergic reaction to FIX therapy, including anaphylaxis or nephrotic syndrome, the WFH suggests inhibitor screening to determine if an inhibitor is present. CB

#### Recommendation 8.2.9:

- For patients with severe hemophilia B who undergo major surgery, the WFH suggests preoperative inhibitor screening. CB

## 8.4 | Hemophilia B and FIX inhibitors

### Genetic and environmental risk factors

- FIX inhibitors are almost exclusively seen in patients with severe hemophilia B and very rarely in the milder forms. 67
- Inhibitors in patients with severe hemophilia B are rare and occur most commonly in those with null variants, in which no endogenous clotting factor is produced, in most cases due to large deletion, frame-shift, and nonsense variants. 67,68 There is no known ancestral predilection to inhibitor development in hemophilia B.
- Inhibitor formation in hemophilia B is not thought to be related to type of FIX CFC, and it has been reported in those receiving plasma-derived and recombinant FIX CFCs alike.

### Inhibitor incidence

- Inhibitor formation in patients with hemophilia B occurs infrequently, with a cumulative incidence of up to 5%. 69,70
- The development of an FIX inhibitor is considered the most serious complication in patients with hemophilia B, 9 due not only to loss of response to FIX replacement, but also to the associated risks of anaphylaxis and nephrotic syndrome. 67
- Inhibitor detection in hemophilia B is similar to that in hemophilia A, with most inhibitors occurring after a median of 9-11 exposures, and before 20 exposures, typically before 2 years of age. 18
- Treatment strategies for FIX inhibitors are similar to those for FVIII inhibitors; specifically, they focus on controlling hemostasis and eradicating the inhibitor.
- It is recommended that because of the severity of complications, patients with hemophilia B should be followed closely and screened for inhibitors every 6-12 months after initiating CFC replacement therapy, and annually thereafter.

### Disease burden

#### *Anaphylaxis to FIX*

- Inhibitor formation in patients with hemophilia B is overall associated with a similar disease burden as in hemophilia A but may also be associated with allergic reaction to FIX CFCs. Anaphylaxis occurs in 50% of hemophilia B patients with inhibitors, 20 and more frequently in those with null mutations. Such reactions may be the first symptom of FIX inhibitor development. 67
- Newly diagnosed severe hemophilia B patients, particularly those with a family history of severe hemophilia B with inhibitors and/ or with genetic variants predisposing to inhibitor development, should be treated in a clinic or hospital setting capable of managing severe allergic reactions for the initial 10-20 exposures to FIX CFCs, with emergency equipment available to treat anaphylaxis. 67 Reactions may also occur later but may be less severe. 20,71

### Recommendation 8.4.1:

- For patients with hemophilia B who develop anaphylaxis to FIX therapy, the WFH recommends screening for an inhibitor to FIX, as an allergic reaction may be the first sign of inhibitor development. CB

### Recommendation 8.4.2:

- For patients with hemophilia B and a family history of inhibitors or risk factors for inhibitor development, the WFH recommends monitoring initial infusions in a clinic or hospital setting capable of managing severe allergic reactions. CB

Recommendation 8.4.3:

- For patients with hemophilia B who develop anaphylaxis to FIX therapy, the WFH recommends screening for nephrotic syndrome, as it is more common in FIX inhibitor patients with allergic reactions to FIX. CB

Recommendation 8.4.4:

- For patients with hemophilia B and inhibitors and an allergic reaction/ anaphylaxis to FIX therapy, the WFH recommends rFVIIa to treat acute bleeds but is against use of aPCC as it contains FIX and may cause or worsen an allergic reaction.

REMARK : For patients with hemophilia B and inhibitors and allergic reaction to FIX therapy, the WFH indicates there are insufficient data to recommend desensitization by small, repeated doses of FIX, intravenously or subcutaneously, and recognizes that in some, this approach may worsen an allergic reaction or cause anaphylaxis. If undertaken, FIX desensitization should be performed with caution and under close supervision by experts only. CB

Recommendation 8.4.5:

- For patients with hemophilia B and inhibitors who develop anaphylaxis to FIX therapy, the WFH recommends bypass therapy with rFVIIa over aPCC, as aPCC contains FIX and may cause or worsen an allergic reaction. CB

Recommendation 8.4.6:

- For patients with hemophilia B and inhibitors who develop an acute bleed, the WFH recommends treatment based on whether the inhibitor is low-responding or high-responding and whether there is a history of allergic reactions. CB

Recommendation 8.4.7:

- For patients with hemophilia B and low-responding FIX inhibitors, the WFH recommends use of a FIX-containing product to treat acute bleeds, as long as there is no allergic reaction to FIX. CB

Recommendation 8.4.8:

- For patients with hemophilia B and high-responding FIX inhibitors, the WFH prefers rFVIIa over aPCC to treat acute bleeds, as aPCC contains FIX and may cause or worsen an allergic reaction. CB

Conventional hemostatic bypassing agents

- Alternative hemostatic agents for prevention of spontaneous or traumatic bleeds (prophylaxis) in hemophilia B inhibitor patients include rFVIIa, or, in the absence of an allergic/anaphylactic reaction to FIX, aPCC. 34,47,60,72,73
- Bypass agent prophylaxis in inhibitor patients is not as effective nor as convenient as standard factor prophylaxis is in patients without inhibitors. 72
- For hemostasis, bypass agent therapy with rFVIIa constitutes the standard approach. In general, aPCC may increase risk of anaphylaxis because of FIX content and should be avoided in those with hemophilia B inhibitors (see above). Both agents are effective in treating 90% of musculoskeletal bleeds and can be used in major and minor prophylaxis. 34,72 (See Table 8-5 .)
- As there are no reliable laboratory assays to monitor bypass agent therapy, careful monitoring of hemoglobin levels, blood loss, wound healing, and clinical response to treatment is advised, including patient-reported outcomes and subjective patient feedback.

Recommendation 8.4.9:

- For patients with hemophilia B and inhibitors who use bypass agent therapy, the WFH recommends clinical monitoring and consideration for laboratory monitoring with

thrombin generation and other coagulation tests, although more data are needed to recommend the latter. CB

Recommendation 8.4.10:

- For patients with hemophilia B and inhibitors, the WFH is unable to make a recommendation on the use of immune tolerance induction, as experience with ITI in hemophilia B is limited.

REMARK : In patients with hemophilia B and inhibitors in whom ITI is attempted, high-dose factor replacement protocols should be followed similar to what is recommended for hemophilia A, with strong consideration for the use of immunosuppression. It should be noted the risk of nephrotic syndrome may increase with high-dose ITI. CB

Recommendation 8.4.11:

- For patients with hemophilia B and low-responding FIX inhibitors who undergo surgery, the WFH has no preference for type of FIX products, but recommends more frequent dosing due to the short FIX half-life. CB

Recommendation 8.4.12:

- For patients with hemophilia B and FIX inhibitors who undergo surgery, the WFH recommends rFVIIa over aPCC, as aPCC contains FIX and may cause or worsen an allergic reaction. CB

Recommendation 8.4.13:

- For patients with hemophilia B and inhibitors and an allergic reaction to FIX who undergo surgery, the WFH prefers rFVIIa over aPCC as aPCC contains FIX and may cause or worsen an allergic reaction. CB

Recommendation 8.4.14:

For patients with hemophilia B and inhibitors who undergo surgery or an invasive procedure, the WFH recommends close clinical monitoring for thrombosis or consumptive coagulopathy. CB

---

**Rayment R et al., 2020 [1].**

*British Society for Haematology (BSH)*

Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B.

**Zielsetzung/Fragestellung**

Guidelines for prophylactic treatment of children and adults with severe haemophilia A (SHA) were produced by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) in 2010, summarising the high-level, evidence-based studies of prophylaxis in boys and advising on the role of prophylaxis in adults with SHA.<sup>1</sup> This guideline builds on the former, accepting the clear evidence of benefit of prophylaxis in children with SHA. It addresses the optimum use of prophylaxis in children and adults with haemophilia A and B and gives evidence-based recommendations where appropriate.

**Methodik**

*Die Leitlinie entspricht nicht vollständig den methodischen Anforderungen. Aufgrund mangelnder höherwertiger Evidenz wurde sie ergänzend aufgenommen.*

### Grundlage der Leitlinie

- Keine Angaben über das Gremium über die Angabe der Autorenschaft hinaus.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit wurden erfasst, die Informationen sind auf Nachfrage verfügbar. Es liegen keine Angaben vor, wie mit Interessenkonflikten umgegangen wurden.
- Systematische Suche und Bewertung der Evidenz.
- Form der Konsensusprozesse nicht dargelegt.
- Externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist im Hintergrundtext dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

### Recherche/Suchzeitraum:

- The following databases were searched on 10.9.18 from 2009 onwards: MEDLINE (OvidSP, 1946 to present), Embase (OvidSP, 1974 to present), The Cochrane Library (CDR Reviews & Protocols, CENTRAL, 2018, Issue 9 & 8 respectively), PubMed (publications ahead of print only), Transfusion Evidence Library

### LoE und GoR

- Entsprechend GRADE

## **Empfehlungen**

### Primary prophylaxis

The bleeding phenotype and clinical outcomes can mostly be predicted from the level of factor VIII (FVIII) or factor IX (FIX). Without prophylaxis, nearly all men with SHA (<1 iu/ dl) and most of those with moderate haemophilia A (MHA) who have levels between 1 and 3 iu/dl will have at least one target joint and some degree of disability due to joint bleeds.<sup>8,9</sup> For those with MHA, a measured FVIII of 1–2 iu/ dl has been associated with the highest risk of bleeding: median (interquartile range [IQR]) 2.9 (1.4–7.2) joint bleeds per year, despite prophylaxis in 40% compared to 1.4 (0.5–3.4) for those with a level of 3–5 iu/dl.<sup>10</sup> In the UK, adults with MHA (with a level <3 iu/dl) have very similar Haemophilia Joint Health Score (HJHS) to those with SH of the same age.<sup>11</sup> However, children with MHA have a worse HJHS than those with SHA, irrespective of whether they are taking prophylaxis, suggesting a discrepancy in the approach to the care of these two groups.<sup>11</sup> As detailed previously, there is clear evidence for the use of primary, secondary and tertiary prophylaxis in SHA but little for MHA, although one randomised controlled trial (RCT) did include boys with both SHA and a level of 0–2 iu/dl.<sup>3</sup> However, current evidence suggests that those with a level <4 iu/dl develop significant joint damage and should be considered for primary prophylaxis. Clinically, SHA and severe haemophilia B (SHB) are considered indistinguishable although some studies suggest that SHB might be associated with less severe outcomes.<sup>12</sup> Nonetheless, there are insufficient data to be able to treat this cohort differently to those with SHA and a similar approach to initiation and monitoring of prophylaxis is recommended.

- All children with SHA or SHB should receive primary prophylaxis. Grade 1A
- Primary prophylaxis should be considered for all children with baseline factor levels of 1–3 iu/dl. Grade 2C Prophylaxis should be offered to any PWH who has sustained one or more spontaneous joint bleeds. Grade 2C
- Prophylaxis should be offered to a PWH who has established joint damage due to haemarthroses who experiences ongoing bleeding. Grade 1B
- Prophylaxis should be offered to a PWH who has established joint damage due to haemarthroses who experiences ongoing bleeding. Grade 1B

### Choice of product

- The choice of factor replacement product must involve shared decision-making with the person with haemophilia and/or their parent/legal guardian. Grade 1C

- Switching between factor replacement products may be performed in patients with more than 150 exposure days and no prior inhibitor. Grade 1C
- Recombinant FVIII and FIX EHL products should be used according to published UKHCDO guidance and used only when they provide clear clinical benefit over standard half-life products. Grade 1C

### **Emicizumab**

- Emicizumab may be offered to a PWSHA aged >2 years without an inhibitor as an alternative to prophylaxis with FVIII
- Due to the limited data available for children aged <2 years, both for SHA with and without inhibitors, caution is advised when considering emicizumab in this age-group
- Counselling should be provided before changing treatment and consideration given to individual lifestyle, particularly with regard to high impact activity.
- In PWSHA and a past history of an inhibitor consideration should be given to continuing intermittent exposure to FVIII to maintain tolerance.
- National Guidance should be followed in the prescribing and monitoring of PWSHA using emicizumab prophylaxis and all adverse events should be reported to a national registry.

### **How to start prophylaxis in children**

There are different approaches to commencing prophylaxis in young children. It may be started at the standard full dose, that is, 20–40 u/kg on alternate days and tailored to prevent bleeding. Alternatively, it may be introduced at a reduced frequency, building up to the full dose as soon as possible or based on bleeding phenotype. The latter approach may avoid the need for a CVAD, but there is likely to be suboptimal protection against bleeding, which could have consequences in terms of long-term joint health.<sup>45</sup> Indeed, allowing joint bleeds to occur whilst using an incremental approach to primary prophylaxis, permitting up to two bleeds per joint in a 3-month period before intensification, has been shown to result in osteochondral changes on MRI at a median age of 88 years, demonstrating inadequate protection against joint damage.<sup>6</sup> The multidisciplinary team (MDT) should support the introduction of prophylaxis in a CWH. Play therapy can be used to prepare, teach and distract the child, reducing difficulties around venous access.<sup>46</sup> Psychologists should support the families to address emotional and behavioural issues and anxieties, which might affect both delivery of prophylaxis and the family's quality of life.<sup>47</sup> Whether prophylaxis is administered through peripheral or central veins is dependent on the ease of venous access, the child and family. However, before inserting a CVAD, the risk of infection and thrombosis should be weighed against the relative ease of venous access.<sup>48</sup> Younger age and use of external CVAD are associated with higher rates of infections.<sup>49</sup>

### **Recommendations**

- Prophylaxis that is commenced at a reduced frequency should be escalated to full prophylaxis as soon as possible and immediately in the presence of any breakthrough haemarthrosis. Grade 1C
- When introducing a child to prophylaxis the psychosocial needs and social circumstances of the child and his family/carers should be addressed and supported by the haemophilia MDT. Grade 2C
- The route of administration should be agreed with the parent/guardian, according to ease of venous access, the child's compliance, technical abilities and social circumstances. Grade 2C

### **Choosing the most appropriate regimen for prophylaxis – pharmacokinetics**

- The prophylaxis regimen should not be based on target peak and trough levels but should be tailored to prevent bleeding for an individual within his usual daily activity schedule. A trough of >1 iu/dl or even >3 iu/dl may be required in many cases to achieve this. Grade 2C

- The prophylaxis regimen should be individualised, determined jointly with the patient and based on PK data, patient activity and patient preferences. Grade 2C
- For small children, doses should be rounded up to the nearest vial size that prevents bleeding. Grade 2C
- A PK analysis using sparse sampling and a validated Pop PK software should be offered to patients when choosing a prophylaxis regimen. Grade 1C
- PK analysis should be repeated, if indicated by the software program used, when changing products, or, in children, with a significant change in weight. Grade 1C

### **How long should prophylactic factor replacement continue?**

Prophylaxis throughout childhood should result in the individual having normal musculoskeletal function and the goal of haemophilia care in adults should be to maintain that function by preventing bleeding. In a single-centre cohort study, where the joint outcomes of adults who discontinued prophylaxis were compared with those who continued, those who discontinued prophylaxis had a worse objective joint assessment score after 10 years.<sup>72</sup> There is no benefit to a PWH to stopping prophylaxis in adulthood and standard of care should be to continue life-long, unless the PWH chooses to stop.

The most cost-effective regimen required to prevent significant bleeds is unclear. The half-life of FVIII increases with age and there is marked inter-individual variation suggesting increased intervals between doses might be possible in some.<sup>73</sup> Repeated estimation of PK in an ageing individual should be considered, especially if he is bleed-free on his existing prophylaxis.

- Life-long prophylaxis should be the standard of care and should be encouraged. Grade 1C
- If an adult discontinues prophylaxis, then it should be recommenced in the event of a spontaneous haemarthrosis or any bleeding that interferes with education or employment or quality of life. Grade 2C

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2022) am 10.11.2022

#	Suchfrage
#1	[mh "hemophilia b"]
#2	h*mophili*:ti,ab,kw
#3	((factor NEXT (IX OR 9)) OR F9 OR (F-IX)):ti,ab,kw AND (deficien*):ti,ab,kw
#4	(christmas NEXT disease*):ti,ab,kw
#5	(plasma NEXT thromboplastin NEXT component NEXT deficien*):ti,ab,kw
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
#7	#6 with Cochrane Library publication date Between Nov 2017 and Nov 2022

### Systematic Reviews in PubMed am 10.11.2022

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.*

#	Suchfrage
1	Hemophilia B[mh]
2	hemophili*[tiab] OR haemophili*[tiab]
3	(factor IX[tiab] OR factor 9[tiab] OR F9[tiab] OR F-IX[tiab]) AND deficien*[tiab]
4	christmas disease*[tiab]
5	plasma thromboplastin component deficien*[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti]

#	Suchfrage
	OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR ((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))))
8	((#7) AND ("2017/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Leitlinien in PubMed am 10.11.2022

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

#	Suchfrage
1	Hemophilia B[mh]
2	hemophili*[tiab] OR haemophili*[tiab]
3	(factor IX[tiab] OR factor 9[tiab] OR F9[tiab] OR F-IX[tiab]) AND deficien*[tiab]
4	christmas disease*[tiab]
5	plasma thromboplastin component deficien*[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	(#7) AND ("2017/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

**Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 10.11.2022**

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
  
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
  
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **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. *Br J Haematol* 2020;190(5):684-695.
2. **Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al.** WFH guidelines for the management of hemophilia: 3rd edition. *Haemophilia* 2020;26(Suppl 6):1-158.

- 
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6**

**Kontaktdaten**

*Name alle beteiligten Fachgesellschaften:*

- DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
- GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel), bei allen Altersgruppen

**Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Zusammenfassung

Die Behandlung von Kindern und erwachsenen Patienten mit Hämophilie B erfolgt in zwei Indikationen:

1. Therapie bei akuten Blutungen („on demand“) mit dem Ziel, Blutungen frühzeitig zu stoppen und eine rasche Restitution zu erreichen
2. Prophylaxe zur Verhinderung von Blutungen

Die Wahl der Präparate erfolgt nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung der zugelassenen, Plasma-basierten oder rekombinanten FIX-Präparate. Im klinischen Alltag haben die halbwertzeitverlängerten Faktor IX-Präparate die bisher eingesetzten Standard-Halbwertzeit-Faktor IX-Präparate zur Therapie der Hämophilie B weitgehend abgelöst.

Kriterien für die Therapieentscheidung beim und mit dem individuellen Patienten sind bisherige Behandlungserfahrungen, Nachweis bzw. Verhinderung der Bildung von Hemmkörpern und Erhalt bzw. Erreichen der bestmöglichen Körperintegrität (Gelenkfunktion) und Lebensqualität.

Eine Behandlung als Prophylaxe ist insbesondere indiziert bei

- allen Patienten mit schwerer Hämophilie B
- Patienten mit mittelschwerer Hämophilie B, wenn gelegentliche bis häufige Blutungen, insbesondere Gelenkblutungen, auftreten (1).

<p><b>Kontaktdaten</b></p> <p><i>Name alle beteiligten Fachgesellschaften:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</li><li>- GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung</li></ul>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel), bei allen Altersgruppen</p>
<p><u>Stand des Wissens</u></p> <p>Hämophilie B ist eine seltene, X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung des Gerinnungssystems mit verminderter oder fehlender Synthese von Faktor IX. Klinisch werden die Schweregrade leicht, mittelschwer und schwer unterschieden. Sie korrelieren mit dem Ausmaß des Faktor-IX-Mangels [1]. Aktuell liegen die Daten aus dem Jahr 2019 vor. Für das Jahr 2019 wurden 784 Patienten mit Hämophilie B an das Deutsche Hämophilie-Register gemeldet [2]. Die Aufteilung nach Schweregrad ist</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- schwer: 402 Patienten</li><li>- mittel: 161</li><li>- leicht: 158</li><li>- subklinisch: 63</li></ul> <p>Die Zahl von Patienten mit schwerer Hämophilie B beträgt in Deutschland 4 pro 1 Mio. Einwohner. Diese Zahlen sind vergleichbar mit Daten aus Österreich und der Schweiz.</p> <p>Patienten mit schwerer Hämophilie B neigen seit der frühen Kindheit zu vermehrten Blutungen, spontan oder nach geringem Trauma, und nach operativen Eingriffen zu Blutungskomplikationen und/oder verzögerter Blutstillung. Besonders charakteristisch und morbiditätsträchtig sind Einblutungen in Gelenke, vor allem in die stärker beanspruchten Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenke. Als Zielgelenke werden die Gelenke eines Patienten bezeichnet, in die innerhalb eines Jahres mehr als 3 Blutungen auftraten. Zielgelenke haben wegen der blutungsbedingten Synovialitis (Gelenkinnenhaut-Entzündung) eine besonders hohe Empfindlichkeit für weitere Blutungen. Rezidivierende Blutungen können zu Destruktionen mit Versteifungen führen. Vor allem die Hämophilie-Arthropathie ist ein wesentlicher Faktor für die langfristige Morbidität und Invalidisierung der Hämophilie-Patienten. Grundlage der Therapie bei schwerer Verlaufsform ist deshalb die prophylaktische Behandlung mit Faktorenkonzentraten [3].</p> <p>Die Betreuung von Patienten mit Hämophilie B hat in den letzten Jahrzehnten erhebliche Fortschritte gemacht [3]. Die Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie B, die nicht mit HIV infiziert sind, ist heute mit der Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung vergleichbar [4].</p> <p>In der Betreuung von Patienten mit Hämophilie B gibt es zwei Ansätze: Behandlung bei Bedarf oder Prophylaxe. Bei der Prophylaxe werden Patienten mit schwerer Erkrankung 2-3mal pro Woche intravenös mit FIX-Präparaten infundiert. Die Prophylaxe ist der Bedarfsbehandlung in Bezug auf die Vermeidung langfristiger Gelenkschäden überlegen. Der Zieltalspiegel unter der Substitution ist aufgrund ihrer Seltenheit für die Hämophilie B schlechter untersucht als für die Hämophilie A.</p>

#### Kontaktdaten

*Name alle beteiligten Fachgesellschaften:*

- DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
- GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

#### Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel), bei allen Altersgruppen

Für die Behandlung von Patienten mit Hämophilie B sind in Deutschland Plasma-basierte und rekombinante FIX-Präparate zugelassen. Die unter den Maßgaben der Zulassung erhobenen Daten zeigen eine hohe Wirksamkeit aller zugelassenen Plasma-basierten oder rekombinanten FIX-Präparate von >95% zur Beherrschung von typischen Blutungen z. B. in große Gelenke.

Ein Problem bei regelmäßig substituierungspflichtigen Patienten mit Hämophilie B ist die Entwicklung von Antikörpern ("Hemmkörper") gegen FIX. Die kumulative Inzidenz liegt mit 3-10% deutlich niedriger als bei der Hämophilie A [11]. Gründe sind das gegenüber der Hämophilie A unterschiedliche Mutationsspektrum. Bei der Hämophilie B ist in 70% aller Patienten eine Missense-Mutation für die Erkrankung ursächlich, die mit der Bildung eines endogenen, wenn auch weitgehend funktionslosem FIX-Protein einhergehen. Innerhalb der schwerwiegenden Mutation ohne endogene FIX-Proteinbildung, wie große Deletionen und Stopmutationen, ist das Hemmkörperisiko mit der Hämophilie A vergleichbar.

Ein weiteres belastendes Problem in der prophylaktischen Therapie war die kurze Halbwertszeit (ca. 18 h) der verfügbaren FIX-Präparate. Neue, halbwertszeitverlängerte FIX-Präparate sind seit kurzem zugelassen und haben bereits Eingang in die Routineversorgung gefunden. Hierzu gehören (alphabetische Reihenfolge): Albutrepenonacog alfa [5], Eftrenonacog alfa [6, 7] und Nonacog beta pegol [8, 9].

Eine Ergänzung der therapeutischen Optionen ist die Gentherapie [10]. Die Zulassung von Etranacogene dezaparvovec wird aktuell in der EMA diskutiert.

#### Literatur / Referenzen

1. Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Gesamtnovelle 2020. <https://www.bundesaerztekammer.de/themen/medizin->

<b>Kontaktdaten</b>  <i>Name alle beteiligten Fachgesellschaften:</i> <ul style="list-style-type: none"><li>- DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</li><li>- GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung</li></ul>
Indikation gemäß Beratungsantrag  Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel), bei allen Altersgruppen
<p><a href="#">und-ethik/wissenschaftlicher-beirat/stellungnahmen-richtlinien-jahresberichte/haemotherapie-transfusionsmedizin/quarterschnitts-leitlinien-baek-zur-therapie-mit-blutkomponenten-und-plasmaderivaten-gesamtnovelle-2020</a></p> <ol style="list-style-type: none"><li>2. Deutsches Hämophileregister, <a href="http://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/dhr-deutsches-haemophileregister/daten/berichte/dhr-berichte-node.html">http://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/dhr-deutsches-haemophileregister/daten/berichte/dhr-berichte-node.html</a></li><li>3. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al.: Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med 357:535-544, 2007. PMID: 17687129</li><li>4. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ 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 110:815-825, 2007. DOI: 10.1182/blood-2006-10-050435</li><li>5. Lyseng-Williamson KA: Coagulation Factor IX (Recombinant), Albumin Fusion Protein (Albutrepenonacog Alfa; Idelvion ®): A Review of Its Use in Haemophilia B. Drugs 77:97-106, 2017. DOI: 10.1007/s40265-016-0679-8</li><li>6. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV et al.: Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. N Engl J Med 369:2313-2323, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1305074</li><li>7. Negrier C, Knobe K, Tiede A et al.: Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia B. Blood 118:2695-2701, 2011. DOI: <a href="https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-335596">10.1182/blood-2011-02-335596</a>.</li><li>8. Collins PW, Young G, Knobe K et al.: Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. Blood 124:1880-1886, 2014. DOI: <a href="https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-573055">10.1182/blood-2014-05-573055</a></li><li>9. Young G, Collins PW, Colberg T K et al.: Nonacog beta pegol (N9-GP) in haemophilia B: A multinational phase III safety and efficacy extension trial (paradigm™4). Thromb Res 141:69-76, 2016. DOI: <a href="https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.02.030">10.1016/j.thromres.2016.02.030</a></li><li>10. Von Drygalski A, Giermasz A, Castaman G et al.: Etranacogene dezaparvovec (AMT-061 phase 2b): normal/near normal FIX activity and bleed cessation in hemophilia B. Blood Adv 3:3241-3247, 2019. DOI: <a href="https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000811">10.1182/bloodadvances.2019000811</a></li><li>11. Male C, Andersson NG, Rafowicz A et al.: Inhibitor incidence in an unselected cohort of previously untreated patients with severe haemophilia B: a PedNet study. Haematologica 106:123-129, 2021. DOI: 10.3324/haematol.2019.239160</li></ol>

