

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

CSL Behring GmbH

Modul 3A

*Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten
mit Hämophilie B*

(kongenitaler Faktor IX-Mangel)

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	35
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	39
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	40
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	47
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	48
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	55
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	69
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	72
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	79
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	87
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	89
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	90
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	92
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	92
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	98
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	98
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	98
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	102
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	102
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	102

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Schweregrad der Hämophilie B-Erkrankung (nach World Federation of Hemophilia (2012))	14
Tabelle 3-2: Im DHR gemeldete Hämophilie B-Patienten in den Jahren 2008 bis 2014, modifizierte Darstellung nach Paul-Ehrlich-Institut (2015a).....	28
Tabelle 3-3: Hämophilie B-Patienten im MorbiRSA im Jahr 2015.....	30
Tabelle 3-4: Prävalenz von Hämophilie B in Deutschland im Jahr 2015 anhand der Angaben des Orphanet	32
Tabelle 3-5: Entwicklung der Patientenzahlen in den nächsten Jahren in Deutschland - Prävalenz	34
Tabelle 3-6: Entwicklung der Patientenzahlen in den nächsten Jahren in Deutschland auf Basis der Inzidenz	35
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	36
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation nach Altersgruppe.....	37
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	38
Tabelle 3-10: In Deutschland verfügbare und im Vergleich zu Albutrepenonacog alfa (IDELVION®) zweckmäßige Blutgerinnungsfaktor IX-Konzentrate.....	47
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-12: Empfehlungen für die Dosierung von Blutungsereignissen und chirurgischen Eingriffen gemäß Fachinformation von Albutrepenonacog alfa (IDELVION®) (CSL Behring, 2016)	53
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-15: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für Albutrepenonacog alfa (IDELVION®).....	65
Tabelle 3-16: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für BeneFIX	65
Tabelle 3-17: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für Rixubis	66
Tabelle 3-18: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für Berinin P.....	66
Tabelle 3-19: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für Haemonine	67
Tabelle 3-20: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für Immunine	67

Tabelle 3-21: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für Mononine	68
Tabelle 3-22: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für Octanine	68
Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	69
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	73
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	76
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	77
Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	80
Tabelle 3-28: Exemplarische Berechnung des FIX-Verbrauchs für die Behandlung einer Blutung während der Bedarfsbehandlung für Erwachsene Hämophilie B-Patienten	85
Tabelle 3-29: Exemplarische Berechnung der jährlich benötigten Infusionen pro Patient im Rahmen der Bedarfsbehandlung (Erwachsene Hämophilie B-Patienten)	85
Tabelle 3-30: Exemplarische Berechnung der Jahrestherapiekosten der Bedarfsbehandlung (Erwachsene Hämophilie B-Patienten)	87
Tabelle 3-31: Empfehlung für die Dosierung bei Blutungsereignissen und chirurgischen Eingriffen	94
Tabelle 3-32: Übersicht der Sicherheitsbedenken.....	99
Tabelle 3-33: Laufende und geplante Studien/Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan	99
Tabelle 3-34: Übersichtstabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung	100

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Hämophilie B-Vererbungsschema bei hämophilen Vätern und Konduktorinnen mit jeweils gesundem Partner.	13
Abbildung 2: FIX-Aktivität im Plasma von Albutrepenonacog alfa (IDELVION [®])	25
Abbildung 3: FIX-Aktivität im Plasma von Albutrepenonacog alfa (IDELVION [®]) im Vergleich zu BeneFIX.....	26

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEP	Apothekeneinkaufspreis
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
AVP	Apothekenverkaufspreis
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
BU	Bethesda Units
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
DDD	Defined Daily Dose
DHR	Deutsches Hämophileregister
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
Fc	Kristallisierbares Fragment von Immunglobulinen (crystallisable fragment)
FIX	Blutgerinnungsfaktor IX
FVIII	Blutgerinnungsfaktor VIII
rFVIII	Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HMG	Hierarchisierte Morbiditätsgruppen
ICH	Intrakranielle Blutung (intracranial hemorrhage)
I.E.	Internationale Einheiten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	Wiederfindungsrate (Incremental Recovery)
KG	Kilogramm
MorbiRSA	Morbiditätsadjustierter Risikostrukturausgleich
PEG	Polyethylenglykol
PEI	Paul-Ehrlich-Institut

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung
WFH	World Federation of Hemophilia
WHO	World Health Organization
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
ZVK	Zentraler Venenkatheter
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Das zu bewertende Arzneimittel (zbAM) IDELVION[®] (Wirkstoff: rekombinantes Fusionsprotein aus Blutgerinnungsfaktor IX (FIX) und Albumin (rIX-FP); internationaler Freiname: Albutrepenonacog alfa) wird zur Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler FIX-Mangel) eingesetzt (CSL Behring, 2016). Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird das zbAM im vorliegenden Dossier mit dem internationalen Freinamen und/oder dem Handelsnamen angegeben.

Das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) der European Medicines Agency (EMA) hat Albutrepenonacog alfa als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Designation) unter der Nummer EU/3/09/723 in seiner Sitzung am 04. Februar 2010 ausgewiesen (European Medicines Agency, 2010). Im Rahmen der Zulassung wurde die Aufrechterhaltung des Orphan Drug Status von Albutrepenonacog alfa in der Sitzung des COMP vom 21. bis 23. März 2016 bestätigt (European Medicines Agency, 2016).

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (Europäische Gemeinschaft) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz). Gemäß der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) müssen Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) nicht vorgelegt werden (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a). Das Ausmaß des Zusatznutzens ist gemäß § 5 Absatz 7 SGB V für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen. Der Zusatznutzen für Albutrepenonacog alfa gilt nach den geltenden gesetzlichen Bestimmungen durch die Zulassung zur Behandlung eines seltenen Leidens als belegt und muss nicht im Vergleich zur zVT abgeleitet werden.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Am 10. April 2014 fand ein erstes Beratungsgespräch unter der Beratungsanforderung 2014-B-003 beim G-BA statt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b). Bei diesem Beratungsvorgang führte der G-BA die Herleitung der zVT gemäß § 35a SGB V für die

Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B durch. Dabei kommt der G-BA zu dem Schluss, dass sowohl rekombinante als auch aus humanem Plasma gewonnene FIX-Präparate als zVT erachtet werden. Des Weiteren wird in der Niederschrift festgehalten, dass es sich aufgrund der Zulassungsvoraussetzungen für Albutrepenonacog alfa zum Zeitpunkt der Erstbewertung um ein Arzneimittel für seltene Leiden handelt.

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Arzneimitteln für seltene Leiden zieht der G-BA die Unterlagen zur Zulassung, die Studien auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran. Die darin enthaltenen Daten werden nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz bewertet (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a).

Am 23. Juli 2015 fand ein zweites Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2015-B-068) beim G-BA zu weiteren Themen statt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015). In der Niederschrift ist festgehalten, dass bei der Wahl des klinischen Studiendesigns die Leitlinie der EMA im Anwendungsgebiet Hämophilie B (Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products) berücksichtigt werden sollte (European Medicines Agency, 2015). Dabei wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um FIX substituionspflichtige Hämophilie-Patienten handelt.

Die zur Zulassung bei der EMA eingereichten klinischen Studien zu Albutrepenonacog alfa wurden gemäß den Vorgaben der EMA Leitlinie durchgeführt. Daher werden diese für die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B herangezogen und deren Ergebnisse im Modul 4 des vorliegenden Dossiers dargestellt.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Informationen für Abschnitt 3.1 stammen aus den Zulassungsdokumenten der EMA, des COMP sowie den Beratungsanträgen und den Niederschriften zu den Beratungsanforderungen des G-BA. Gesetzliche Anforderungen wurden entsprechend der jeweiligen Behörden zitiert.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

- [1] Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. 2015. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung. Verfügbar: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf [Aufgerufen am 11.03.2016].
- [2] CSL Behring. 2016. Fachinformation Idelvion. Stand März 2016. [Aufgerufen am 17.05.2016].
- [3] European Medicines Agency. 2010. Public summary of opinion on orphan designation (EU/3/09/723). *EMA/COMP/816162/2009* [Online]. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2010/03/WC500075161.pdf.
- [4] European Medicines Agency. 2015. Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products. *EMA/CHMP/BPWP/144552/2009 rev 1* [Online]. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500187413.pdf.
- [5] European Medicines Agency. 2016. EMA/COMP position on review of criteria for orphan designation of an orphan medicinal product submitted for marketing authorisation application.
- [6] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014a. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
- [7] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014b. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-003. Albutrepenonacog alfa zu Behandlung der Hämophilie B.
- [8] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2015-B-068. Albutrepenonacog alfa zu Behandlung der Hämophilie B.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Hämophilie, auch „Bluterkrankheit“ genannt, ist eine angeborene Blutgerinnungsstörung, bei der ein Blutgerinnungsfaktor in unzureichender Menge oder gar nicht vorhanden ist. Man unterscheidet, je nachdem welcher Blutgerinnungsfaktor betroffen ist, zwischen Hämophilie A und B. Hämophilie A beruht auf einem Mangel an Blutgerinnungsfaktor VIII (FVIII), Hämophilie B auf einem Mangel an FIX (Christmas-Faktor).

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

Genetische Ursachen und Vererbung der Hämophilie B

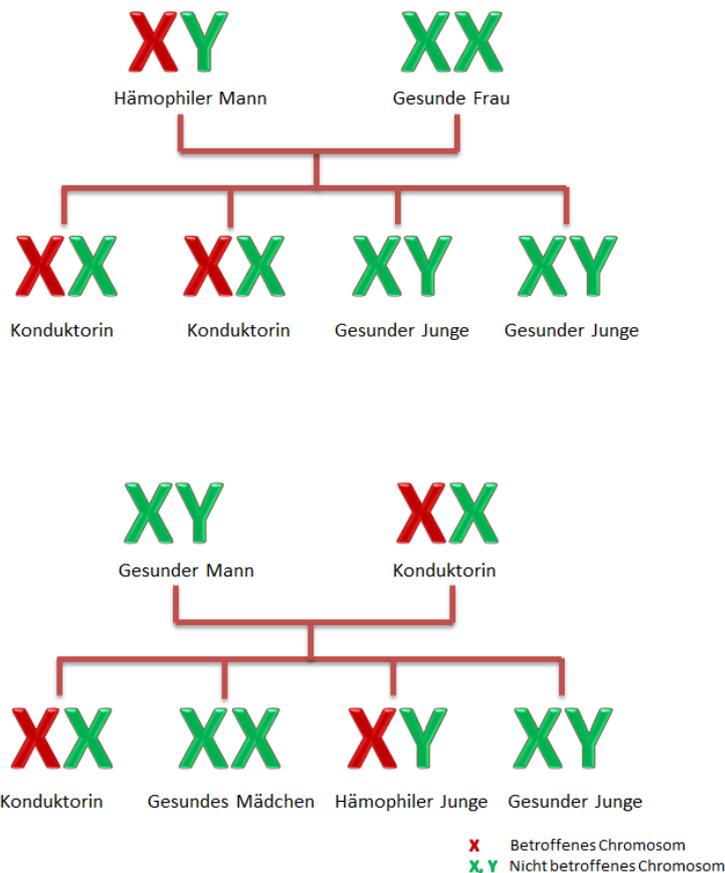
Hämophilie B wird durch eine Mutation im FIX-Gen verursacht. Die für FIX kodierende genetische Information befindet sich auf dem langen Arm des X-Chromosoms an Position Xq27. Verschiedene FIX-Mutationen können krankheitsauslösend sein, wobei die Art der Mutation auch einen Einfluss auf die Verlaufsform der Erkrankung hat. Generell wird zwischen Deletionen, Punktmutationen oder Insertionen unterschieden (Bowen, 2002). Die Mehrheit der Mutationen bei Hämophilie B sind sinnverändernde Punktmutationen (nonsense Mutationen) (Bolton-Maggs und Pasi, 2003) bei denen eine andere/„falsche“ Aminosäure während der Proteinbiosynthese eingebaut wird. Je nach Schwere der Mutation können noch größere oder kleinere Mengen an im Blut zirkulierendem FIX gemessen werden, welche wiederum den Schweregrad der Erkrankung charakterisieren.

Hämophilie B folgt einem rezessiven, X-chromosomalen Erbgang, weshalb die phänotypisch manifestierte Erkrankung fast ausschließlich bei Männern auftritt. Männer sind bezüglich aller Merkmale auf dem X-Chromosom hemizygot, d. h. dass jeweils nur eine Form eines Merkmals vorliegt. Da Frauen den Defekt durch das zweite gesunde X-Chromosom ausgleichen können (heterozygote Merkmalsträger), sind sie in der Regel nicht phänotypisch erkrankt, sondern nur Überträgerinnen (sogenannte Konduktorinnen) der Hämophilie. Bei

10% der Konduktorinnen kann jedoch auch ein erhöhtes Blutungs-Risiko festgestellt werden (Mannucci und Franchini, 2014). Söhne von Konduktorinnen haben ein Risiko von 50% zu erkranken und ihre Töchter haben ein 50%-iges Risiko eine Konduktorin zu sein. Töchter von erkrankten Vätern werden zu 100% selbst Konduktorinnen, während Söhne zu 100% gesund sind (siehe Quelle: intern erstellte Abbildung).

Abbildung 1). Theoretisch ist es auch möglich, dass einer Tochter zwei betroffene X-Chromosomen vererbt werden. In diesem unwahrscheinlichen Fall wäre der Vater erkrankt und die Mutter Konduktorin, wobei das Risiko der Tochter, von der Mutter das betroffene X-Chromosom zu erhalten, 50% beträgt.

Aktuelle Untersuchungen zur Geschlechtsverteilung der Hämophilie B zeigen, dass 87% der Erkrankten männlich und 3% weiblich sind. Bei 10% der Erkrankten ist das Geschlecht nicht angegeben (World Federation of Hemophilia, 2015).



Quelle: intern erstellte Abbildung.

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

Neben der angeborenen und damit familiär weitergegebenen Form der Hämophilie B wird die Erkrankung in einem Drittel aller Fälle durch Spontanmutationen im FIX-Gen verursacht, welche nicht vererbt werden (Bolton-Maggs und Pasi, 2003; Srivastava et al., 2013). Die Auswirkungen der FIX-Mutationen sind jedoch Selbige, denn auch hier ist der Plasmaspiegel

an funktionalem FIX herabgesetzt, die Blutgerinnungskaskade kann nicht physiologisch ablaufen und es kommt zu einer verlängerten Blutungsdauer. Neben der erbten Hämophilie B und der durch eine Spontanmutation verursachten Erkrankung, gibt es noch weitere erworbene Ursachen für eine Hämophilie B-Erkrankung. Hier sind insbesondere Leberfunktionsstörungen zu nennen. Da FIX in der Leber synthetisiert wird, kann bei dem Vorliegen einer Leberfunktionsstörung die FIX-Synthese beeinträchtigt werden und infolge dessen ein niedriger FIX-Plasmaspiegel entstehen (Amarapurkar und Amarapurkar, 2011).

Einteilung nach Schweregrad

Hämophilie B wird in die Schweregrade leicht, mittelschwer und schwer eingeteilt. Diese Einteilung erfolgt in Abhängigkeit der Menge des vorhandenen FIX-Spiegels im Blutplasma (siehe Tabelle 3-1). Im gesunden Körper liegt die FIX-Konzentration in einem Bereich von 50 bis 150 Internationalen Einheiten (I.E.)/100 ml Vollblut. Neben der Einteilung entsprechend der Restgerinnungsaktivität werden auch Schweregradeinteilungen verwendet, die sich an der klinischen Symptomatik der Patienten, etwa der Blutungshäufigkeit, orientieren. Da Patienten mit einer laborchemisch analysierten Restgerinnungsaktivität <1% klinisch betrachtet auch einen leichten oder mittelschweren Phänotypen aufzeigen können, ist die Schweregradeinteilung anhand der klinischen Symptomatik in Einzelfällen präziser. So können beispielsweise auch Patienten mit einer Restgerinnungsaktivität von 1-5% eine hohe Blutungsneigung aufweisen; die Erkrankung wird dementsprechend anhand der klinischen Symptomatik als schwer kategorisiert (IQWiG, 2015).

Tabelle 3-1: Schweregrad der Hämophilie B-Erkrankung (nach World Federation of Hemophilia (2012))

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

Die Art der Mutation im FIX-Gen hat einen großen Einfluss auf den Schweregrad der Erkrankung. So sind große und kleine Deletionen sowie Punktmutationen mit schwerwiegenden Konsequenzen (nonsense Mutationen) vorwiegend in Patienten mit schwerer Hämophilie B zu finden, sinnverändernde Punktmutationen (missense Mutationen) dagegen häufiger in mittelschwer und leicht Erkrankten (Giannelli et al., 1998).

Diagnostik

Je nach Schweregrad der Erkrankung wird das abnormale Blutungsverhalten früh oder erst im höheren Lebensalter diagnostiziert. Neben der Eigenanamnese ist wie bei allen Erbkrankheiten vor allem die Familienanamnese von Bedeutung. Die Leitlinie der World Federation of Hemophilia (WFH) empfiehlt, nach Möglichkeit die genetische Abklärung der weiblichen Familienmitglieder in betroffenen Familien bezüglich des Konduktorinnen-Status, um diese gegebenenfalls umfassend genetisch beraten zu können (Srivastava et al., 2013). Neben der Familienanamnese bedient man sich labordiagnostischer Methoden wie Koagulometrie zur Bestimmung des Quick Wertes, der Thrombin-Zeit oder der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT). Letztere ist bei Hämophilie B-Erkrankten verlängert. Mit weiterführenden Untersuchungen wie dem FIX-Aktivitätstest kann die Restaktivität des Blutgerinnungsfaktors im Plasma bestimmt werden (Srivastava et al., 2013).

Natürlicher Krankheitsverlauf

Hämophilie B ist eine nach gegenwärtigem Stand der Medizin unheilbare Erkrankung, bei der die Blutgerinnung lebenslang mit unterschiedlich schweren Auswirkungen beeinträchtigt ist. Die Symptomatik variiert individuell und ist insbesondere abhängig vom Schweregrad der Erkrankung. Von der Symptombfreiheit bis hin zu lebensgefährlichen Blutungen treten verschiedenste Symptome auf. Durch die gestörte Blutgerinnungskaskade kommen Blutungen nicht wie üblich durch ein Netz aus Fibringerinnsel und Thrombozyten zum Stillstand, sondern dauern an. Neben Spontanblutungen sind traumatische Blutungen sowie Blutungen während operativen Eingriffen besonders problematisch. Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung kommt es zu unterschiedlich häufigen Spontanblutungen. Man unterscheidet je nach Lokalisation der Blutung zwischen:

- Gelenkblutungen
- Muskelblutungen
- Harnwegsblutungen
- Blutungen in Mund- und Rachenraum
- Blutungen im Magen-/Darm-Trakt
- Blutungen im Kopf (intrakranielle Blutungen, ICH)

Neben unkontrollierten Blutungen haben langfristig vor allem die bei der schweren Hämophilie B auftretenden Einblutungen in die Gelenke negative medizinische Folgen. Jede einzelne Gelenkeinblutung sollte daher vermieden werden. Gelenkeinblutungen sind schmerzhaft und führen auf lange Sicht zu Gelenkschädigungen und Gelenkentzündungen, sogenannten Arthropathien (Pergantou et al., 2006). Arthropathien bringen chronische Schmerzen und Behinderungen des natürlichen Bewegungsablaufes mit sich. Deformationen der Gelenke können z. B. zu unterschiedlich langen Extremitäten und einem damit verbundenen Mobilitätsverlust führen. Häufig sind große Gelenke wie Knie-, Ellbogen- und Sprunggelenk von Arthropathien betroffen. Daneben können kleinere Blutungen in andere Gelenke, Muskeln oder den Harnwegsapparat nicht weniger problematisch und mitunter auch

lebensgefährdend sein (Mannucci und Tuddenham, 2001). Während hierbei der hohe Blutverlust zum Tod führen kann, können Blutungen im Mund- und Rachenraum zu einer Erstickenungsgefahr führen und damit auch lebensbedrohlich werden. Neben den hier genannten Blutungen sind vor allem Blutungen im Schädel problematisch. Diese sogenannten intrakraniellen Blutungen (intracranial hemorrhage, ICH) treten in Hämophilie-Patienten gehäuft auf. Aktuelle Studien zeigen, dass das Risiko einer intrakraniellen Blutung bei Hämophilie-Patienten 10-fach erhöht ist (Li-McLeod et al., 2013). In einer aktuellen Anwendungsbeobachtung mit Hämophilie B-Patienten wurde gezeigt, dass auch unter der prophylaktischen Behandlung mit Blutgerinnungsfaktor-Präparaten das ICH-Risiko hoch ist (CSL Behring, 2015c). Es wird geschätzt, dass etwa 3-12% der Patienten mit Hämophilie in ihrem Leben mindestens eine Hirnblutung erfahren werden (Singleton und Keane, 2012). ICH geht mit einer Reihe an Symptomen wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Schläfrigkeit und erhöhten Blutdruck einher (Magistris et al., 2013). Zudem kann es zu neurologischen Symptomen kommen. So wurde gezeigt, dass ICH in Hämophilie-Patienten mit einer verminderten motorischen und visuo-motorischen Leistungsfähigkeit und Lebensqualität einhergeht (Morales et al., 2015). Auch die allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit, insbesondere Gedächtnis und Redefluss, wird durch ICH negativ beeinflusst (Zanon et al., 2014). Neben der erwähnten erhöhten Morbiditätsrate, geht ICH mit einer deutlich erhöhten Mortalitätsrate einher (Godoy et al., 2006).

Neben den hier genannten medizinischen Folgen der Blutungen, haben Blutungen auch einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten. Jede einzelne Blutung kann unmittelbar die Lebensqualität der Patienten verschlechtern (von Mackensen et al., 2016).

Schwere Hämophilie B wird in der Regel in den ersten Lebensjahren diagnostiziert. Häufig hängt dies mit der steigenden körperlichen Aktivität der Kinder in diesem Alter zusammen, durch die es eher zu Verletzungen kommt, die dann letztendlich zum Entdecken der verlängerten Blutungsdauer führen (Srivastava et al., 2013). Ähnlich wie bei Hämophilie A sind bei Hämophilie B die Patienten bei der ersten Blutung bzw. Substitutionstherapie jünger als ein Jahr, bei der ersten Gelenkblutung knapp über ein Jahr alt (Clausen et al., 2014). Bei mittelschwerer Hämophilie B manifestiert sich die Krankheit oft erst nach fünf Jahren und bei leichter Hämophilie B oft noch später und meist erst nach schweren Verletzungen oder Operationen (Bolton-Maggs und Pasi, 2003).

Da es sich bei Hämophilie B um eine Erbkrankheit handelt, gibt es keine spezifische Altersverteilung bei den Patienten. Die meisten Hämophilie B-Patienten befinden sich in einem mittleren Lebensalter (World Federation of Hemophilia, 2015). Die Krankheit wird je nach Schweregrad in den ersten Lebensjahren entdeckt. Je schwerer die Ausprägung, desto früher wird sie typischerweise erkannt.

Je nach Schweregrad der Hämophilie kommt es früher oder später zu lebensbedrohlichen Folgen von Blutungen. Ohne Behandlung ist die Lebenserwartung stark reduziert. Bevor die ersten Blutgerinnungsfaktorkonzentrate verfügbar waren, starben Patienten oft bereits vor dem 20. Lebensjahr durch unkontrollierbare Blutungen. Die Mehrheit aller Hämophilie B-Patienten erlebte das 10. Lebensjahr nicht (Ikkala et al., 1982; Sahu et al., 2011). Mit

Behandlung kann die Lebenserwartung für Hämophilie-Patienten deutlich gesteigert werden. Die Lebenserwartung aller männlichen Hämophilie A- und Hämophilie B-Patienten im Vereinigten Königreich Großbritannien und Nordirland war zwischen 1977 und 1998 noch 3 bis 15 Jahre kürzer, verglichen mit der männlichen Gesamtbevölkerung (Darby et al., 2007). In diesem Zeitraum war die Todesursache der Hämophilie-Patienten vornehmlich die Folge einer Infektion mit viralen Erregern. In einer neueren Studie zwischen 1990 und 2007 war die Lebenserwartung erkrankter Männer in Italien bereits deutlich höher (Tagliaferri et al., 2010), eine Entwicklung, die v. a. durch die Verbesserung der Herstellungsprozesse der Blutgerinnungsfaktorkonzentrate beeinflusst wurde. Auch heute ist die Lebenserwartung der Patienten stark abhängig von der Verfügbarkeit adäquater Therapien und von den Ressourcen im Gesundheitssystem der entsprechenden Länder. Nach Aussage der europäischen Hämophilie-Patientenorganisation (European Haemophilia Consortium) ist die Behandlung der Hämophilie zwar kostenintensiv, eine konsequente Therapie ermöglicht den Patienten jedoch die Aussicht auf eine verbesserte Lebensqualität und eine erhöhte Lebenserwartung. Die Wirksamkeit der Behandlung hängt unter anderem von der verabreichten Menge an Blutgerinnungsfaktoren ab. Es wird empfohlen, dass in jedem Land eine Mindestmenge von drei I.E. pro Einwohner verfügbar sein sollte. In Ländern wie Deutschland oder Schweden stehen mehr als sieben I.E. pro Einwohner zur Verfügung (Paul-Ehrlich-Institut, 2014). Neben einer adäquaten Therapie gilt es, schwerwiegende Blutungen (wie z. B. intrakranielle Blutungen) oder Lebererkrankungen zu vermeiden, welche sich negativ auf die Lebenserwartung auswirken (Schramm und Rieger, 2013). Bevor die Substitutionstherapie mit Blutgerinnungsfaktorkonzentraten in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts eingeführt wurde, starben Hämophilie-Patienten vor allem an inneren Blutungen, an Operationen wie Zahnextraktionen oder Beschneidungen, aber auch an trivialen Verletzungen wie Platzwunden oder an Nasenbluten (Manco-Johnson et al., 2003). Durch mehr oder weniger ausgeprägte Gefäßverletzungen kommt es zu langanhaltenden Blutungen, die ohne Substitutionstherapie nicht gestillt werden konnten und zu einem hohen Blutverlust mit Todesfolge führten. Heutzutage treten vermehrt Komorbiditäten, wie Lebererkrankungen, Leberzellkarzinome und andere Malignome, als Todesursache in den Vordergrund (Schramm und Rieger, 2013). Jedoch zählen spontane oder traumatische Blutungen nach wie vor zu den Todesursachen der Hämophilie. Hier sind insbesondere die intrakraniellen Blutungen zu nennen. In einer Studie die zwischen 1977 und 1998 durchgeführt wurde, waren 38% aller Todesfälle bei schweren Hämophilie-Patienten auf intrakranielle Blutungen zurückzuführen (Darby et al., 2007).

Therapie und therapeutische Risiken

Die Therapie für Hämophilie-Patienten muss lebenslang erfolgen und hat in erster Linie die Vorbeugung und erfolgreiche, schnellstmögliche Stillung von Blutungen sowie die Vorbeugung aller damit verbundenen Komplikationen und deren Folgeschäden zum Ziel. Die Behandlung erfolgt durch die Substitution der fehlenden Blutgerinnungsfaktoren mit rekombinanten oder plasmatischen Blutgerinnungsfaktorkonzentraten.

Bei der Behandlung von Hämophilie B-Patienten unterscheidet man zwischen Bedarfsbehandlung und Prophylaxe. Bei der Bedarfsbehandlung werden akut auftretende Blutungen behandelt und gestillt. Im Gegensatz zur Prophylaxe erfolgt hier keine regelmäßige, mehrmals wöchentliche Applikation, sondern es wird einzig im Blutungsfall behandelt. Allerdings bedeutet das auch, dass der FIX-Plasmaspiegel bei Patienten mit schwerer Hämophilie B, die nur im Bedarfsfall Faktorkonzentrat erhalten, regelhaft unter 1% liegt und es häufiger zu spontanen Blutungen kommen kann. Besonderer Bedarf besteht vor Operationen und Eingriffen wie z. B. auch bei Zahnbehandlungen. Sind diese geplant, so kann der FIX-Plasmaspiegel vorsorglich nach Bedarf angepasst werden. Neben einer ausreichenden Menge an vorhandenem FIX-Präparat während der Operation muss auch die post-operative Rehabilitation gewährleistet sein.

Bei der Prophylaxe werden regelmäßig Blutgerinnungsfaktorkonzentrate intravenös injiziert, welche den FIX-Plasmaspiegel dahingehend anheben sollen, dass gewisse Talspiegel nicht unterschritten werden. Die Behandlungsfrequenz ist dabei unter anderem von dem verwendeten Blutgerinnungsfaktorkonzentrat und dessen Verweildauer im Blut abhängig. Durch die Aufrechterhaltung des FIX-Plasmaspiegels sollen spontane Blutungen verhindert, sowie verlängerte Blutungen bei Operationen vermieden werden. Ein weiteres Ziel der Prophylaxe ist es, den aus spontanen, traumatischen oder operativ-bedingten Blutungen entstehenden Folgeschäden vorzubeugen. Die Leitlinien der WFH empfehlen die prophylaktische Therapie zur Vorbeugung von Blutungen, Gelenksschädigungen und zum Erhalt der normalen Muskel-Skelett Funktion (Srivastava et al., 2013). Patienten mit mittelschwerer und schwerer Hämophilie B, welche in klinischen Studien regelmäßige prophylaktische Injektionen mit Blutgerinnungsfaktorkonzentraten erhielten, können ihre jährliche Rate der beobachteten Blutungen signifikant gegenüber Patienten mit Bedarfsbehandlung reduzieren und erfahren zudem eine Verbesserung ihrer Lebensqualität (Collins et al., 2014; Valentino et al., 2014). Eine frühe prophylaktische Behandlung kann vor allem bei schwer erkrankten Hämophilie B-Patienten, welche vermehrt unter den Folgeerscheinungen der Erkrankung leiden, das Auftreten von Gelenkblutungen verringern oder sogar verhindern. Zudem werden auftretende Blutungen effektiver gestillt (Lusher, 1998). Durch verringerte Gelenkblutungen verzögert sich sehr wahrscheinlich der Fortschritt von Arthropathien und gelenksbedingten Behinderungen (DiMichele und Neufeld, 1998; Fischer et al., 2002).

Im Zuge der Substitutionstherapie treten oft gerade bei der prophylaktischen Therapie Venenzugangsprobleme auf. Häufig sind Kinder hiervon betroffen. Dies kann bei Patienten mit schlechten Venenverhältnissen die Anlage eines venösen Portsystems oder anderen zentralen Venenkathetern (ZVK) erforderlich machen. Dies wiederum birgt jedoch gewisse Risiken. In diesem Zusammenhang sind hauptsächlich Infektionen und Thrombosen zu nennen, welche in der Regel die Entfernung des Portsystems/ZVK erforderlich machen. So führen Portsysteme bei hämophilen Kindern im Mittel zu 0,61 Infektionen pro Portsystem und in 15% der Fälle zu Thrombosen (Van Dijk et al., 2004).

Hemmkörperbildung

Eine entscheidende Problematik in der Therapie der Hämophilie B-Patienten ist das Auftreten von Hemmkörpern (Inhibitoren). Unter Hemmkörperbildung versteht man die unerwünschte Reaktion des Körpers, Antikörper gegen den substituierten Blutgerinnungsfaktor zu bilden und diesen zu hemmen. Hierdurch wird die Blutstillung wesentlich erschwert und besondere Behandlungsstrategien werden erforderlich (AHCDC, 2010).

Hemmkörper sind neutralisierende Antikörper, also hoch-affine, polyklonale Immunglobuline. Etwa 1-3% aller Hämophilie B-Erkrankten bilden Hemmkörper (High, 1995; World Federation of Hemophilia, 2015). Simultan dazu können schwere allergische Reaktionen auftreten (Warrier et al., 1997). Hohe Antikörper-Titer stehen im Zusammenhang mit diesen allergischen bzw. anaphylaktischen Reaktionen. Allgemein werden Hemmkörper-Titer in Bethesda Units (BU) gemessen:

>5 BU = hoher Titer, sog. High-Responder

<5 BU = niedriger Titer, sog. Low-Responder (Chitulur et al., 2009).

Auch bei der Hemmkörperbildung ist ein wichtiger Zusammenhang zum Schweregrad der Erkrankung gegeben, da vorwiegend schwer Erkrankte unter der Bildung von Hemmkörpern gegen FIX-Präparate leiden. So sind 5-10% aller schwer Erkrankten von der Hemmkörperbildung betroffen (Darby et al., 2004; Fischer et al., 2015). Aber auch andere Einflüsse wie genetische Risikofaktoren, Familienhistorie, Ethnie und Umwelt beeinflussen das Auftreten von Hemmkörpern (Oldenburg und Pavlova, 2006).

Die Therapie der Patienten mit Hemmkörperbildung muss speziell angepasst werden, hierbei wird u. a. der BU-Titer betrachtet. In der Regel besteht bei Patienten mit einem geringen Titer (<5 BU) die Möglichkeit, durch eine vorübergehende Dosiserhöhung des Blutgerinnungsfaktorkonzentrates den Schutz vor Blutungen aufrecht zu erhalten. Bei Patienten mit einem hohen Titer (>5 BU) kann aktiviertes Prothrombinkomplekonzentrat als Bypass-Therapeutikum zum Einsatz kommen, um akute Blutungen erfolgreich zu stillen. Auch Blutgerinnungsfaktorkonzentrate die den rekombinanten Faktor VIIa (aktivierte Form) enthalten, werden angewendet (NovoSeven). Ein weiterer Therapieansatz hat die Induktion einer Immuntoleranz zum Ziel, welche den Hemmkörper eliminieren soll. Dies soll durch eine hoch dosierte Langzeittherapie mit Blutgerinnungsfaktorkonzentrat erreicht werden. Zusätzlich zur erschwerten therapeutischen Situation durch die Entwicklung von Hemmkörpern, zeigen die betroffenen Patienten häufiger blutungsbedingte Komplikationen des Bewegungsapparates und unkontrollierte Blutungen. Zudem hat die Entwicklung von Hemmkörpern einen negativen Effekt auf die Lebensqualität der Patienten (Morfini et al., 2007) und geht mit einer erhöhten Mortalitätsrate einher (Eckhardt et al., 2015).

Überempfindlichkeit gegen Blutgerinnungsfaktorkonzentrate

Neben der Entwicklung von Hemmkörpern kann es auch zur Bildung von Antikörpern gegen Zellproteine der während des Herstellungsprozesses verwendeten Zelllinien oder speziell gegen den substituierten Blutgerinnungsfaktor selbst kommen. So empfiehlt die EMA die

Untersuchung der Immunogenität der Blutgerinnungsfaktorkonzentrate für Hämophilie vor und nach Marktzulassung, und bezieht sich bei FIX auf die geltenden Empfehlungen für FVIII bei Hämophilie A (European Medicines Agency, 2015).

Übertragung von Pathogenen

Ein weiteres Risiko bei der Behandlung mit Blutgerinnungsfaktorkonzentraten stellt die Übertragung von Infektionserregern dar. Hier sind in erster Linie Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder dem Hepatitis C-Virus (HCV) zu nennen. Vor allem zu Beginn der Substitutionstherapie, also Anfang der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts, kam es zu einer Vielzahl an Infektionen mit HIV oder HCV (Manco-Johnson et al., 2003; Franchini und Mannucci, 2012; Mangiafico et al., 2012). Nach wie vor ist die chronische HCV-Infektion eine häufige Begleiterkrankung vieler Hämophilie-Patienten (Plug et al., 2006b). In den 1980er Jahren wurden Bluttransfusionen nicht auf HIV-Kontamination getestet. Hämophilie-Patienten erhielten regelmäßige Transfusionen mit Blutgerinnungsfaktoren von vielen verschiedenen Spendern. Man geht davon aus, dass sich 60-70% der Hämophilie-Patienten, welche eine Substitutionstherapie bzw. Bluttransfusion zwischen 1979 und 1985 erhielten, mit HIV infizierten (Mannucci, 2003). Angesichts der dramatischen Auswirkungen auf die Hämophilie-Patienten sind die Qualität und deren Überprüfung sowie die Wirksamkeit der Blutgerinnungsfaktorkonzentrate von besonderer Bedeutung. Das Risiko der Übertragung von Infektionserregern wird heutzutage durch Aufreinigung des Blutes minimal gehalten (Gerety und Aronson, 1982; European Medicines Agency, 2015) und Bluttransfusionen werden auf verschiedenste Infektionserreger getestet. Eine Alternative zu aus Blutplasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktorkonzentraten stellen die biotechnologisch hergestellten, rekombinanten Blutgerinnungsfaktorkonzentrate dar.

Zielpopulation

Die Zielpopulation für Albutrepenonacog alfa (IDELVION®) sind alle Hämophilie B-Patienten, bei denen eine Substitutionstherapie mit FIX angezeigt ist, unabhängig vom Alter der Patienten und der Schwere der Erkrankung. Diese werden im vorliegenden Dossier als substituionspflichtige Patienten bezeichnet.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Hämophilie B ist eine seltene Erkrankung, welche nach gegenwärtigem Stand der Medizin unheilbar ist. Die größte Krankheitslast tragen dabei männliche Personen mit schwerer

Hämophilie (Siddiqi et al., 2010). Die Therapie muss lebenslang erfolgen. Das Ziel der Therapie entsprechend aktueller Leitlinien ist für die an Hämophilie B erkrankten Patienten in erster Linie die Vorbeugung und Behandlung von Blutungen und deren Komplikationen und Folgeschäden. Mit Hilfe der Therapie sollen neben physiologischen Faktoren, wie z. B. eine normale Gelenkfunktion, auch psychologische Faktoren wie die gewohnte Lebensqualität und ein normales soziales Leben ermöglicht werden (Srivastava et al., 2013; Bundesärztekammer, 2014). Physiologisch bedeutet dies die Reduktion der Blutungsrate, welche in engem Zusammenhang mit Schmerzintensität und Behinderungen des Bewegungsapparates steht (Solovieva, 2001; Wang et al., 2004). Wird die Blutungsrate durch einer dem Schweregrad entsprechenden prophylaktischen Therapie reduziert, so hat dies nachweislich neben physiologischen Verbesserungen auch positive Auswirkungen auf die mentale Komponente der Krankheitslast (Windyga et al., 2014). Die aktuellen Leitlinien empfehlen bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Hämophilie eine prophylaktische Dauerbehandlung zur Vermeidung von Arthropathien. Bei Erwachsenen wird der Einsatz einer Dauerbehandlung patientenindividuell entschieden (Bundesärztekammer, 2014).

Die vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten sind Substitutionstherapien mit dem entsprechenden Blutgerinnungsfaktor. Bei Hämophilie B erfolgt die Therapie demnach durch die intravenöse Substitution von FIX. Generell wird zwischen plasmatischen und biotechnologisch hergestellten, rekombinanten Blutgerinnungsfaktorkonzentraten unterschieden. Die theoretischen Risiken der Infektübertragung vom Spenderblut durch plasmatische Präparate können zum heutigen Zeitpunkt durch neue technische Verfahren nahezu ausgeschlossen werden (Manco-Johnson et al., 2003). Neben Präparaten die nur FIX enthalten gibt es auch plasmatische Multifaktor-Präparate wie Beriplex (CSL Behring, 2015b), Cofact (Biotest, 2008) und Prothromplex (Baxalta, 2015b). Diese beinhalten neben FIX noch weitere Blutgerinnungsfaktoren. Aufgrund der potenziell thrombogenen Wirkung dürfen Multifaktor-Präparate nur bei einem erworbenen Mangel oder in Notfällen bei einem erblichen Mangel an Blutgerinnungsfaktoren, sofern kein Einzelfaktorkonzentrat zur Verfügung steht, angewendet werden. In der Indikation Hämophilie B sind Multifaktor-Präparate wie FEIBA NF (Baxalta, 2015a) nur zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hemmkörpern gegen FIX zugelassen. Sowohl plasmatische als auch rekombinante Blutgerinnungsfaktorkonzentrate sowie plasmatische Multifaktor-Präparate haben eine begrenzte Halbwertszeit, und müssen bei prophylaktischer Therapie meist mehrmals pro Woche intravenös injiziert werden. Nach der allgemeinen Lebenserfahrung belastet jede einzelne intravenöse Injektion Kleinkinder und Kinder sehr stark.

Mit Hilfe der bisher verfügbaren Behandlungsoptionen ist die Hämophilie B behandelbar, aber nicht heilbar. Eine Heilung käme nur durch eine erfolgreiche Gentherapie in Frage, also die Übertragung des fehlenden Gens, mit dem Ziel eine körpereigene Produktion des Blutgerinnungsfaktors zu erreichen. Die Gentherapie der Hämophilie B wird derzeit erforscht und ist gegenwärtig noch nicht absehbar.

Gerade bei der prophylaktischen Therapie besteht Bedarf an der Reduktion der Behandlungshäufigkeit, also an der Applikationsfrequenz des FIX-Substitutionspräparates. Mehrmals wöchentliche Applikationen sind nicht nur zeitaufwendig und dadurch eine Herausforderung für den Patienten, die Betreuer bzw. die Eltern betroffener Kinder (Hacker et al., 2001), sie bringen auch eine psychische Belastung mit sich. Gerade Kinder empfinden die für die Behandlung erforderlichen Injektionen meist als sehr schmerzhaft. Für die Eltern, die die medizinisch wünschenswerte Dauertherapie zur Vermeidung von Langzeitschäden sicherstellen müssen, geht jede einzelne dieser Injektionen mit erheblichen psychischen Belastungen und einem nicht vernachlässigbarem Zeitaufwand einher. Die Unannehmlichkeiten der Behandlung sind oftmals Grund für fehlende Therapietreue der Patienten (De Moerloose et al., 2008). Es wurde gezeigt, dass Patienten geringfügig häufigere Blutungen bei gleichzeitig reduzierter Applikationsfrequenz in Kauf nehmen würden (Naraine et al., 2002).

Auch bei der Behandlung mit FIX während der peri-operativen Phase chirurgischer Eingriffe besteht Bedarf an langwirksamen FIX-Produkten. Mit plasmatischen und rekombinanten kurzwirksamen FIX-Produkten wie BeneFIX sind kontinuierliche oder wiederholte Infusionen erforderlich, um den von der WHO empfohlenen FIX-Plasmaspiegel von 60 bis 80 I.E./dl während größeren chirurgischen Eingriffen aufrecht zu erhalten (Srivastava et al., 2013). Im Gegensatz hierzu ist eine einzige prä-operative Infusion von Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) ausreichend, um diesen empfohlenen FIX-Plasmaspiegel zu erhalten (CSL Behring, 2016a). Somit entfallen die mit anderen FIX-Produkten nötigen intra-operativen Infusionen. Auch während der post-operativen Phase sind mit Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) längere Dosierungsintervalle von bis zu 72 Stunden möglich (CSL Behring, 2016c). Für BeneFIX wird empfohlen, Infusionen bis zur adäquaten Wundheilung alle acht bis 24 Stunden zu wiederholen (Pfizer, 2015).

Neben der Verlängerung der Dosierungsintervalle in Prophylaxe und peri-operativer Bedarfsbehandlung besteht des Weiteren Bedarf an der Verringerung der Risiken, denen Hämophilie B-Patienten durch eine FIX-Substitutionstherapie ausgesetzt sind. Neben möglichen Infektionen an der Einstichstelle ist dies in erster Linie die Entwicklung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörpern), die gegen das entsprechende Substitutionspräparat gebildet werden können. Wie bereits in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, erschweren Hemmkörper die Therapie erheblich und können mit anaphylaktischen Reaktionen einhergehen (Warrier et al., 1997). Ein weiteres Risiko ist die Immunogenität der Blutgerinnungsfaktorkonzentrate. Hierzu zählen Antikörper die gegen FIX, spezielle FIX-Konzentrate oder gegen Proteine, die von der während der Herstellung verwendeten Zelllinie gebildet werden. Generell gilt es, diese Risiken zu minimieren.

Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) ist ein langwirksames, rekombinantes FIX-Konzentrat mit einer sehr guten Wirksamkeit bei gleichzeitig guter Verträglichkeit. Die Verlängerung der Halbwertszeit durch die genetische Fusion mit Albumin führt zu einem gut verträglichen Molekül mit niedrigem immunogenen Potential (Schulte, 2008). Nachdem Albumin das

prominenteste Protein im Blut ist, wird eine Immunreaktion in Folge von verabreichtem Albumin als unwahrscheinlich angesehen (Ing et al., 2015).

Neben der Fusion mit Albumin gibt es zwei weitere, gängige Fusionstechnologien mit dem Ziel die Halbwertszeit der fusionierten Proteine zu verlängern. Diese sind Fusionsproteine aus Blutgerinnungsfaktorkonzentraten und dem kristallisierbaren Fragment von Immunglobulinen (sogenannter Fc-Teil, crystallisable fragment) sowie mit Polyethylenglykol (PEG) fusionierte Blutgerinnungsfaktorkonzentrate. Bisherige Ergebnisse aus klinischen Studien zeigten, dass keine Hemmkörper nach Prophylaxe mit rekombinantem FVIII-Fc (rFVIII-Fc) in vorbehandelten Patienten gebildet wurden. Neben der Bildung von Hemmkörpern sind jedoch bei der Therapie mit Blutgerinnungsfaktorkonzentraten auch ungewünschte Immunreaktionen gegen das verabreichte Präparat möglich. Da vorbehandelte Patienten allerdings ein geringes Risiko bezüglich immunogener Reaktionen aufweisen, können genauere Aussagen zu möglichen Immunreaktionen infolge einer rFVIII-Fc Behandlung erst nach Abschluss der Studien mit nicht-vorbehandelten Patienten getroffen werden. Aufgrund der Tatsache, dass der Fc-Teil an verschiedene immunrelevante Rezeptoren bindet, welche sich auf vielen an der Immunreaktion beteiligten Zellen, wie Makrophagen, Monozyten, dendritischen Zellen und Neutrophilen befinden, kann man nicht generell davon ausgehen, dass es keinerlei immunologische Reaktionen geben wird (Ing et al., 2015).

PEG ist eine chemische Komponente, die im menschlichen Körper durch den Harntrakt ausgeschieden wird. Exakte Informationen zur Metabolisierung von PEG sind noch unbekannt. Jedoch konnte bei der Gabe von PEG-fusionierten Proteinen in einer Studie eine starke zytoplasmatische Vakuolisierung im tubulären Epithelium der Niere nachgewiesen werden. Auch ein Auftreten von Schaumzellen (foamy macrophages) konnte nach Aufnahme von PEG beobachtet werden (Ing et al., 2015). Inwiefern sich PEG im menschlichen Körper akkumulieren könnte, ist nicht bekannt, ebenso wenig die daraus resultierenden Folgen (European Medicines Agency, 2012). Gewisse Bedenken gerade bei einer lebenslangen Therapie von Kindesalter an werden vor allem im Bereich der Hämophilie-Therapie geäußert (Ing et al., 2015).

Aufgrund der physiologischen und chemischen Eigenschaften von Albumin kann davon ausgegangen werden, dass Albumin-Fusionsproteine gegenüber anderen Fusionstechnologien einen signifikanten Vorteil hinsichtlich Halbwertszeit, Stabilität und Sicherheit haben (Sleep, 2015).

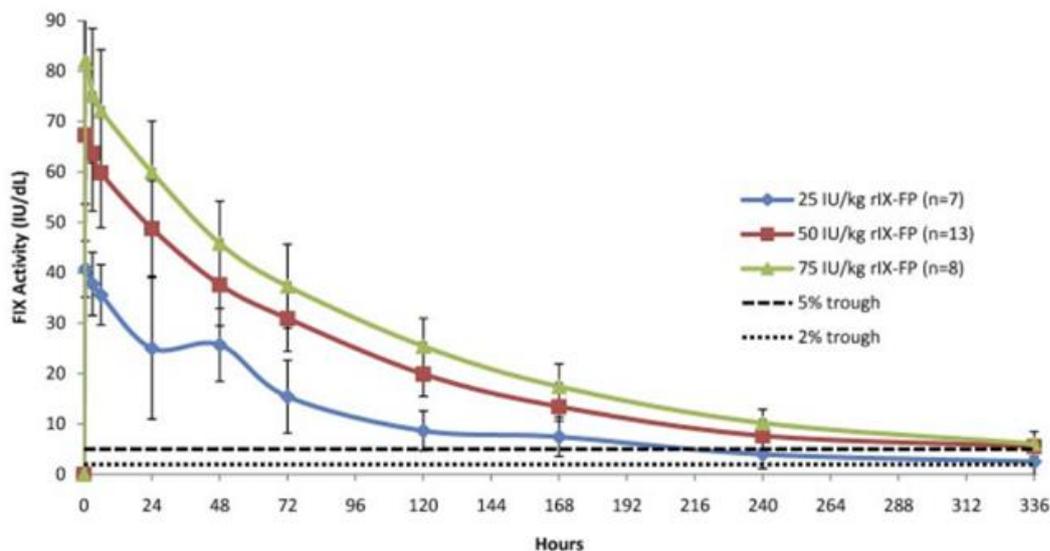
Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) deckt den therapeutischen Bedarf hinsichtlich einer reduzierten Behandlungsfrequenz. Durch die verlängerte Halbwertszeit zählt Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) zu den langwirksamen FIX-Präparaten und ermöglicht Applikationsfrequenzen von bis zu 14 Tagen. Daraus ergibt sich eine Verringerung der Anzahl notwendiger intravenöser Behandlungen um mindestens 50% im Vergleich zu aktuell verwendeten FIX-Präparaten, welche ein- bis dreimal pro Woche angewendet werden müssen. Bei langwirksamen FIX-Präparaten wird durch die prophylaktische Langzeit-Therapie ein ausreichender Schutz vor Blutungen trotz der reduzierten Applikationsfrequenz erzielt (Santagostino et al., 2012; Mahdi et al., 2015). Durch die Verkürzung der

Behandlungsfrequenz verringert sich demnach zusätzlich auch das applikationsbedingte Infektions- und Thromboserisiko. Gerade für bestimmte Patientenpopulationen wie Kinder (speziell Kleinkinder), immobile bzw. pflegebedürftige Patienten oder Patienten mit Venenzugangsproblemen wäre dies ein deutlicher Vorteil.

Viele der Patienten die unter Hemmkörperbildung leiden, können bisher keinerlei Prophylaxe erhalten. Der Grund hierfür ist die kurze Halbwertszeit der erhältlichen Blutgerinnungsfaktorkonzentrate, welche die Therapie zusätzlich zur inhibierenden Wirkung der Hemmkörper erschwert. Manche Patienten mit niedrigem Titer an Hemmkörpern würden eine zweimalige Applikation am Tag benötigen, um einen prophylaktisch wirksamen FIX-Plasmaspiegel aufrecht zu erhalten (Collins et al., 2013). Generell ist eine prophylaktische Behandlung mit Blutgerinnungsfaktorkonzentrat, gegen den der Hemmkörper besteht, bei niedrigem Titer denkbar. Die verlängerte Halbwertszeit von Albutrepenonacog alfa (IDELVION®) könnte im Zuge der prophylaktischen Therapie bei Vorliegen von Hemmkörpern von Vorteil sein. Im klinischen Studienprogramm mit Albutrepenonacog alfa (IDELVION®) entwickelte keiner der Patienten Hemmkörper gegen das Blutgerinnungsfaktorkonzentrat (siehe Modul 4 des vorliegenden Dossiers).

Ein weiterer positiver Effekt der reduzierten Applikationsfrequenz durch Albutrepenonacog alfa (IDELVION®) ist die verbesserte Lebensqualität der Patienten und damit verbunden, die Therapietreue. Durch die reduzierte Applikationsfrequenz werden weniger Klinikaufenthalte und Hausbesuche nötig, wodurch sich der Zeitaufwand der Therapie reduziert und einige der für den Patienten belastenden Behandlungen entfallen. Auch die Belastung für das soziale Leben des Patienten oder des Betreuers kann verbessert werden. Weniger Infusionen bedeuten weniger Fahrten zur Ambulanz, weniger Wartezeiten in der Ambulanz, weniger Ausfälle in Kindergarten und Schule, sowie weniger Einschränkungen der beruflichen Aktivitäten für Eltern betroffener Kinder. Zudem ist die Unannehmlichkeit der Behandlung zu nennen, welche den Betroffenen (und seine Betreuer/Eltern) in mehrerer Hinsicht belastet. Durch die verlängerten Dosierungsintervalle werden weniger schmerzhaft und möglicherweise mit Folgeinfektionen behaftete Behandlungen nötig. Auch die starke psychische Belastung, der die Eltern betroffener Kinder bei jeder schmerzhaft empfundenen Applikation ausgesetzt sind, kann in der Häufigkeit reduziert werden. Diese mit der Therapie einhergehenden Unannehmlichkeiten der intravenösen Behandlung haben einen negativen Einfluss auf die Therapietreue der Patienten (Richards et al., 2007; De Moerloose et al., 2008), die durch die Reduktion der Behandlungsfrequenz durch langwirksames Albutrepenonacog alfa (IDELVION®) verbessert werden kann. Es gibt Hinweise, dass langwirksame Blutgerinnungsfaktorkonzentrate, die zu einer Reduktion der Infusionsfrequenz bei der prophylaktischen Behandlung führen, angenehmer für Hämophilie-Patienten sind und somit potenziell die Therapietreue fördern könnten (Oldenburg et al., 2009; Gater et al., 2011). Gerade Patienten mit schwerer Hämophilie bevorzugen eine auf einmal wöchentlich reduzierte Verabreichung der Gerinnungsfaktoren (Naraine et al., 2002; Mantovani et al., 2005).

Ein weiterer therapeutischer Bedarf der durch Albutrepenonacog alfa (IDELVION®) gedeckt wird ist die Verbesserung des Schutzes vor Spontanblutungen, auch beim Einsatz in der Bedarfsbehandlung. Während die bisher verfügbaren Blutgerinnungs-Präparate selbst bei eindeutiger Überdosierung bereits nach ungefähr der Hälfte der Dauer bis zur nächsten Injektion – also schon nach zwei Tagen – nur noch 5% Faktoraktivität gewährleisten, ist der FIX-Plasmaspiegel bei Albutrepenonacog alfa (IDELVION®) bei wöchentlicher Gabe nach Fachinformation selbst nach 14 Tagen noch bei 5% Faktoraktivität (Limsakun et al., 2015). Sogar bei einer Dosierung unterhalb der gemäß Fachinformation angegebenen Minimaldosis liegt die FIX-Aktivität im Plasma von Albutrepenonacog alfa (IDELVION®) nach 14 Tagen noch bei über 2% (siehe Abbildung 2).



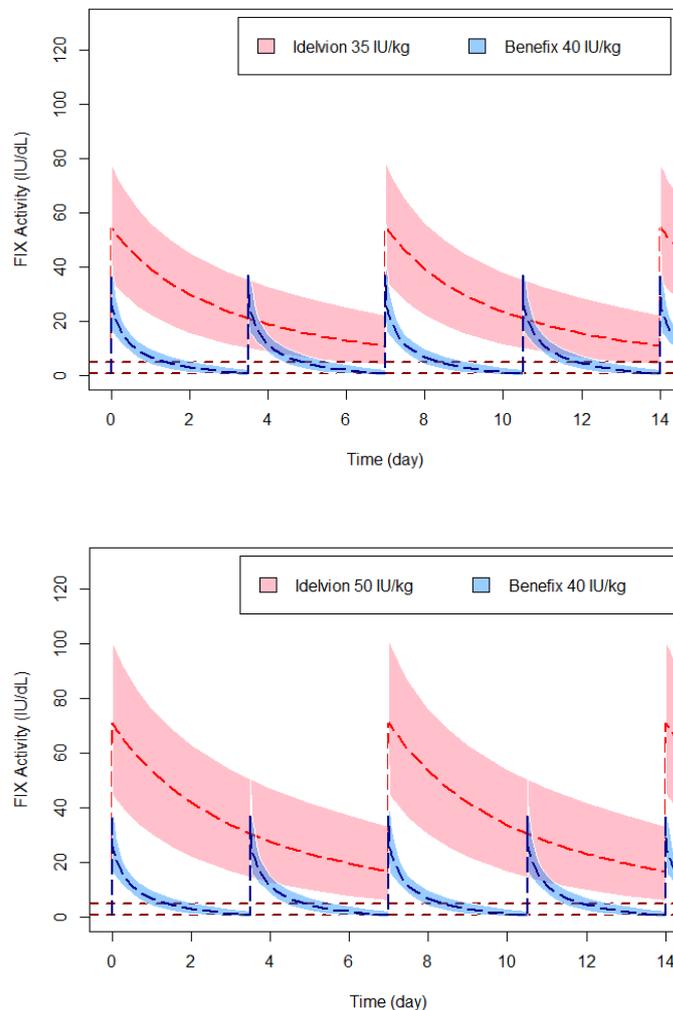
Quelle: modifiziert nach (Santagostino et al., 2012)

Abbildung 2: FIX-Aktivität im Plasma von Albutrepenonacog alfa (IDELVION®)

FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; rIX-FP: rekombinantes Blutgerinnungsfaktor IX Fusionsprotein (Albutrepenonacog alfa (IDELVION®)).

Somit könnten mindestens zwölf zusätzliche Tage prophylaktischer Schutz vor weiteren Spontanblutungen gewährleistet werden. Die verlängerte Halbwertszeit von Albutrepenonacog alfa (IDELVION®) im Vergleich zu dem rekombinanten Blutgerinnungsfaktorkonzentrat BeneFIX, welches einmal wöchentlich gegeben wird, ist in Abbildung 3 dargestellt. Durch die verlängerte Halbwertszeit ist auch bei Patienten mit geringer Therapietreue daher ein verlängerter Schutz vor Blutungen nach einer einmaligen Applikation zu erwarten. Als Folge der verringerten Spontanblutungen könnten die Folgeschäden ebenfalls reduziert werden, insbesondere ist hier die Verbesserung des Gelenkstatus der Patienten von Bedeutung. Eine effektive Prophylaxe kann das Fortschreiten von Arthropathien verhindern (Fischer et al., 2002). Zusätzlich wird dem Patienten ein konstant höherer Schutz auch bei unvorhergesehenen Blutungsereignissen ermöglicht. Bei Patienten die im Rahmen von klinischen Studien mit Albutrepenonacog alfa (IDELVION®)

operiert wurden, konnte gezeigt werden, dass der erwartete Blutverlust geringer oder im Bereich dessen lag, was zu erwarten war (CSL Behring, 2014; CSL Behring, 2015a).



Quelle: FIX Simulation (CSL Behring, 2016b)

Abbildung 3: FIX-Aktivität im Plasma von Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) im Vergleich zu BeneFIX

BeneFIX: rekombinanter Blutgerinnungsfaktor IX (Nonacog alfa); FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; IU: Internationale Einheit (international unit)

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer

Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Hämophilie B ist eine seltene Erkrankung, von der vergleichsweise wenige Menschen betroffen sind. Wie in Abschnitt 3.2.1 erläutert, sind aufgrund der X-chromosomalen Vererbung vorwiegend Männer von Hämophilie B betroffen. Der Anteil an Frauen mit Hämophilie B wird in der Untersuchung der WFH mit 3% angegeben und ist damit grundsätzlich sehr gering einzuschätzen (World Federation of Hemophilia, 2015). Hinzu kommt, dass die Erkrankung bei Frauen meist weniger stark ausgeprägt ist und daher in der Regel keine FIX-Substitution erforderlich ist (Plug et al., 2006a). Die im Folgenden angegebenen Zahlen und Daten beziehen sich daher fast ausschließlich auf die männliche Bevölkerung. Da es sich bei Hämophilie B um eine Erbkrankheit handelt, gibt es keine spezifische Altersverteilung, die hier berücksichtigt werden müsste.

Prävalenz

In Deutschland werden Patientendaten zu Hämophilie B sowie anderen Blutgerinnungsstörungen wie Hämophilie A und dem von Willebrand-Syndrom im deutschen Hämophilieregister (DHR) gesammelt. Es dient der Sammlung therapierelevanter und pseudonymisierter Daten für wissenschaftliche Zwecke. Das DHR ist ein Kooperationsprojekt des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI), der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. (GTH) und den beiden Patientenorganisationen Deutsche Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten e.V. und Interessengemeinschaft Hämophiler e.V. (Haschberger et al., 2008; Haschberger et al., 2010). Das DHR ist eine am PEI angesiedelte Online-Datenbank, in die Einrichtungen wie Kliniken, Praxen und Hämophilie-Zentren, die dauerhaft Hämophilie-Patienten betreuen, seit 2009 Patientendaten über das Internet einpflegen (Haschberger et al., 2010). Die Meldung der substitutionspflichtigen Personen sowie deren Verbrauch an Blutgerinnungsfaktoren nach § 21 Transfusionsgesetz wird automatisch vom DHR zusammengestellt und an das PEI übermittelt.

Die im DHR gemeldeten Hämophilie B-Fälle schwanken zwischen 537 im Jahr 2008 und 706 im Jahr 2012. Eine Übersicht der im DHR gemeldeten Patienten nach Alter, Schweregrad und Hemmkörperentwicklung ist in Tabelle 3-2 dargestellt. Die gemeldeten Hämophilie B-Fälle werden nicht nach Geschlechtern getrennt berichtet. Die Angaben des DHR sind eine wesentliche Grundlage für die Bestimmung der substitutionspflichtigen Patienten in Deutschland. Für die Gesamtprävalenz aller Hämophilie B-Erkrankten sind die berichteten Fälle jedoch eine Unterschätzung, da nur diejenigen Patienten dem DHR gemeldet werden, die eine Substitutionstherapie erhalten haben. Patienten, die keine Prophylaxe erhalten und in dem entsprechenden Jahr keiner Bedarfsbehandlung bedürfen, werden somit nicht in dem Register erfasst. Zudem lässt sich die Vollständigkeit über die Meldungen der Hämophiliezentren nicht überprüfen.

Tabelle 3-2: Im DHR gemeldete Hämophilie B-Patienten in den Jahren 2008 bis 2014, modifizierte Darstellung nach Paul-Ehrlich-Institut (2015a)

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Kinder und Jugendliche^a							
mit leichter Hämophilie B (>5% Restaktivität)	30	27	36	36	45	43	37 ^b
mit mittelschwerer Hämophilie B (>1% und ≤5% Restaktivität)	37	38	50	39	48	48	41
mit schwerer Hämophilie B (≤1% Restaktivität)	106	119	97	105	111	99	91
mit Hemmkörpern	7	7	5	5	4	5	5
Gesamt	180	191	188	185	208	195	174
Erwachsene							
mit leichter Hämophilie B (>5% Restaktivität)	82	80	100	108	45	133	133 ^b
mit mittelschwerer Hämophilie B (>1% und ≤5% Restaktivität)	87	86	104	95	48	107	84
mit schwerer Hämophilie B (≤1% Restaktivität)	183	205	222	220	111	239	199
mit Hemmkörpern	5	5	6	4	4	5	6
Gesamt	357	376	432	427	498	484	422
Kinder/Jugendliche und Erwachsene							
Alle	537	567	620	612	706	679	596
^a im Alter unter 18 Jahren. ^b Patienten mit leichter Hämophilie B (<5% und ≤15% Restaktivität) und einer Restaktivität >15% wurden addiert. Die Angaben des DHR der vorherigen Jahre haben hier nicht differenziert. Abkürzungen: DHR: Deutsches Hämophilieregister							

Eine weitere Quelle für die Bestimmung der aktuellen Patientenzahlen in Deutschland sind die Angaben des morbiditätsadjustierten Risikostrukturausgleiches (MorbiRSA). Die Prävalenz einer Erkrankung wird im MorbiRSA gesondert in sogenannten hierarchisierten Morbiditätsgruppen (HMG) gemäß § 31 Absatz 4 Risikostruktur-Ausgleichsverordnung abgebildet (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2015).

Hämophilie B wird im MorbiRSA nicht gesondert, sondern innerhalb der folgenden HMG berücksichtigt:

- HMG035: Hämophilie oder Willebrand-Jürgens-Syndrom mit Dauermedikation
- HMG036: Hämophilie: Männer mit Bedarfsbehandlung

- HMG043: Hämophilie: Männer ohne Dauer- oder Bedarfsmedikation, Frauen mit Bedarfsmedikation
- HMG046: Hämophilie: Frauen ohne Dauer- oder Bedarfsmedikation, Purpura und sonstige Gerinnungsstörungen

Die zu berücksichtigenden HMG schließen Hämophilie A (HMG036 und HMG043) sowie im Falle von HMG035 Hämophilie A und das Willebrand-Jürgens-Syndrom mit ein. Um eine ungefähre Anzahl der Hämophilie B-Patienten zu erhalten, wurde ein geschätzter Anteil von 17,5% Hämophilie B-Erkrankungen innerhalb der HMG036 und HMG043 angenommen. Dies ist ein mittlerer Wert aus den Angaben verschiedener Quellen und bezieht sich auf den Hämophilie B-Anteil innerhalb der Hämophilie-Erkrankungen¹. Innerhalb der HMG035 wird ein Anteil von 10% Hämophilie B-Erkrankungen angenommen. Diese Schätzung beruht auf den Angaben der WFH und des DHR und der jeweils angegebenen Anteile an Hämophilie B innerhalb der dort gelisteten Blutgerinnungsstörungen². Die HMG046 schließt zahlreiche Blutgerinnungsstörungen und damit assoziierte Erkrankungen mit ein, unter denen der Anteil an Hämophilie B-Patienten als sehr gering einzuschätzen ist und damit im Folgenden nicht weiter berücksichtigt wird.

Die Berechnung der Anzahl an Hämophilie B-Patienten anhand der MorbiRSA Daten ist in Tabelle 3-3 dargestellt. Gemäß dieser Angaben und der getroffenen Annahmen gab es in Deutschland im Jahr 2015 insgesamt ungefähr 1.426 Hämophilie B-Patienten (Bundesversicherungsamt, 2015d; Bundesversicherungsamt, 2015c; Bundesversicherungsamt, 2015a; Bundesversicherungsamt, 2015b). Dabei erhielten ungefähr 343 männliche Patienten eine Dauermedikation (Prophylaxe) oder Bedarfsbehandlung. Die Anzahl der Frauen mit Bedarfsbehandlung in HMG043 wird als gering eingeschätzt und daher nicht gesondert berücksichtigt.

¹ Die WFH berichtet 2014 von 178.500 Hämophilie-Patienten allgemein und 28.775 Hämophilie B-Patienten (World Federation of Hemophilia, 2015). Damit errechnet sich ein prozentualer Anteil von 16,12% an Hämophilie B. Im Jahr 2014 wurden dem DHR 3.270 Hämophilie A- und 596 Hämophilie B-Fälle gemeldet (Paul-Ehrlich-Institut, 2015a), dies entspricht einem Anteil von 18,23% für Hämophilie B. Soucie et al. berichten von 16-23,3% Hämophilie B-Patienten innerhalb der dokumentierten Hämophilie-Fälle dieser Untersuchung (Soucie et al., 1998). Gemäß der Angabe in der Leitlinie von Srivastava et al. liegt der Anteil an Hämophilie B zwischen 15 und 20% innerhalb der Hämophilie-Fälle (Srivastava et al., 2013). Auf Grundlage der hier aufgeführten Quellen wird von einem Anteil an 17,5% Hämophilie B innerhalb der Hämophilie-Patienten ausgegangen.

² Die WFH berichtet 2014 von 287.066 Personen mit einer Blutgerinnungsstörung. Aus der Angabe über 28.775 Hämophilie B-Patienten errechnet sich ein prozentualer Anteil von 11,6% (World Federation of Hemophilia, 2015). Im Jahr 2014 wurden dem DHR 6.876 Fälle insgesamt (Hämophilie A, Hämophilie B und Willebrand-Jürgens-Syndrom) und 596 Hämophilie B-Fälle gemeldet, dies entspricht einem Anteil von 8,67% für Hämophilie B (Paul-Ehrlich-Institut, 2015a). Auf Grundlage der hier aufgeführten Quellen wird von einem Anteil an 10% Hämophilie B innerhalb der genannten Blutgerinnungsstörungen ausgegangen.

Tabelle 3-3: Hämophilie B-Patienten im MorbiRSA im Jahr 2015

Hierarchisierte Morbiditätsgruppe (HMG) ^a	Eingeschlossene Erkrankungen nach ICD-Bezeichnung	Anzahl-Köpfe (Durchschnitt der Grundlagenbescheide I bis III 2015 und Grundlagenbescheid I 2016)	Geschätzter Anteil an Hämophilie B-Patienten
HMG035: Hämophilie oder Willebrand-Jürgens-Syndrom mit Dauermedikation	<ul style="list-style-type: none"> • Hereditärer Faktor-VIII-Mangel • Hereditärer Faktor-IX-Mangel • Hämorrhagische Diathese durch Vermehrung von Antikörpern gegen Faktor VIII • Willebrand-Jürgens-Syndrom 	2.400	240 ^b
HMG036: Hämophilie: Männer mit Bedarfsbehandlung	<ul style="list-style-type: none"> • Hereditärer Faktor-VIII-Mangel • Hereditärer Faktor-IX-Mangel 	587	103 ^c
HMG043: Hämophilie: Männer ohne Dauer- oder Bedarfsmedikation, Frauen mit Bedarfsmedikation	<ul style="list-style-type: none"> • Hereditärer Faktor-VIII-Mangel • Hereditärer Faktor-IX-Mangel 	6.187	1083 ^c
HMG046: Hämophilie: Frauen ohne Dauer- oder Bedarfsmedikation, Purpura und sonstige Gerinnungsstörungen	<ul style="list-style-type: none"> • Erkrankungen nach DxG232 • Hereditärer Faktor-VIII- und Faktor-IX-Mangel nach DxG816 	576.309	- ^d
<p>^a Eingruppierung in hierarchisierte Morbiditätsgruppen (HMG) gemäß § 31 Absatz 4 Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2015). Grundlage der Daten sind die über den MorbiRSA berichteten Risikogruppenanteile (Bundesversicherungsamt, 2015d; Bundesversicherungsamt, 2015c; Bundesversicherungsamt, 2015a; Bundesversicherungsamt, 2015b).</p> <p>^b Innerhalb der genannten Blutgerinnungsstörungen wird ein Anteil von 10% Hämophilie B-Erkrankungen angenommen. Die Herleitung dieses Anteils ist im Text genauer erklärt.</p> <p>^c Innerhalb der Hämophilie-Erkrankungen wird jeweils ein Anteil von 17,5% Hämophilie B-Erkrankungen angenommen. Die Herleitung dieses Anteils ist im Text genauer erklärt.</p> <p>^d Aufgrund der großen Anzahl weiterer Erkrankungen innerhalb dieser Gruppe ist eine Abschätzung des Anteils an Hämophilie B-Erkrankungen nicht möglich. Des Weiteren wird der Anteil weiblicher Hämophilie B-Patienten allgemein als sehr gering eingestuft.</p> <p>Abkürzungen: HMG: hierarchisierte Morbiditätsgruppe; ICD: International classification of diseases; MorbiRSA: morbiditätsadjustierter Risikostrukturausgleich</p>			

Die Daten des MorbiRSA liefern genaue Angaben über Patientenzahlen in Deutschland und damit über die Gesamtprävalenz der Erkrankung. Allerdings gelingt nur eine Abschätzung des Anteils der Hämophilie B-Patienten, da die einzelnen Gruppen immer mehrere Krankheitsbilder zusammenfassend berichten.

Angesichts der Seltenheit der Erkrankung und der dadurch bedingten begrenzten Informationen zu Patientenzahlen wurde eine orientierende Recherche nach weiteren Quellen durchgeführt, die Daten zu Inzidenz und Prävalenz von Hämophilie B erheben und beschreiben (siehe Informationsbeschaffung in Abschnitt 3.2.6).

Die WFH ermittelte im Jahr 2014 in einer Untersuchung aus 106 Ländern eine Zahl von 28.775 Hämophilie B-Patienten. Die WFH gibt an, dass 91% der Weltbevölkerung durch diese Untersuchung abgedeckt sind. Eine Hochrechnung auf die gesamte Weltbevölkerung ergibt folglich geschätzte 31.621 Hämophilie-Fälle (World Federation of Hemophilia, 2015). Für Deutschland wurden in dieser Untersuchung 644 Hämophilie B-Patienten gemeldet.

Auf den Daten der WFH basierend, untersuchten Stonebraker et al. die Unterschiede der berichteten Hämophilie B-Prävalenzen zwischen den Ländern weltweit zwischen den Jahren 1998 und 2006. Für Deutschland wurde hierbei eine über die Jahre gemittelte Prävalenz für Hämophilie B von 1,77 pro 100.000 männlichen Personen angegeben (Stonebraker et al., 2012).

Eine Erhebung aus den USA berichtet eine Alters-adjustierte Prävalenz von 2,9 Hämophilie B-Patienten pro 100.000 Einwohner. Die Daten wurden in sechs Bundesstaaten erhoben und beziehen sich auf das Jahr 1994 (Soucie et al., 1998). Bei der Erfassung durch Connor et al. in 28 schottischen Familien mit Hämophilie B wird eine Prävalenz von einem in 26.870 Männern genannt (Connor et al., 1985). Daraus errechnet sich eine Prävalenzrate von 3,72 in 100.000 männlichen Personen.

Auf europäischer Ebene finden sich Angaben über die Prävalenzrate für Hämophilie B auf Orphanet, einem Referenz-Portal für Informationen über seltene Krankheiten und Orphan Drugs (Orphanet Berichtsreihe, 2015). Wie in Tabelle 3-4 dargestellt, errechnet sich anhand der angegebenen Prävalenzraten des Portals eine Zahl von 1.383 Hämophilie B-Patienten innerhalb der deutschen Bevölkerung für das Jahr 2015.

Tabelle 3-4: Prävalenz von Hämophilie B in Deutschland im Jahr 2015 anhand der Angaben des Orphanet

Krankheit oder Krankheitsgruppe	ORPHA Nummer	Geschätzte Prävalenz pro 100.000 Personen ^a	Errechnete Patientenzahlen in Deutschland ^b
Leichte Hämophilie B (>5% Restaktivität)	169799	0,6	488
Mittelschwere Hämophilie B (>1% und ≤5% Restaktivität)	169796	0,6	488
Schwere Hämophilie B (≤1% Restaktivität)	169793	0,8	650
Hämophilie B ohne Einteilung nach Schweregrad	98879	1,7	1383

^a Angaben aus der Orphanet Berichtsreihe zu Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten vom Juli 2015 (Orphanet Berichtsreihe, 2015). Die Angaben lassen keinen Rückschluss auf das Geschlecht zu.

^b Angabe der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des statistischen Bundesamtes (Bevölkerungsstand 2015: 81.345.000 Personen) (Statistisches Bundesamt, 2015a).

Bewertung der Quellen zur Prävalenz

Zusammenfassend berichten die aufgeführten Quellen vergleichbare Größenordnungen in der Anzahl an Hämophilie B-Erkrankungen. Dennoch sind die Informationen aufgrund der Seltenheit der Erkrankung eingeschränkt. Hinzu kommt die Unsicherheit, dass nicht alle aufgetretenen Fälle immer erfasst werden. Je nach Schweregrad der Erkrankung wird diese erst im Laufe des Lebens diagnostiziert und bedarf mitunter auch nur bedingt einer FIX-Substitution. Aus diesen Gründen kommt es zu einer großen Unsicherheit bezüglich der Prävalenzrate. Des Weiteren lassen die Angaben der Quellen häufig nicht auf das Geschlecht schließen, obwohl Hämophilie B zum größten Teil nur Männer betrifft.

In den Jahren 2007 bis 2011 veröffentlichte das DHR die Anzahl der Einrichtungen, die dem Register in dem entsprechenden Jahr Meldung gemacht hatten. Über diesen Zeitraum gibt das DHR an, dass von den meldepflichtigen Einrichtungen zwischen 82% im Jahr 2011 und 91% im Jahr 2009 Daten übermittelt haben (Paul-Ehrlich-Institut, 2012). In der Ausschusssitzung vom 31.10.2012 entschied das DHR zukünftig keine weiteren Angaben zum Rücklauf der Einrichtungen zu veröffentlichen. Es seien keine Rückschlüsse auf die Vollständigkeit der Meldungen zuzulassen. Die Meldung einer Einrichtung würde nicht zwangsläufig bedeuten, dass sie es auch vollständig gemacht hätte. Es könnten somit keine validen Extrapolationen zu Patientenzahlen mit den Rücklaufangaben vorgenommen werden (Paul-Ehrlich-Institut, 2015b).

Obwohl die Meldungen im DHR mit einer Unsicherheit behaftet sind, liefern sie dennoch repräsentative Daten über die Anzahl der substitutionspflichtigen Hämophilie B-Patienten in Deutschland. Die Spanne der gemeldeten Hämophilie B-Patienten liegt zwischen 537 im ersten Jahr der Erfassung und 706 im Jahr 2012 (siehe Tabelle 3-2). Die Angaben unterscheiden nicht nach Prophylaxe und Bedarfsbehandlung. Neben der Unsicherheit der

Anzahl der gemeldeten Fälle pro Einrichtung können die Schwankungen auch den tatsächlichen Schwankungen der gemeldeten Fälle, die keine Prophylaxe aber eine Bedarfsbehandlung bekommen, zu Grunde liegen. Nicht jeder substitutionspflichtige Hämophilie B-Patient bedarf unter Umständen in jedem Jahr eine Bedarfsbehandlung und wird somit auch in dem entsprechenden Jahr nicht im DHR erfasst.

Im Unterschied zum DHR, dessen Angaben auf der Meldung der substitutionspflichtigen Fälle beruhen, liefern die Daten des MorbiRSA einen Überblick über alle Patienten in Deutschland. Dabei wird in Patienten mit und ohne Dauer- oder Bedarfsmedikation unterschieden, jedoch nicht in Krankheitsbild oder Schweregrad der Erkrankung. Aufgrund der Zusammenfassung verschiedener Krankheitsbilder lassen diese Angaben nur eine Schätzung der Hämophilie B-Erkrankungen und damit auf die Prävalenz zu.

Das Orphanet ist eine offizielle Quelle, die von europäischen Institutionen und Behörden unterstützt wird. Ebenso wie im Falle der Angaben der WFH sind die Daten in Bezug auf Vollständigkeit nicht nachzuprüfen. Die Daten beziehen sich auf verschiedene Länder und die zu Grunde liegenden Quellen sind nicht vollständig bekannt. So berichten Stonebraker et al. auf Basis der WFH Daten für Hämophilie B eine Prävalenzrate von 1,77 pro 100.000 und Orphanet über annähernd die gleiche Größenordnung von 1,7 pro 100.000. Dabei bezieht sich die Prävalenzrate von Stonebraker et al. auf die männliche Bevölkerung, bei Orphanet finden sich hierzu keine Angaben. Daher ist eine Einschätzung über die Prävalenz von Hämophilie B in Deutschland anhand dieser Quellen mit Unsicherheit zu bewerten.

Inzidenz

In der Literatur finden sich diverse Angaben über die Inzidenz von Hämophilie allgemein, ohne eine Unterteilung in Hämophilie A und B. In einer 10-Jahres-Periode von 1982 bis 1991 berichten Soucie et al. von einer Spanne der Hämophilie Fälle zwischen einem Fall pro 4.574 und einem Fall pro 5.650 männlichen Lebendgeburten in den USA. Die mittlere Inzidenz für Hämophilie über diese Zeitspanne wird mit einem Fall pro 5.032 männlichen Lebendgeburten angegeben (Soucie et al., 1998). Die WFH berichtet für Hämophilie eine geschätzte Häufigkeit von ungefähr einem Fall pro 10.000 Geburten (Srivastava et al., 2013). Diese Angabe ist ohne einen Hinweis auf das Geschlecht, daher kann angenommen werden, dass sie sich auf männliche und weibliche Neugeborene bezieht.

Die Angaben zur Inzidenz speziell für die Hämophilie B variieren je nach Quelle zwischen einem Fall pro 30.000 und einem Fall pro 50.000 männlichen Lebendgeburten (Giannelli et al., 1983; Hemophilia of Georgia, 2008). Auf Basis dieser Angaben zur Inzidenz und in Bezug auf das Bevölkerungswachstum der männlichen unter Einjährigen sind in Deutschland für das Jahr 2015 mit sieben bis zwölf neuen Hämophilie B-Fällen zu rechnen. Die Angaben über die Voraussage des Bevölkerungswachstums der unter Einjährigen wurden für die Berechnung herangezogen, da die Erkrankung vorwiegend im Laufe des ersten Lebensjahres diagnostiziert wird.

Durch neue Behandlungsmöglichkeiten und die Fortschritte bei der Datensammlung und den Dokumentationssystemen wird die Anzahl der bekannten Hämophilie-Fälle in den nächsten

Jahren voraussichtlich ansteigen. In Anbetracht der verschiedenen Prävalenzraten für Hämophilie B gibt es weiterführenden Untersuchungsbedarf, um hier eine exaktere Zahl zu ermitteln und die Fragestellung zu adressieren, ob die Inzidenz der Erkrankung populationsübergreifend vergleichbar ist (Stonebraker et al., 2012).

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

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

Die Versorgung der Hämophilie-Patienten mit Substitutionstherapien führte in den letzten Jahrzehnten zu einer nahezu normalen Lebenserwartung (siehe Abschnitt 3.2.1) und sinkenden Mortalitätsraten (Tagliaferri et al., 2010; Schramm und Rieger, 2013). Bei unveränderter Inzidenz ist daher mit einem leichten Anstieg der Prävalenzraten zu rechnen.

Auf Basis der MorbiRSA Daten (Annahme über 1.426 Hämophilie B-Patienten) und der Angabe über die Bevölkerung in Deutschland des statistischen Bundesamtes (81.345.000 Einwohner) (Statistisches Bundesamt, 2015a) errechnet sich für das Jahr 2015 eine Prävalenzrate für Hämophilie B von 1,75 pro 100.000 Einwohner. Legt man die Vorausberechnung des Bevölkerungswachstums des statistischen Bundesamtes zu Grunde, errechnen sich die nahezu unveränderten Patientenzahlen in Tabelle 3-5 bis in das Jahr 2020.

Tabelle 3-5: Entwicklung der Patientenzahlen in den nächsten Jahren in Deutschland - Prävalenz

Jahr	Entwicklung der Bevölkerung^a	Hämophilie B-Fälle auf Basis der Prävalenz^b
2016	81.478.000	1.426
2017	81.554.000	1.427
2018	81.573.000	1.428
2019	81.533.000	1.427
2020	81.434.000	1.425

^a Angabe der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des statistischen Bundesamtes (Statistisches Bundesamt, 2015a).
^b Annahme der durch die im MorbiRSA errechnete Prävalenzrate für Hämophilie B von 1,75 pro 100.000 Personen im Jahr 2015.

Auf Grundlage der Inzidenz der Erkrankung und der Voraussage des Bevölkerungswachstums der männlichen unter Einjährigen des statistischen Bundesamtes errechnen sich bis 2020

zwischen sieben und zwölf neuen Hämophilie B-Fälle pro Jahr (Tabelle 3-6). Die Angaben über die Voraussage des Bevölkerungswachstums der unter Einjährigen wurden für die Berechnung herangezogen, da die Erkrankung vorwiegend im Laufe des ersten Lebensjahres diagnostiziert wird.

Tabelle 3-6: Entwicklung der Patientenzahlen in den nächsten Jahren in Deutschland auf Basis der Inzidenz

Jahr	Vorausberechnung der männlichen Bevölkerung unter 1 Jahr ^a	Neudiagnosen (Inzidenz, Spanne zwischen 1:30.000 und 1:50.000)
2016	359.000	7-12
2017	360.000	7-12
2018	361.000	7-12
2019	361.000	7-12
2020	359.000	7-12

^a Angabe der Vorausberechnung des statistischen Bundesamtes (Bevölkerungsvorausberechnung für die männliche Bevölkerung <1 Jahr) (Statistisches Bundesamt, 2015b).

Neben den in Tabelle 3-5 aufgeführten Hämophilie B-Fällen kommen wie in Tabelle 3-6 dargestellt pro Jahr näherungsweise zwischen sieben und zwölf neue Hämophilie B-Patienten hinzu.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
IDELVION [®] wird zur Therapie und Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel) angewendet. IDELVION [®] kann bei allen Altersgruppen angewendet werden	596-1.426 ^a	529-1.233 ^b
<p>^a Die Spanne der Zielpopulation gesamt ergibt sich aus der höchsten im DHR gemeldeten Zahl der Hämophilie B-Patienten im Jahr 2015 (Minimum, Tabelle 3-2) und den Angaben des MorbiRSA.</p> <p>^b Der Anteil der GKV Versicherten wurde aufgrund der Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit für das Jahr 2014 mit 86,5% angenommen (Bundesministerium für Gesundheit, 2015).</p> <p>Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Für die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation werden die Angaben des DHR und des MorbiRSA zu Grunde gelegt. Aufgrund der Unsicherheiten über die Vollständigkeit der im Register gemeldeten Patienten in Deutschland wird angenommen, dass es sich hier um eine Untergrenze der Patienten in der Zielpopulation handelt. Als solche wird die im DHR gemeldete Zahl im Jahr 2014 von 596 gemeldeten Hämophilie B-Patienten angenommen. Diese Zahl ist eine verlässliche Angabe über die substitutionspflichtigen Hämophilie B-Patienten in Deutschland.

Gemäß den Angaben des MorbiRSA gab es in Deutschland im Jahr 2015 insgesamt ungefähr 1.426 Hämophilie B-Erkrankte. Diese Anzahl wird als Obergrenze angenommen, da sie sowohl Patienten mit und ohne Dauer- oder Bedarfsmedikation einschließt.

Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) wird zur Therapie und Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie B angewendet und ist dabei für Patienten aller Altersgruppen indiziert. Innerhalb der Zielpopulation ergeben sich die in Tabelle 3-8 nach Alter aufgeschlüsselten Patientenzahlen. Da die Quellen keine ausreichende Unterscheidung der Patienten nach Alter bzw. Erwachsene, Kinder und Jugendliche zulassen, wird die prozentuale Verteilung anhand der Angaben des statistischen Bundesamtes über die Altersverteilung der Bevölkerung in Deutschland nach Geschlecht herangezogen (Statistisches Bundesamt, 2015c). Der Anteil der in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versicherten Patienten gibt das

Bundesministerium für Gesundheit im Jahr 2014 mit 86,5% an (Bundesministerium für Gesundheit, 2015).

Die Verteilung der Hämophilie B-Patienten mit Hemmkörpern nach Alter sind den Angaben des DHR und MorbiRSA nicht zu entnehmen. Daher wurden sie in der Gesamtzahl berücksichtigt und auf die einzelnen Altersspannen aufgeteilt.

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation nach Altersgruppe

Alter der Patienten	Prozentualer Anteil der Altersgruppe ^a	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^b
0 bis unter 6 Jahre	5,14	31-73	27-63
6 bis unter 12 Jahre	5,23	31-75	28-64
12 bis unter 18 Jahre	5,78	34-82	31-71
Erwachsene ab 18 Jahren	83,85	500-1.196	444-1.034
Gesamt	100	596-1.426	529-1.233

^a Angaben des statistischen Bundesamtes zur Altersverteilung der Bevölkerung in Deutschland (Statistisches Bundesamt, 2015c).

^b Der Anteil der GKV Versicherten wurde aufgrund der Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit für das Jahr 2014 mit 86,5% angenommen (Bundesministerium für Gesundheit, 2015).

Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
IDELVION [®] wird zur Therapie und Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel) angewendet. IDELVION [®] kann bei allen Altersgruppen angewendet werden	Substitutionspflichtige Hämophilie B-Patienten	Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, mindestens beträchtlich ^a	529-1.233 ^b
<p>^a Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt unter Berücksichtigung der Zulassung von Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens und auf Basis der verfügbaren Evidenz im Vergleich zu alternativen Therapieregimen in Modul 4 des vorliegenden Dossiers.</p> <p>^b Der Anteil der GKV Versicherten wurde aufgrund der Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit für das Jahr 2014 mit 86,5% angenommen (Bundesministerium für Gesundheit, 2015).</p> <p>Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Der Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) gilt durch die Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, wie in Abschnitt 3.1 beschrieben, als belegt. Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden in Modul 4 des vorliegenden Dossiers die klinischen Studien CSL654_2004, CSL654_3001, CSL654_3002 und CSL654_3003 herangezogen. In der Gesamtschau aller für die Nutzenbewertung analysierten patientenrelevanten Endpunkte ergab sich ein Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, dessen Ausmaß mindestens als beträchtlich einzuschätzen ist, für Albutrepenonacog alfa.

Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) wird zur Therapie und Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie B angewendet und ist für Patienten aller Altersgruppen indiziert. Die Behandlung erfolgt nach individuellen Bedürfnissen - abhängig von der Schwere der Erkrankung und der jeweiligen Therapiesituation. Daher wird der Zusatznutzen für alle substitutionspflichtigen Patienten angenommen, unabhängig davon ob diese eine kontinuierliche Therapie im Rahmen der Prophylaxe erhalten oder nur bei Bedarf mit FIX-Präparaten behandelt werden. Der Zusatznutzen gilt somit für die in Abschnitt 3.2.4 ermittelte Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

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

Zur Identifikation relevanter Quellen bezüglich Inzidenz und Prävalenz der Hämophilie B wurde am 06.12.2015 eine orientierende Literaturrecherche per Handsuche im Internet und in der Datenbank MEDLINE durchgeführt. Die Suche erfolgte nach relevanten Suchbegriffen zu Epidemiologie, Inzidenz und Prävalenz von Hämophilie B. Bei der Selektion wurden Veröffentlichungen, die ausschließlich Daten zu anderen Ethnien (z. B. asiatische Patienten) enthielten, ausgeschlossen, da diese für die Bestimmung der Patientenzahlen in Deutschland keine Relevanz haben. Der Berechnung der Anzahl der Patienten mit therapeutischem Zusatznutzen wurden die im DHR gemeldeten Hämophilie B-Fälle sowie den Angaben des MorbiRSA zugrunde gelegt. Weitere durch die orientierende Literaturrecherche identifizierte und relevante Quellen wurden lediglich ergänzend dargestellt.

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

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

- [1] AHDCDC. 2010. The Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. A Guide to the Management of Patients with Inhibitors to Factor VIII and Factor IX. Verfügbar: <http://www.ahcdc.ca/documents/InhibitorGuide2010.pdf> [Aufgerufen am 11.11.2015].
- [2] Amarapurkar, P. D. & Amarapurkar, D. N. 2011. Management of coagulopathy in patients with decompensated liver cirrhosis. *International journal of hepatology*, 2011, 695470.
- [3] Baxalta. 2015a. Fachinformation FEIBA NF. Stand Mai 2015. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 09.03.2016].
- [4] Baxalta. 2015b. Fachinformation Prothromplex NF. Stand Mai 2015. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 09.03.2016].
- [5] Biotest. 2008. Fachinformation Cofact. Stand Februar 2008. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 09.03.2016].
- [6] Bolton-Maggs, P. H. & Pasi, K. J. 2003. Haemophilias A and B. *Lancet*, 361, 1801-9.
- [7] Bowen, D. J. 2002. Haemophilia A and haemophilia B: molecular insights. *Molecular pathology : MP*, 55, 127-44.
- [8] Bundesärztekammer. 2014. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Verfügbar: http://www.bundesaeztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf.
- [9] Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. 2015. Risikostruktur-Ausgleichsverordnung - RSAV § 31 Auswahl und Anpassung des Klassifikationsmodells. Verfügbar: http://www.gesetze-im-internet.de/rsav/_31.html [Aufgerufen am 29.12.2015].
- [10] Bundesministerium für Gesundheit. 2015. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - KF12 bund. Stand: Juni 2015. Verfügbar: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2015.pdf.
- [11] Bundesversicherungsamt. 2015a. Risikogruppenanteile II/2015. Verfügbar: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/info-dateien-und-auswertungen/risikogruppenanteile.html> [Aufgerufen am 30.12.2015].
- [12] Bundesversicherungsamt. 2015b. Risikogruppenanteile III/2015. Verfügbar: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/info-dateien-und-auswertungen/risikogruppenanteile.html> [Aufgerufen am 30.12.2015].
- [13] Bundesversicherungsamt. 2015c. Risikogruppenanteile I/2015. Verfügbar: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/info-dateien-und-auswertungen/risikogruppenanteile.html> [Aufgerufen am 30.12.2015].
- [14] Bundesversicherungsamt. 2015d. Risikogruppenanteile I/2016. Verfügbar: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/info-dateien-und-auswertungen/risikogruppenanteile.html> [Aufgerufen am 30.12.2015].

- [15] Chitlur, M., Warrier, I., Rajpurkar, M., et al. 2009. Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997-2006). *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 15, 1027-31.
- [16] Clausen, N., Petrini, P., Claeysens-Donadel, S., et al. 2014. Similar bleeding phenotype in young children with haemophilia A or B: a cohort study. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 20, 747-55.
- [17] Collins, P. W., Chalmers, E., Hart, D. P., et al. 2013. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). UK Haemophilia Centre Doctors Organization. *British journal of haematology*, 160, 153-70.
- [18] Collins, P. W., Young, G., Knobe, K., et al. 2014. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. *Blood*, 124, 3880-6.
- [19] Connor, J. M., Pettigrew, A. F., Hann, I. M., et al. 1985. Application of an intragenic genomic probe to genetic counselling for haemophilia B in the west of Scotland. *Journal of medical genetics*, 22, 441-6.
- [20] CSL Behring. 2014. Clinical Study Report for Study CSL654_3001: A Phase 2/3 Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B.
- [21] CSL Behring. 2015a. Clinical Study Report for Study CSL654_3002: A Phase 3 Open-label, Multicenter, Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX with Albumin (rIX-FP) in Previously Treated Children with Hemophilia B.
- [22] CSL Behring. 2015b. Fachinformation Beriplex. Stand April 2015. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 09.03.2016].
- [23] CSL Behring. 2015c. EPI NINE: Epidemiologische Erhebung bei Hämophilie B-Patienten.
- [24] CSL Behring 2016a. Applicant's Response To COMP List of Issues From 23 February 2016. rIX-FP. EU/3/09/723 (EMA/OD/017/09).
- [25] CSL Behring 2016b. Simulation comparison for Idelvion and Benefix.
- [26] CSL Behring. 2016c. Fachinformation Idelvion. Stand März 2016. [Aufgerufen am 17.05.2016].
- [27] Darby, S. C., Keeling, D. M., Spooner, R. J., et al. 2004. The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality, 1977-99. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 2, 1047-54.
- [28] Darby, S. C., Kan, S. W., Spooner, R. J., et al. 2007. 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, 815-25.
- [29] De Moerloose, P., Urbancik, W., Van Den Berg, H. M., et al. 2008. A survey of adherence to haemophilia therapy in six European countries: results and recommendations. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 14, 931-8.
- [30] DiMichele, D. & Neufeld, E. J. 1998. Hemophilia. A new approach to an old disease. *Hematology/oncology clinics of North America*, 12, 1315-44.
- [31] Eckhardt, C. L., Loomans, J. I., van Velzen, A. S., et al. 2015. Inhibitor development and mortality in non-severe hemophilia A. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 13, 1217-25.

- [32] European Medicines Agency. 2012. CHMP Safety Working Party's response to the PDCO regarding the use of PEGylated drug products in the paediatric population. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/11/WC500135123.pdf.
- [33] European Medicines Agency. 2015. Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products. *EMA/CHMP/BPWP/144552/2009 rev 1* [Online]. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500187413.pdf.
- [34] Fischer, K., van der Bom, J. G., Mauser-Bunschoten, E. P., et al. 2002. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. *Blood*, 99, 2337-41.
- [35] Fischer, K., Lassila, R., Peyvandi, F., et al. 2015. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *Thrombosis and haemostasis*, 113, 968-75.
- [36] Franchini, M. & Mannucci, P. M. 2012. Past, present and future of hemophilia: a narrative review. *Orphanet journal of rare diseases*, 7, 24.
- [37] Gater, A., Thomson, T. A. & Strandberg-Larsen, M. 2011. Haemophilia B: impact on patients and economic burden of disease. *Thrombosis and haemostasis*, 106, 398-404.
- [38] Gerety, R. J. & Aronson, D. L. 1982. Plasma derivatives and viral hepatitis. *Transfusion*, 22, 347-51.
- [39] Giannelli, F., Choo, K. H., Rees, D. J., et al. 1983. Gene deletions in patients with haemophilia B and anti-factor IX antibodies. *Nature*, 303, 181-2.
- [40] Giannelli, F., Green, P. M., Sommer, S. S., et al. 1998. Haemophilia B: database of point mutations and short additions and deletions--eighth edition. *Nucleic acids research*, 26, 265-8.
- [41] Godoy, D. A., Pinero, G. & Di Napoli, M. 2006. Predicting mortality in spontaneous intracerebral hemorrhage: can modification to original score improve the prediction? *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 37, 1038-44.
- [42] Hacker, M. R., Geraghty, S. & Manco-Johnson, M. 2001. Barriers to compliance with prophylaxis therapy in haemophilia. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 7, 392-6.
- [43] Haschberger, B., Hesse, J., Heiden, M., et al. 2008. [The German haemophilia register]. *Hamostaseologie*, 28 Suppl 1, S12-6.
- [44] Haschberger, B., Hesse, J., Heiden, M., et al. 2010. [Documentation of haemophilia treatment supported by the German Hemophilia Registry]. *Hamostaseologie*, 30 Suppl 1, S62-4.
- [45] Hemophilia of Georgia. 2008. Protocols for the treatment of hemophilia and von Willebrand disease. *Third edition* [Online], number 14. Verfügbar: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1137.pdf>.
- [46] High, K. A. 1995. Factor IX: molecular structure, epitopes, and mutations associated with inhibitor formation. *Advances in experimental medicine and biology*, 386, 79-86.
- [47] Ikkala, E., Helske, T., Myllyla, G., et al. 1982. Changes in the life expectancy of patients with severe haemophilia A in Finland in 1930-79. *British journal of haematology*, 52, 7-12.

- [48] Ing, M., Gupta, N., Teyssandier, M., et al. 2015. Immunogenicity of long-lasting recombinant factor VIII products. *Cellular immunology*.
- [49] IQWiG. 2015. IQWiG-Berichte - Nr. 305. Therapie von Hämophilie-Patienten. Rapid Report.
- [50] Li-McLeod, J., Xiong, Y., Ito, D., et al. 2013. The incidence and impact of intracranial hemorrhages within a hemophilia and non-hemophilia population. XXIV. Verfügbar: <http://www.eventure-online.com/eventure/publicAbstractView.do?id=218025&congressId=6839> [Aufgerufen am 20.01.2016].
- [51] Limsakun, T., Zhang, Y., Sidhu, J., et al. 2015. Population pharmacokinetics (PK) of recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with recombinant albumin (RIX-FP) in adult and pediatric patients with severe hemophilia B. 13. Verfügbar: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.12993/epdf> [Aufgerufen am 18.01.2016].
- [52] Lusher, J. M. 1998. Early treatment with recombinant factor VIIa results in greater efficacy with less product. *European journal of haematology. Supplementum*, 63, 7-10.
- [53] Magistris, F., Bazak, S. & Martin, J. 2013. Intracerebral Hemorrhage: Pathophysiology, Diagnosis and Management. *MUMJ*, 10, 15-22.
- [54] Mahdi, A. J., Obaji, S. G. & Collins, P. W. 2015. Role of enhanced half-life factor VIII and IX in the treatment of haemophilia. *British journal of haematology*, 169, 768-76.
- [55] Manco-Johnson, M. J., Riske, B. & Kasper, C. K. 2003. Advances in care of children with hemophilia. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 29, 585-94.
- [56] Mangiafico, L., Perja, M., Fusco, F., et al. 2012. Safety and effectiveness of raltegravir in patients with haemophilia and anti-HIV multidrug resistance. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 18, 108-11.
- [57] Mannucci, P. M. & Tuddenham, E. G. 2001. The hemophilias--from royal genes to gene therapy. *The New England journal of medicine*, 344, 1773-9.
- [58] Mannucci, P. M. 2003. Hemophilia: treatment options in the twenty-first century. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 1, 1349-55.
- [59] Mannucci, P. M. & Franchini, M. 2014. Emerging drugs for hemophilia B. *Expert opinion on emerging drugs*, 19, 407-14.
- [60] Mantovani, L. G., Monzini, M. S., Mannucci, P. M., et al. 2005. Differences between patients', physicians' and pharmacists' preferences for treatment products in haemophilia: a discrete choice experiment. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 11, 589-97.
- [61] Morales, G., Matute, E., O'Callaghan, E. T., et al. 2015. Visuoperceptual sequelae in children with hemophilia and intracranial hemorrhage. *Translational pediatrics*, 4, 45-56.
- [62] Morfini, M., Haya, S., Tagariello, G., et al. 2007. European study on orthopaedic status of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 13, 606-12.
- [63] Naraine, V. S., Risebrough, N. A., Oh, P., et al. 2002. Health-related quality-of-life treatments for severe haemophilia: utility measurements using the Standard Gamble technique. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 8, 112-20.

- [64] Oldenburg, J. & Pavlova, A. 2006. Genetic risk factors for inhibitors to factors VIII and IX. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 12 Suppl 6, 15-22.
- [65] Oldenburg, J., Dolan, G. & Lemm, G. 2009. Haemophilia care then, now and in the future. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 15 Suppl 1, 2-7.
- [66] Orphanet Berichtsreihe. 2015. Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten: Bibliographische Angaben. *Orphan Drugs Datenerhebung* [Online]. Verfügbar: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen_seltener_Krankheiten_Alphabetische_Liste.pdf.
- [67] Paul-Ehrlich-Institut. 2012. Protokoll der 11. Sitzung des DHR-Ausschusses vom 31.10.2012. Verfügbar: http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/dhr-deutsches-haemophileregister/deutsches-haemophileregister-dhr-protokoll-ausschusssitzung-121031.pdf?__blob=publicationFile&v=2.
- [68] Paul-Ehrlich-Institut. 2014. Optimierung der Hämophiliebehandlung – EHC-Treffen im Paul-Ehrlich-Institut. Verfügbar: <http://www.pei.de/DE/infos/presse/pressemitteilungen/2014/06-optimierung-haemophiliebehandlung-ehc-treffen-im-pei.html> [Aufgerufen am 18.12.2015].
- [69] Paul-Ehrlich-Institut. 2015a. Deutsches Hämophilie Register (DHR) - Patientenzahlen 2008 bis 2014 (Stand 02.11.2015). Verfügbar: <http://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/dhr-deutsches-haemophileregister/daten/berichte/dhr-berichte-node.html>.
- [70] Paul-Ehrlich-Institut. 2015b. Auskunft des DHR über Angaben zum Rücklauf der Einrichtungen - Schriftverkehr.
- [71] Pergantou, H., Matsinos, G., Papadopoulos, A., et al. 2006. Comparative study of validity of clinical, X-ray and magnetic resonance imaging scores in evaluation and management of haemophilic arthropathy in children. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 12, 241-7.
- [72] Pfizer. 2015. Fachinformation BeneFIX. Stand Oktober 2015. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 09.03.2016].
- [73] Plug, I., Mauser-Bunschoten, E. P., Brocker-Vriends, A. H., et al. 2006a. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood*, 108, 52-6.
- [74] Plug, I., Van Der Bom, J. G., Peters, M., et al. 2006b. Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992-2001: a prospective cohort study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 4, 510-6.
- [75] Richards, M., Altisent, C., Batorova, A., et al. 2007. Should prophylaxis be used in adolescent and adult patients with severe haemophilia? An European survey of practice and outcome data. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 13, 473-9.
- [76] Sahu, S., Lata, I., Singh, S., et al. 2011. Revisiting hemophilia management in acute medicine. *Journal of emergencies, trauma, and shock*, 4, 292-8.
- [77] Santagostino, E., Negrier, C., Klamroth, R., et al. 2012. Safety and pharmacokinetics of a novel recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in hemophilia B patients. *Blood*, 120, 2405-11.
- [78] Schramm, W. & Rieger, A. 2013. Morbidity and mortality of haemophilia patients in Germany. Survey results 2011/2012. *Hamostaseologie*, 33 Suppl 1, S5-9.
- [79] Schulte, S. 2008. Use of albumin fusion technology to prolong the half-life of recombinant factor VIIa. *Thrombosis research*, 122 Suppl 4, S14-9.

- [80] Siddiqi, A. E., Ebrahim, S. H., Soucie, J. M., et al. 2010. Burden of disease resulting from hemophilia in the U.S. *American journal of preventive medicine*, 38, S482-8.
- [81] Singleton, T. C. & Keane, M. 2012. Diagnostic and therapeutic challenges of intracranial hemorrhage in neonates with congenital hemophilia: a case report and review. *The Ochsner journal*, 12, 249-53.
- [82] Sleep, D. 2015. Albumin and its application in drug delivery. *Expert opinion on drug delivery*, 12, 793-812.
- [83] Solovieva, S. 2001. Clinical severity of disease, functional disability and health-related quality of life. Three-year follow-up study of 150 Finnish patients with coagulation disorders. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 7, 53-63.
- [84] Soucie, J. M., Evatt, B. & Jackson, D. 1998. Occurrence of hemophilia in the United States. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. *American journal of hematology*, 59, 288-94.
- [85] Srivastava, A., Brewer, A. K., Mauser-Bunschoten, E. P., et al. 2013. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 19, e1-47.
- [86] Statistisches Bundesamt. 2015a. Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. Verfügbar: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?__blob=publicationFile.
- [87] Statistisches Bundesamt. 2015b. Vorausberechneter Bevölkerungsstand - Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. Verfügbar: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=07F2C7B9CA286A556EEDADCD8E06F9D5.tomcat_GO_2_2?operation=abruftabelleAbrufen&selectionname=12421-0002&levelindex=1&levelid=1450341360088&index=2.
- [88] Statistisches Bundesamt. 2015c. Bevölkerung Deutschland - Altersjahre und Geschlecht (Stand 31.12.2014).
- [89] Stonebraker, J. S., Bolton-Maggs, P. H., Michael Soucie, J., et al. 2012. A study of variations in the reported haemophilia B prevalence around the world. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 18, e91-4.
- [90] Tagliaferri, A., Rivolta, G. F., Iorio, A., et al. 2010. Mortality and causes of death in Italian persons with haemophilia, 1990-2007. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 16, 437-46.
- [91] Valentino, L. A., Rusen, L., Elezovic, I., et al. 2014. Multicentre, randomized, open-label study of on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in haemophilia B subjects. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 20, 398-406.
- [92] Van Dijk, K., Van Der Bom, J. G., Bax, K. N., et al. 2004. Use of implantable venous access devices in children with severe hemophilia: benefits and burden. *Haematologica*, 89, 189-94.
- [93] von Mackensen, S., Berntorp, E., Eichler, H., et al. 2016. How Health-Related Quality of Life (Hrql) in Haemophilia Patients can be Affected by Already a Single Bleed. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 22, 14.
- [94] Wang, T., Zhang, L., Li, H., et al. 2004. Assessing health-related quality-of-life in individuals with haemophilia in China. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 10, 370-5.

- [95] Warrier, I., Ewenstein, B. M., Koerper, M. A., et al. 1997. Factor IX inhibitors and anaphylaxis in hemophilia B. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 19, 23-7.
- [96] Windyga, J., Lin, V. W., Epstein, J. D., et al. 2014. Improvement in health-related quality of life with recombinant factor IX prophylaxis in severe or moderately severe haemophilia B patients: results from the BAX326 Pivotal Study. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 20, 362-8.
- [97] World Federation of Hemophilia. 2012. Severity of Hemophilia. Verfügbar: <http://www.wfh.org/en/page.aspx?pid=643> [Aufgerufen am 30.12.2015].
- [98] World Federation of Hemophilia. 2015. Annual Global Survey 2014. Verfügbar: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1627.pdf>.
- [99] Zanon, E., Manara, R., Milan, M., et al. 2014. Cognitive dysfunctions and cerebral microbleeds in adult patients with haemophilia A: a clinical and MRI pilot-study. *Thrombosis research*, 134, 851-5.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

Der G-BA hat im Beratungsgespräch zu Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) rekombinante und plasmatische Blutgerinnungsfaktor IX-Präparate für die Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B als zVT festgelegt (2014-B-003) (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a). Wie in Abschnitt 3.1 beschrieben, gilt der Zusatznutzen für Albutrepenonacog alfa nach den geltenden gesetzlichen Bestimmungen durch die Zulassung zur Behandlung eines seltenen Leidens als belegt und muss nicht im Vergleich zur zVT abgeleitet werden. Gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 7 der Verfo des G-BA müssen Angaben zu den Kosten sowohl für das zbAM als auch für alle vom G-BA bestimmten zVT gemacht werden (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b). Die in Deutschland zugelassenen und auf dem Markt verfügbaren Blutgerinnungsfaktor IX-Präparate sind in Tabelle 3-10 aufgeführt und werden als zweckmäßig im Vergleich zum zbAM Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) im folgenden Abschnitt dargestellt.

Tabelle 3-10: In Deutschland verfügbare und im Vergleich zu Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) zweckmäßige Blutgerinnungsfaktor IX-Konzentrate

Plasmatische Blutgerinnungsfaktor IX-Konzentrate	Rekombinante Blutgerinnungsfaktor IX-Konzentrate
Berinin P (CSL Behring, 2015a)	BeneFIX (Nonacog alfa) (Pfizer, 2015)
Haemonine (Biotest, 2015)	Rixubis (Nonacog gamma) (Baxalta, 2015b)
Immunine (Baxalta, 2015a)	
Mononine (CSL Behring, 2015b)	
Octanine (Octapharma, 2014a)	

Die weiteren zugelassenen plasmatischen Blutgerinnungsfaktor IX-Konzentrate AlphaNine (Grifols, 2014), BETAFAC (LFB-Biomedicaments) und Nonafact werden im Folgenden nicht berücksichtigt. Nonafact ist nicht auf dem deutschen Markt verfügbar und kann somit nicht berücksichtigt werden. Dies bestätigt der G-BA im Beratungsvorgang 2014-B-003 (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a). Der Lauer-Eintrag zu BETAFAC gibt keinen Preis für das Konzentrat an und führt auf, dass es außer Vertrieb sei (LAUER-Eintrag, 15.04.2016a). AlphaNine wird nicht durch Apotheken sondern Kliniken vertrieben, daher ist der Preis auch nicht in der Lauer-Taxe gelistet (LAUER-Eintrag, 15.04.2016b). Die Angaben im vorliegenden Dossier beziehen sich ausschließlich auf die verfügbaren Preise der Lauer-Taxe (LAUER-Taxe Online, 2016), daher kann AlphaNine hier im Folgenden nicht berücksichtigt werden. Zum Zeitpunkt des G-BA Beratungsgesprächs war das rekombinante

Blutgerinnungsfaktor IX-Präparat Rixubis (Nonacog gamma) noch nicht zugelassen, daher wird es ergänzend zu dem vom G-BA benannten BeneFIX (Nonacog alfa) dargestellt. Multifaktor-Präparate werden nicht als zVT erachtet und daher im Folgenden nicht berücksichtigt.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^b	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Albutrepenonacog alfa (IDELVION [®])	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten <18 Jahre	Prophylaxe, kontinuierlich einmal wöchentlich	52	1
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten ≥18 Jahre	Prophylaxe, kontinuierlich einmal wöchentlich oder einmal alle 10 bis 14 Tage	26-52	1
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, alle Altersstufen	Bedarfsbehandlung	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BeneFIX	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten <18 Jahre	Prophylaxe, kontinuierlich alle 3 bis 7 Tage	52-122	1
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten ≥18 Jahre	Prophylaxe, kontinuierlich alle 3 bis 4 Tage	91-122	1
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, alle Altersstufen	Bedarfsbehandlung	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
Rixubis	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, alle Altersstufen	Prophylaxe, kontinuierlich alle 3 bis 4 Tage	91-122	1
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, alle Altersstufen	Bedarfsbehandlung	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
Berinin P	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, alle Altersstufen	Prophylaxe, kontinuierlich alle 3 bis 4 Tage	91-122	1
		Bedarfsbehandlung	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^b	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Haemonine	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten ≥ 6 Jahre ^c	Prophylaxe, kontinuierlich alle 3 bis 4 Tage	91-122	1
		Bedarfsbehandlung	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
Immunine	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten ≥ 6 Jahre ^c	Prophylaxe, kontinuierlich alle 3 bis 4 Tage	91-122	1
		Bedarfsbehandlung	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
Mononine	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, alle Altersstufen	Prophylaxe, kontinuierlich alle 3 bis 4 Tage	91-122	1
		Bedarfsbehandlung	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
Octanine	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, alle Altersstufen	Prophylaxe, kontinuierlich alle 3 bis 4 Tage	91-122	1
		Bedarfsbehandlung	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>^a Die Angaben bezüglich der Population bzw. der Patientengruppen nach Alter wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Wenn die Fachinformation diesbezüglich keine weiteren Angaben enthielt, wird davon ausgegangen, dass alle Altersstufen mit dem angegebenen Therapieintervall behandelt werden können.</p> <p>^b Sämtliche dargestellte Blutgerinnungsfaktor IX-Präparate werden zur Behandlung und Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie B eingesetzt. Die Therapieintervalle bei der Bedarfsbehandlung sind individuell unterschiedlich und hängen von der Therapiesituation ab.</p> <p>^c Laut Fachinformation ist die Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren nicht empfohlen (Baxalta, 2015a; Biotest, 2015).</p>				

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

Albutreponocog alfa (IDELVION[®]) wird zur Therapie und Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie B angewendet und ist für Patienten aller Altersgruppen indiziert. Wie in Abschnitt 3.2.4 erläutert, sind als Zielpopulation alle substitutionspflichtigen Patienten zu nennen. Dosierung und Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem Schweregrad

des FIX-Mangels, nach Ort und Ausmaß der Blutung und nach dem klinischen Zustand des Patienten (CSL Behring, 2016). In der Behandlung der substitutionspflichtigen Hämophilie B-Patienten wird zwischen einer prophylaktischen Therapie und einer Bedarfsbehandlung (On-demand-Therapie) unterschieden.

Prophylaxe

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

Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) kann im Rahmen der Prophylaxe bei Erwachsenen Hämophilie B Patienten dauerhaft zwischen sieben und 14 Tagen gegeben werden, damit ergeben sich 26-52 Behandlungen pro Patient pro Jahr. Kinder und Jugendliche werden im Rahmen der Prophylaxe dauerhaft einmal wöchentlich behandelt, damit ergeben sich 52 Behandlungen pro Patient pro Jahr. Das herkömmliche Applikationsintervall der anderen FIX-Präparate liegt laut den Angaben der entsprechenden Fachinformationen vorwiegend zwischen drei und vier Tagen (Octapharma, 2014a; Baxalta, 2015a; Baxalta, 2015b; Biotest, 2015; CSL Behring, 2015a; CSL Behring, 2015b; Pfizer, 2015). Auf ein Jahr gerechnet bedeutet dies 91-122 Behandlungen pro Patient pro Jahr. Durch die Behandlung mit Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) wird die Anzahl der notwendigen intravenösen Injektionen somit um mindestens 50% im Vergleich zu den anderen FIX-Präparaten reduziert.

Besondere Hinweise auf die Anwendung der FIX-Präparate bei Kindern und Jugendlichen wurden gegebenenfalls in die Angaben der Tabelle 3-11 aufgenommen. BeneFIX kann bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren in einem 3- bis 7-tägigem Abstand verabreicht werden (Pfizer, 2015). Haemonine und Immunine sind mangels verfügbarer klinischer Daten bei Kinder unter 6 Jahren nicht indiziert (Baxalta, 2015a; Biotest, 2015).

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten von Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) sowie der zVT wird eine prophylaktische Behandlung herangezogen. FIX-Präparate werden intravenös verabreicht und sollten langsam injiziert werden. Die Behandlungsdauer je Behandlung wird in Tabelle 3-11 mit einem Tag angegeben.

Bedarfsbehandlung

Eine Bedarfsbehandlung erfolgt anlassbezogen bei auftretenden Blutungen oder im Zuge von chirurgischen Eingriffen. Das individuell benötigte Behandlungsschema mit FIX ist dabei von folgenden Faktoren abhängig:

- FIX-Plasmaaktivität des Patienten/Schweregrad der Erkrankung
- Alter des Patienten
- Ausmaß, Schwere und Lokalisation der Blutung oder
- Art und Ausmaß des chirurgischen Eingriffs (entsprechende Empfehlungen finden sich in der Fachinformation von Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) sowie in Tabelle 3-12)

Die zu verabreichende Menge und die Häufigkeit der Verabreichung sollten sich immer nach der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall richten (CSL Behring, 2016). Eine Übersicht der Empfehlungen für die Dosierung von Blutungsereignissen und chirurgischen Eingriffen für die Bedarfsbehandlung mit Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) ist in Tabelle 3-12 dargestellt.

Die Anzahl der Behandlungen und die Behandlungsdauer sind anlassbezogen und patientenindividuell. Das Auftreten von spontanen Blutungsereignissen unterliegt keiner berechenbaren Regelmäßigkeit und ist nicht vorherzusehen. Bei langwirksamen Konzentraten scheint das Auftreten von spontanen Blutungen verringert zu sein. Das erklärt sich dadurch, dass eine verlängerte Halbwertszeit auch in der Bedarfsbehandlung bei der Behandlung vorheriger Blutungen länger protektiv-hohe Blutgerinnungsfaktor IX-Aktivitäten gewährleistet und so von einem etwas verbesserten Schutz vor Blutungen auszugehen ist. Des Weiteren ist die Verteilung der Schweregrade der Blutungen unzureichend bekannt, weshalb die Abschätzung für die Bedarfsbehandlung bei Hämophilie B mit einer Unschärfe belegt ist. Der Verbrauch und die Kosten für eine Bedarfsbehandlung werden im vorliegenden Abschnitt gemäß dem Vorgehen bei den Nutzenbewertungen zu Turoctocog alfa und Simoctocog alfa in der Indikation Hämophilie A (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014c; IQWiG, 2014; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015; IQWiG, 2015) als „Patientenindividuell unterschiedlich“ angegeben und nicht genauer berechnet. Dennoch ist CSL Behring bemüht eine exemplarische Darstellung der Kosten in der Bedarfsbehandlung anhand der vorliegenden Evidenz aufzuzeigen. Die Berechnung hierfür wird in Abschnitt 3.3.5 detailliert aufgeführt.

Tabelle 3-12: Empfehlungen für die Dosierung von Blutungsereignissen und chirurgischen Eingriffen gemäß Fachinformation von Albutrepenonacog alfa (IDELVION®) (CSL Behring, 2016)

Schweregrad der Blutung/Art des chirurgischen Eingriffs	Benötigter FIX-Spiegel (in % oder I.E./dl)	Häufigkeit der Dosierung (Stunden)/Dauer der Behandlung (Tage)
Blutungsereignis		
Geringfügige oder moderate Hämarthrosen, Muskelblutungen (ausgenommen Iliopsoas) oder Blutungen in der Mundhöhle	30-60	Eine Einzeldosis sollte für die Mehrheit der Blutungen ausreichend sein. Erhaltungsdosis nach 48 bis 72 Stunden wenn es noch weitere Hinweise auf Blutungen gibt.
Lebensbedrohliche Blutungen, tiefe Muskelblutungen eingeschlossen Iliopsoas	60-100	Wiederholung der Infusion alle 48 bis 72 Stunden in der ersten Woche, danach eine wöchentliche Erhaltungsdosis bis ein Stillstand der Blutung und eine Heilung erreicht ist.
Chirurgische Eingriffe		
Kleinere Eingriffe (z. B. unkomplizierte Zahnextraktion)	50-80 (Anfangsspiegel)	Eine Einzeldosis kann für die Mehrheit der kleineren Eingriffe ausreichend sein. Wenn nötig, kann eine Erhaltungsdosis nach 48 bis 72 Stunden verabreicht werden bis ein Stillstand der Blutung und eine Heilung erreicht ist.
Größere Eingriffe	60-100 (Anfangsspiegel)	Wiederholung der Infusion alle 48 bis 72 Stunden in der ersten Woche, danach eine Erhaltungsdosis ein- bis zweimal die Woche bis ein Stillstand der Blutung und eine Heilung erreicht ist.
Abkürzungen: FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; I.E.: Internationale Einheit		

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^b	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Albutrepenonacog alfa (IDELVION [®])	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten <18 Jahre	Prophylaxe, kontinuierlich einmal wöchentlich	52
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten ≥18 Jahre	Prophylaxe, kontinuierlich einmal wöchentlich oder einmal alle 10 bis 14 Tage	26-52
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, alle Altersstufen	Bedarfsbehandlung	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
BeneFIX	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten <18 Jahre	Prophylaxe, kontinuierlich alle 3 bis 7 Tage	52-122
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten ≥18 Jahre	Prophylaxe, kontinuierlich alle 3 bis 4 Tage	91-122
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, alle Altersstufen	Bedarfsbehandlung	Patientenindividuell unterschiedlich
Rixubis	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, alle Altersstufen	Prophylaxe, kontinuierlich alle 3 bis 4 Tage	91-122
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, alle Altersstufen	Bedarfsbehandlung	Patientenindividuell unterschiedlich
Berinin P	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, alle Altersstufen	Prophylaxe, kontinuierlich alle 3 bis 4 Tage	91-122
		Bedarfsbehandlung	Patientenindividuell unterschiedlich
Haemonine	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B,	Prophylaxe, kontinuierlich alle 3 bis 4 Tage	91-122

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^b	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
	Patienten ≥ 6 Jahre ^c	Bedarfsbehandlung	Patientenindividuell unterschiedlich
Immune	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten ≥ 6 Jahre ^c	Prophylaxe, kontinuierlich alle 3 bis 4 Tage	91-122
		Bedarfsbehandlung	Patientenindividuell unterschiedlich
Mononine	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, alle Altersstufen	Prophylaxe, kontinuierlich alle 3 bis 4 Tage	91-122
		Bedarfsbehandlung	Patientenindividuell unterschiedlich
Octanine	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, alle Altersstufen	Prophylaxe, kontinuierlich alle 3 bis 4 Tage	91-122
		Bedarfsbehandlung	Patientenindividuell unterschiedlich
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>^a Die Angaben bezüglich der Population bzw. der Patientengruppen nach Alter wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Wenn die Fachinformation diesbezüglich keine weiteren Angaben enthielt, wird davon ausgegangen, dass alle Altersstufen mit dem angegebenen Therapieintervall behandelt werden können.</p> <p>^b Sämtliche dargestellte Blutgerinnungsfaktor IX-Präparate werden zur Behandlung und Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie B eingesetzt. Die Therapieintervalle bei der Bedarfsbehandlung sind individuell unterschiedlich und hängen von der Therapiesituation ab.</p> <p>^c Laut Fachinformation ist die Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren nicht empfohlen (Baxalta, 2015a; Biotest, 2015).</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ^c	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Albutrepenonacog alfa (IDELVION [®]) ^d	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten <6 Jahre Prophylaxe	Behandlungsmodus einmal wöchentlich: 52 Tage	Behandlungsmodus einmal wöchentlich: 750 I.E.	Behandlungsmodus einmal wöchentlich: 39.000 I.E.
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 6- <12 Jahre Prophylaxe	Behandlungsmodus einmal wöchentlich: 52 Tage	Behandlungsmodus einmal wöchentlich: 1.250-1.750 I.E.	Behandlungsmodus einmal wöchentlich: 65.000-91.000 I.E.
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 12- <18 Jahre Prophylaxe	Behandlungsmodus einmal wöchentlich: 52 Tage	Behandlungsmodus einmal wöchentlich: 2.250-3.250 I.E.	Behandlungsmodus einmal wöchentlich: 117.000-169.000 I.E.
			Behandlungsmodus alle 10 bis 14 Tage: 26-37 Tage	Behandlungsmodus alle 10 bis 14 Tage: 4.750 I.E.
Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten ≥18 Jahre Prophylaxe	Behandlungsmodus einmal wöchentlich: 52 Tage	Behandlungsmodus einmal wöchentlich: 3.000-4.250 I.E.	Behandlungsmodus einmal wöchentlich: 156.000-221.000 I.E.	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ^c	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		Behandlungsmodus alle 10 bis 14 Tage: 26-37 Tage	Behandlungsmodus alle 10 bis 14 Tage: 6.500 I.E.	Behandlungsmodus alle 10 bis 14 Tage: 169.000-240.500 I.E.
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, alle Altersstufen Bedarfsbehandlung	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BeneFIX	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten <6 Jahre Prophylaxe	52-122	1.000 I.E.	52.000-122.000 I.E.
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 6- <12 Jahre Prophylaxe	52-122	2.250 I.E.	117.000-274.500 I.E.
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 12- <18 Jahre Prophylaxe	52-122	4.000 I.E.	208.000-488.000 I.E.
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten ≥18 Jahre Prophylaxe	91-122	3.500 I.E.	318.500-427.000 I.E.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ^c	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, alle Altersstufen Bedarfsbehandlung	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Rixubis	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten <6 Jahre Prophylaxe	91-122	750-1.250 I.E.	68.250-152.500 I.E.
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 6- <12 Jahre Prophylaxe	91-122	1.500-2.750 I.E.	136.500-335.500 I.E.
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 12- <18 Jahre Prophylaxe	91-122	2.500-3.750 I.E.	227.500-457.500 I.E.
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten ≥18 Jahre Prophylaxe	91-122	3.500-5.250 I.E.	318.500-640.500 I.E.
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, alle Altersstufen Bedarfsbehandlung	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ^c	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Berinin P	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten <6 Jahre Prophylaxe	91-122	600 I.E.	54.600-73.200 I.E.
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 6- <12 Jahre Prophylaxe	91-122	650-1.300 I.E.	109.200-219.600 I.E.
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 12- <18 Jahre Prophylaxe	91-122	1.800-3.000 I.E.	163.800-366.000 I.E.
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten ≥18 Jahre Prophylaxe	91-122	1.800-3.600 I.E.	163.800-439.200 I.E.
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, alle Altersstufen Bedarfsbehandlung	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Haemonine	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 6- <12 Jahre Prophylaxe	91-122	1.000 I.E.	91.000-122.000 I.E.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ^c	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 12- <18 Jahre Prophylaxe	91-122	1.500-2.000 I.E.	136.500-244.000 I.E.
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten ≥18 Jahre Prophylaxe	91-122	2.000-3.000 I.E.	182.000-366.000 I.E.
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, alle Altersstufen Bedarfsbehandlung	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Immune	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 6- <12 Jahre Prophylaxe	91-122	650-1.300 I.E.	109.200-219.600 I.E.
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 12- <18 Jahre Prophylaxe	91-122	1.200-1.800 I.E.	109.200-219.600 I.E.
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten ≥18 Jahre Prophylaxe	91-122	1.800-3.600 I.E.	163.800-439.200 I.E.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ^c	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, alle Altersstufen Bedarfsbehandlung	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Mononine	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten <6 Jahre Prophylaxe	91-122	500-1.000 I.E.	45.500-122.000 I.E.
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 6- <12 Jahre Prophylaxe	91-122	1.000-1.500 I.E.	91.000-183.000 I.E.
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 12- <18 Jahren Prophylaxe	91-122	1.500-2.500 I.E.	136.500-305.000 I.E.
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten ≥18 Jahre Prophylaxe	91-122	2.000-3.500 I.E.	182.000-427.000 I.E.
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, alle Altersstufen Bedarfsbehandlung	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ^c	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Octanine	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten <6 Jahre Prophylaxe	91-122	1.000 I.E.	91.000-122.000 I.E.
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 6- <12 Jahre Prophylaxe	91-122	1.000-1.500 I.E.	91.000-183.000 I.E.
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 12- <18 Jahre Prophylaxe	91-122	1.500-2.500 I.E.	136.500-305.000 I.E.
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten ≥18 Jahre Prophylaxe	91-122	2.000-3.500 I.E.	182.000-427.000 I.E.
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, alle Altersstufen Bedarfsbehandlung	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)^b	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)^c	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<p>^a Die Angaben bezüglich der Population bzw. der Patientengruppen nach Alter wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Wenn die Fachinformation diesbezüglich keine weiteren Angaben enthielt, wird davon ausgegangen, dass alle Altersstufen mit dem angegebenen Therapieintervall behandelt werden können.</p> <p>^b Sämtliche dargestellte Blutgerinnungsfaktor IX-Präparate werden zur Behandlung und Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie B eingesetzt. Die Therapieintervalle bei der Bedarfsbehandlung sind individuell unterschiedlich und hängen von der Therapiesituation ab. Laut Fachinformation ist die Anwendung von Haemonine und Immunine bei Kindern unter 6 Jahren nicht empfohlen (Baxalta, 2015a; Biotest, 2015).</p> <p>^c Der Verbrauch pro Gabe wird unter Berücksichtigung der jeweils notwendigen Packungsgröße dargestellt, ein möglicher Verwurf wird dahingehend berücksichtigt. Eine Übersicht über die zu Grunde gelegten Packungsgrößen sind ab Tabelle 3-15 bis Tabelle 3-22 für jedes Präparat dargestellt.</p> <p>^d Der Verbrauch pro Gabe von Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) richtet sich nach dem Behandlungsmodus. Bei der Prophylaxe einmal pro Woche wird eine Dosierung von 35 bis 50 I.E./kg Körpergewicht empfohlen und bei der Gabe alle 10 bis 14 Tage wird eine Dosierung von 75 I.E./kg Körpergewicht empfohlen (CSL Behring, 2016). Für die Berechnung des Verbrauches wird im vorliegenden Dossier ein durchschnittliches Körpergewicht für die relevanten Altersgruppen entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik des Mikrozensus 2013 zugrunde gelegt (Gesundheitsberichterstattung (GBE) des Bundes, 2015).</p> <p>Abkürzungen: DDD: Defined Daily Dosis; I.E.: Internationale Einheit</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Menge eines verabreichten Blutgerinnungsfaktors IX wird in I.E. angegeben, die dem gegenwärtigen Standard der World Health Organization (WHO) für FIX-Konzentrate entsprechen. Die FIX-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (in Bezug zu normalem Humanplasma) oder in Internationalen Einheiten (in Bezug zu einem internationalen Standard für FIX im Plasma) angegeben. Eine I.E. FIX-Aktivität entspricht dem FIX Gehalt von 1 ml normalem humanem Plasma (CSL Behring, 2016).

Die Dosierung von FIX-Präparaten erfolgt bezogen auf das Körpergewicht des jeweiligen Patienten in Kilogramm (KG). Für die Berechnung des Verbrauches wird im vorliegenden Dossier ein durchschnittliches Körpergewicht für die relevanten Altersgruppen entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik des Mikrozensus 2013 zugrunde gelegt (Gesundheitsberichterstattung (GBE) des Bundes, 2015). Für männliche Erwachsene ≥ 18 Jahren wird ein Körpergewicht von 84,3 kg angenommen, für die im Folgenden genannten männlichen Altersgruppen wird jeweils der Mittelwert herangezogen:

- Patienten <6 Jahre: 15 kg
- Patienten 6 bis <12 Jahre: 32,5 kg

- Patienten 12 bis <18 Jahre: 61,7 kg

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

Exakter Verbrauch pro Gabe (I.E.) = Dosierung (I.E./kg KG) x kg KG

Für die Berechnung des Verbrauches pro Gabe pro Patient wurden die Angaben der jeweiligen Fachinformationen des zbAM und der zVT zu Grunde gelegt. Dabei wurden entsprechende Empfehlungen bezüglich der Dosierung nach Altersgruppe berücksichtigt. Die prophylaktische Behandlung bei Hämophilie B wird besonders bei Patienten mit schwerer Ausprägung der Erkrankung empfohlen. Demgemäß sind die Angaben zu Dosierung und Behandlungsmodus in den Fachinformationen der FIX-Konzentrate auch für diese Patientengruppe ausgelegt. Der Verbrauch an FIX-Konzentrate bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Hämophilie B richtet sich nach dem jeweiligen Bedarf und ist patientenindividuell unterschiedlich. Daher kann der Verbrauch nicht angemessen bestimmt werden. Dennoch ist CSL Behring bemüht eine exemplarische Darstellung der Kosten in der Bedarfsbehandlung anhand der vorliegenden Evidenz aufzuzeigen. Die Berechnung hierfür wird in Abschnitt 3.3.5 detailliert aufgeführt.

Die Haltbarkeit der einmal rekonstituierten FIX-Konzentrate ist auf wenige Stunden begrenzt. Im Falle von Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) sollte das gelöste Produkt nicht später als vier Stunden nach der Rekonstitution verbraucht werden (CSL Behring, 2016). Die Differenz zwischen dem tatsächlichen (exaktem) Verbrauch und dem Inhalt einer Flasche (Packung) wird als Verwurf definiert. Für die Berechnung des Verbrauches pro Gabe in Tabelle 3-14 wird der Verbrauch mit Verwurf anhand der verfügbaren Packungsgrößen für die jeweilig notwendige Dosierung pro Injektion dargestellt. Dabei beruht die Angabe darauf, möglichst wenig Verwurf in Bezug auf die Menge zu haben und dadurch die kostengünstigste Art der Berechnung zu Grunde zu legen.

In den nachfolgenden Tabellen sind die Verbrauchsberechnungen des zbAM Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) sowie für jedes einzelne Präparat der zVT dargestellt.

Tabelle 3-15: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für Albutrepenonacog alfa (IDELVION®)

Altersgruppe (durchschnittliches KG)	Dosierung/ Verbrauch laut Fachinformation (I.E./kg KG)	Exakter Verbrauch pro Gabe (I.E.)	Verfügbare Packungsgrößen (I.E.)				Verbrauch pro Gabe mit Verwurf (I.E.)
			250	500	1.000	2.000	
Patienten <6 Jahre (15 kg)	35,00	525,00	1	1			750
	50,00	750,00	1	1			750
Patienten 6 bis <12 Jahre (32,5 kg)	35,00	1.137,50	1		1		1.250
	50,00	1.625,00	1	1	1		1.750
Patienten 12 bis <18 Jahre (61,7 kg)	35,00	2.159,50	1			1	2.250
	50,00	3.085,00	1		1	1	3.250
	75,00	4.627,50	1	1		2	4.750
Patienten ≥18 Jahre (84,3 kg)	35,00	2.950,50			1	1	3.000
	50,00	4.215,00	1			2	4.250
	75,00	6.322,50		1		3	6.500

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

Tabelle 3-16: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für BeneFIX

Altersgruppe (durchschnittliches KG)	Dosierung/ Verbrauch laut Fachinformation (I.E./kg KG)	Exakter Verbrauch pro Gabe (I.E.)	Verfügbare Packungsgrößen (I.E.)					Verbrauch pro Gabe mit Verwurf (I.E.)
			250	500	1.000	2.000	3.000	
Patienten <6 Jahre (15 kg)	63,70	955,50			1			1.000
Patienten 6 bis <12 Jahre (32,5 kg)	63,70	2.070,25	1			1		2.250
Patienten 12 bis <18 Jahre (61,7 kg)	63,70	3.930,29			1		1	4.000
Patienten ≥18 Jahre (84,3 kg)	40,00	3.372,00	1				1	3.500

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

Tabelle 3-17: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für Rixubis

Altersgruppe (durchschnittliches KG)	Dosierung/ Verbrauch laut Fachinformation Unter/Obergrenze (I.E./kg KG)	Exakter Verbrauch pro Gabe (I.E.)	Verfügbare Packungsgrößen (I.E.)					Verbrauch pro Gabe mit Verwurf (I.E.)
			250	500	1.000	2.000	3.000	
Patienten <6 Jahre (15 kg)	40,00	600,00	1	1				750
	80,00	1.200,00	1		1			1.250
Patienten 6 bis <12 Jahre (32,5 kg)	40,00	1.300,00		1	1			1.500
	80,00	2.600,00	1	1		1		2.750
Patienten 12 bis <18 Jahre (61,7 kg)	40,00	2.468,00		1		1		2.500
	60,00	3.702,00	1	1			1	3.750
Patienten ≥18 Jahre (84,3 kg)	40,00	3.372,00		1			1	3.500
	60,00	5.058,00	1			1	1	5.250

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

Tabelle 3-18: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für Berinin P

Altersgruppe (durchschnittliches KG)	Dosierung/ Verbrauch laut Fachinformation Unter/Obergrenze (I.E./kg KG)	Exakter Verbrauch pro Gabe (I.E.)	Verfügbare Packungsgrößen (I.E.)		Verbrauch pro Gabe mit Verwurf (I.E.)
			600	1.200	
Patienten <6 Jahre (15 kg)	20,00	300,00	1		600
	40,00	600,00	1		600
Patienten 6 bis <12 Jahre (32,5 kg)	20,00	650,00		1	1.200
	40,00	1.300,00	1	1	1.800
Patienten 12 bis <18 Jahre (61,7 kg)	20,00	1.234,00	1	1	1.800
	40,00	2.468,00	1	2	3.000
Patienten ≥18 Jahre (84,3 kg)	20,00	1.686,00	1	1	1.800
	40,00	3.372,00		3	3.600

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

Tabelle 3-19: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für Haemonine

Altersgruppe (durchschnittliches KG)	Dosierung/ Verbrauch laut Fachinformation Unter/Obergrenze (I.E./kg KG)	Exakter Verbrauch pro Gabe (I.E.)	Verfügbare Packungsgrößen (I.E.)		Verbrauch pro Gabe mit Verwurf (I.E.)
			500	1.000	
Patienten 6 bis <12 Jahre (32,5 kg)	20,00	650,00		1	1.000
	30,00	975,00		1	1.000
Patienten 12 bis <18 Jahre (61,7 kg)	20,00	1.234,00	1	1	1.500
	30,00	1.851,00		2	2.000
Patienten \geq 18 Jahre (84,3 kg)	20,00	1.686,00		2	2.000
	30,00	2.529,00		3	3.000

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

Tabelle 3-20: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für Immuline

Altersgruppe (durchschnittliches KG)	Dosierung Verbrauch laut Fachinformation Unter/Obergrenze (I.E./kg KG)	Exakter Verbrauch pro Gabe (I.E.)	Verfügbare Packungsgrößen (I.E.)		Verbrauch pro Gabe mit Verwurf (I.E.)
			600	1.200	
Patienten 6 bis <12 Jahre (32,5 kg)	20,00	650,00		1	1.200
	40,00	1.300,00	1	1	1.800
Patienten 12 bis <18 Jahre (61,7 kg)	20,00	1.234,00	1	1	1.800
	40,00	2.468,00	1	2	3.000
Patienten \geq 18 Jahre (84,3 kg)	20,00	1.686,00	1	1	1.800
	40,00	3.372,00		3	3.600

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

Tabelle 3-21: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für Mononine

Altersgruppe (durchschnittliches KG)	Dosierung/ Verbrauch laut Fachinformation Unter/Obergrenze (I.E./kg KG)	Exakter Verbrauch pro Gabe (I.E.)	Verfügbare Packungsgrößen (I.E.)		Verbrauch pro Gabe mit Verwurf (I.E.)
			500	1.000	
Patienten <6 Jahre (15 kg)	20,00	300,00	1		500
	40,00	600,00		1	1.000
Patienten 6 bis <12 Jahre (32,5 kg)	20,00	650,00		1	1.000
	40,00	1.300,00	1	1	1.500
Patienten 12 bis <18 Jahre (61,7 kg)	20,00	1.234,00	1	1	1.500
	40,00	2.468,00	1	2	2.500
Patienten ≥18 Jahre (84,3 kg)	20,00	1.686,00		2	2.000
	40,00	3.372,00	1	3	3.500

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

Tabelle 3-22: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für Octanine

Altersgruppe (durchschnittliches KG)	Dosierung/ Verbrauch laut Fachinformation Unter/Obergrenze (I.E./kg KG)	Exakter Verbrauch pro Gabe (I.E.)	Verfügbare Packungsgrößen (I.E.)		Verbrauch pro Gabe mit Verwurf (I.E.)
			500	1.000	
Patienten <6 Jahre (15 kg)	35,00	525,00		1	1.000
	40,00	600,00		1	1.000
Patienten 6 bis <12 Jahre (32,5 kg)	20,00	650,00		1	1.000
	40,00	1.300,00	1	1	1.500
Patienten 12 bis <18 Jahre (61,7 kg)	20,00	1.234,00	1	1	1.500
	40,00	2.468,00	1	2	2.500
Patienten ≥18 Jahre (84,3 kg)	20,00	1.686,00		2	2.000
	40,00	3.372,00	1	3	3.500

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

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zbAM Albutrepenonacog alfa (IDELVION®) und den zVT ist in Tabelle 3-14 dargestellt. Im Vergleich mit den zVT errechnet sich für Albutrepenonacog alfa (IDELVION®) ein deutlich geringerer FIX-Verbrauch. Dies gilt sowohl für den wöchentlichen, aber vor allem für den 10 bis 14-tägigen Behandlungsmodus.

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

Geben Sie in Tabelle 3-23 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) ^a	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^b
Zu bewertendes Arzneimittel		
Albutrepenonacog alfa (IDELVION [®])	880,20 € (250 I.E. Pulver u. Lsg.-m. z. Herst. einer Inj.-lsg.)	878,43 € (3,51 €pro I.E.)
	1.742,65 € (500 I.E. Pulver u. Lsg.-m. z. Herst. einer Inj.-lsg.)	1.740,88 € (3,48 €pro I.E.)
	3.427,99 € (1.000 I.E. Pulver u. Lsg.-m. z. Herst. einer Inj.-lsg.)	3.426,22 € (3,43 €pro I.E.)
	6.798,67 € (2.000 I.E. Pulver u. Lsg.-m. z. Herst. einer Inj.-lsg.)	6.796,90 € (3,40 €pro I.E.)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
BeneFIX	318,70 € (250 I.E. Trockensubstanz m. Lsg.-m.)	316,93 € (1,31 €pro I.E.)
	627,27 € (500 I.E. Trockensubstanz m. Lsg.-m.)	625,50 € (1,29 €pro I.E.)
	1.244,41 € (1.000 I.E. Trockensubstanz m. Lsg.-m.)	1.242,64 € (1,28 €pro I.E.)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)^a	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro^b
	2.478,69 € (2.000 I.E. Trockensubstanz m. Lsg.-m.)	2.476,92 € (1,26 €pro I.E.)
	3.712,97 € (3.000 I.E. Trockensubstanz m. Lsg.-m.)	3.711,20 € (1,27 €pro I.E.)
Rixubis	314,42 € (250 I.E. Pulver u. 5 ml Lsg.-m. z. Herst. einer Inj.-lsg.)	312,65 € (1,25 €pro I.E.)
	617,85 € (500 I.E. Pulver u. 5 ml Lsg.-m. z. Herst. einer Inj.-lsg.)	616,08 € (1,23 €pro I.E.)
	1.224,72 € (1.000 I.E. Pulver u. 5 ml Lsg.-m. z. Herst. einer Inj.-lsg.)	1.222,95 € (1,22 €pro I.E.)
	2.410,66 € (2.000 I.E. Pulver u. 5 ml Lsg.-m. z. Herst. einer Inj.-lsg.)	2.408,89 € (1,20 €pro I.E.)
	3.587,33 € (3.000 I.E. Pulver u. 5 ml Lsg.-m. z. Herst. einer Inj.-lsg.)	3.585,56 € (1,20 €pro I.E.)
Berinin P	670,95 € (600 I.E. Pulver. z. Herst. einer Inj./Inf.-Lsg.)	669,18 € (1,08 €pro I.E.)
	1.330,92 € (1.200 I.E. Pulver z. Herst. einer Inj./Inf.-Lsg.)	1.329,15 € (1,07 €pro I.E.)
Haemonine	516,71 € (500 I.E. Trockensubstanz m. Lsg.-m.)	514,94 € (1,03 €pro I.E.)
	1.022,43 € (1.000 I.E. Trockensubstanz m. Lsg.-m.)	1.020,66 € (1,02 €pro I.E.)
Immunine	594,79 € (600 I.E. Trockensubstanz m. Lsg.-m.)	593,02 € (0,96 €pro I.E.)
	1.179,44 € (1.200 I.E. Trockensubstanz m. Lsg.-m.)	1.177,67 € (0,96 €pro I.E.)
Mononine	560,96 € (500 I.E. Trockensubstanz m. Lsg.-m.)	559,19 € (1,12 €pro I.E.)
	1.110,93 (1.000 I.E. Trockensubstanz m. Lsg.-m.)	1.109,16 (1,11 €pro I.E.)
Octanine	541,99 (500 I.E. Trockensubstanz m. Lsg.-m.)	540,22 € (1,08 €pro I.E.)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)^a	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro^b
	1.073,00 (1.000 I.E. Trockensubstanz m. Lsg.-m.)	1.071,23 € (1,07 €pro I.E.)
<p>^a Die Kosten pro Packung wurden auf Grundlage der angegebenen Preise in der Lauer-Taxe (Stand: April 2016) berechnet, die Werte wurden auf zwei Nachkommastellen gerundet.</p> <p>^b Der Apothekenrabatt gemäß § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77 € wurde als gesetzlich vorgeschriebener Rabatt abgezogen (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2015).</p> <p>Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Herst.: Herstellung; I.E.: Internationale Einheit; Inf.-Lsg.: Infusionslösung; Inj.-lsg.: Injektionslösung; Lsg.-m.: Lösungsmittel; m.: mit; u: und; z.: zur</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.

FIX-Präparate werden in der Regel nicht über öffentliche Apotheken, sondern direkt von Krankenhäusern und Hämophiliezentren vertrieben. Daher sind nicht alle für eine regelhafte Kostenberechnung im Rahmen der frühen Nutzenbewertung relevanten Informationen in der Lauer-Taxe der Präparate gelistet. Die Kosten werden daher näherungsweise und in Orientierung an die Nutzenbewertungen von Turoctocog alfa und Simoctocog alfa in der Indikation Hämophilie A berechnet (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014c; IQWiG, 2014; Novo Nordisk, 2014; Octapharma, 2014b; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015; IQWiG, 2015).

Gemäß § 1 Absatz 3 Nummer 3 und 6 der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) können FIX-Präparate von den Preisspannen und Preisen der Apotheken ausgenommen werden, wenn sie über öffentliche Apotheken hinaus direkt an Krankenhäuser und Hämophiliezentren vertrieben werden.

Die Preise für die Grundlage der Kostenberechnung in Tabelle 3-23 der FIX-Präparate wurden den jeweiligen Lauer-Taxe Einträgen (Stand: April 2016) entnommen. Auf Basis des Apothekeneinkaufspreises (AEP) und des § 3 der AMPreisV in Verbindung mit § 78 Absatz 3 Satz 1 des Arzneimittelgesetzes wird der Apothekenabgabepreis (Apothekenverkaufspreis, AVP) wie folgt berechnet (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2014a; Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2014b):

$$\text{AVP} = (\text{AEP} + \text{Apothekenzuschlag (3\% des AEP} + 8,35 \text{ €} + 0,16 \text{ €)}) + 19\% \text{ Umsatzsteuer}$$

Der Apothekenrabatt gemäß § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77 € wurde bei der Berechnung der Kosten in Tabelle 3-23 berücksichtigt und vom AVP subtrahiert (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2015). Dem Herstellerrabatt gemäß § 130a Absatz 1 Satz 6 SGB V konnte nicht Rechnung getragen werden, da dieser nur für Fertigarzneimittel, deren Apothekenabgabepreis aufgrund der Preisvorschriften nach dem

Arzneimittelgesetz bestimmt worden ist, erhoben wird. Blutgerinnungsfaktorkonzentrate sind von dieser Regelung ausgenommen.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung ^a	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Albutrepenonacog alfa (IDELVION [®])	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B	Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems - Faktor IX (Gebührenordnungsposition 32218)	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
		Hemmkörperbestimmung (Bethesda-Assay) (Gebührenordnungsposition 32227)	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BeneFIX	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B	Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems - Faktor IX (Gebührenordnungsposition 32218)	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
		Hemmkörperbestimmung (Bethesda-Assay) (Gebührenordnungsposition 32227)	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Rixubis	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B	Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems - Faktor IX (Gebührenordnungsposition 32218)	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
		Hemmkörperbestimmung (Bethesda-Assay) (Gebührenordnungsposition 32227)	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Berinin P	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B	Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems - Faktor IX (Gebührenordnungsposition 32218)	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung ^a	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Hemmkörperbestimmung (Bethesda-Assay) (Gebührenordnungsposition 32227)	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
Haemonine	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B	Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems - Faktor IX (Gebührenordnungsposition 32218)	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
		Hemmkörperbestimmung (Bethesda-Assay) (Gebührenordnungsposition 32227)	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
Immunine	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B	Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems - Faktor IX (Gebührenordnungsposition 32218)	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
		Hemmkörperbestimmung (Bethesda-Assay) (Gebührenordnungsposition 32227)	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
Mononine	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B	Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems - Faktor IX (Gebührenordnungsposition 32218)	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
		Hemmkörperbestimmung (Bethesda-Assay) (Gebührenordnungsposition 32227)	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
Octanine	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B	Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems - Faktor IX (Gebührenordnungsposition 32218)	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
		Hemmkörperbestimmung (Bethesda-Assay) (Gebührenordnungsposition 32227)	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung ^a	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
^a Angaben aus dem Katalog des einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) der kassenärztlichen Bundesvereinigung (Stand: Quartal 4/2015) (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2015). Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Behandlung von Hämophilie B-Patienten sollte nur unter Aufsicht eines Hämophilie erfahrenen Arztes bzw. durch geschultes Fachpersonal erfolgen (Srivastava et al., 2013).

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

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

Entsprechende Hinweise zur Überwachung der FIX-Plasmaspiegel sowie die Bestimmung von Hemmkörpern finden sich in den Fachinformationen von Albutrepenonacog alfa und allen zVT (Octapharma, 2014a; Baxalta, 2015a; Baxalta, 2015b; Biotest, 2015; CSL Behring, 2015a; CSL Behring, 2015b; Pfizer, 2015; CSL Behring, 2016). Dabei werden keine genaueren Angaben bezüglich der empfohlenen Häufigkeit gemacht. Diese ist individuell von der Behandlungssituation der Patienten (Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung) sowie anderer Faktoren wie Schwere der Erkrankung und Therapieverlauf abhängig.

Es bestehen laut den Angaben der Fachinformationen keine regelhaften Unterschiede in der Inanspruchnahme zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen zwischen Albutrepenonacog alfa und den zVT. Daher werden die in Tabelle 3-25 aufgeführten Leistungen nicht in die Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3.5 einbezogen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-24 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems - Faktor IX (Gebührenordnungsposition 32218)	24,10 €
Hemmkörperbestimmung (Bethesda-Assay) (Gebührenordnungsposition 32227)	20,70 €
Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben der in Tabelle 3-25 aufgeführten zusätzlichen GKV-Leistungen sind dem Katalog des einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) der kassenärztlichen Bundesvereinigung (Stand: Quartal 4/2015) entnommen (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2015).

Geben Sie in Tabelle 3-26 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-24 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-25 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-7 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-9 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung ^a	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Albutrepenonacog alfa (IDELVION [®])	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B	Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems - Faktor IX (Gebührenordnungsposition 32218)	0 €	0 €
		Hemmkörperbestimmung (Bethesda-Assay) (Gebührenordnungsposition 32227)	0 €	0 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BeneFIX	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B	Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems - Faktor IX (Gebührenordnungsposition 32218)	0 €	0 €
		Hemmkörperbestimmung (Bethesda-Assay) (Gebührenordnungsposition 32227)	0 €	0 €
Rixubis	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B	Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems - Faktor IX (Gebührenordnungsposition 32218)	0 €	0 €
		Hemmkörperbestimmung (Bethesda-Assay) (Gebührenordnungsposition 32227)	0 €	0 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung ^a	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Berinin P	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B	Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems - Faktor IX (Gebührenordnungsposition 32218)	0 €	0 €
		Hemmkörperbestimmung (Bethesda-Assay) (Gebührenordnungsposition 32227)	0 €	0 €
Haemonine	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B	Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems - Faktor IX (Gebührenordnungsposition 32218)	0 €	0 €
		Hemmkörperbestimmung (Bethesda-Assay) (Gebührenordnungsposition 32227)	0 €	0 €
Immunine	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B	Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems - Faktor IX (Gebührenordnungsposition 32218)	0 €	0 €
		Hemmkörperbestimmung (Bethesda-Assay) (Gebührenordnungsposition 32227)	0 €	0 €
Mononine	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B	Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems - Faktor IX (Gebührenordnungsposition 32218)	0 €	0 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung ^a	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Hemmkörperbestimmung (Bethesda-Assay) (Gebührenordnungsposition 32227)	0 €	0 €
Octanine	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B	Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems - Faktor IX (Gebührenordnungsposition 32218)	0 €	0 €
		Hemmkörperbestimmung (Bethesda-Assay) (Gebührenordnungsposition 32227)	0 €	0 €
^a Angaben aus dem Katalog des einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) der kassenärztlichen Bundesvereinigung (Stand: Quartal 4/2015) (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2015). Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-27 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.2.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-9) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Albutrepenonacog alfa (IDELVION [®])	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten <6 Jahre Prophylaxe	136.204,12 €	3.677.511,24 € 8.580.859,56 €
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 6-<12 Jahre Prophylaxe	223.841,80 € 314.367,56 €	6.267.570,40 € 20.119.523,84 €
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 12-<18 Jahre Prophylaxe	399.117,16 € 599.885,07 €	12.372.631,96 € 42.591.839,97 €
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten ≥18 Jahre Prophylaxe	531.602,24 € 818.868,46 €	236.031.394,56 € 846.709.987,64 €
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, alle Altersstufen Bedarfsbehandlung	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
BeneFIX	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten <6 Jahre Prophylaxe	64.617,28 € 151.602,08 €	1.744.666,56 € 9.550.931,04 €
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 6-<12 Jahre Prophylaxe	145.280,20 € 340.849,70 €	4.067.845,60 € 21.814.380,80 €
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 12-<18 Jahre Prophylaxe	257.599,68 € 604.368,48 €	7.985.590,08 € 42.910.162,08 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten ≥ 18 Jahre Prophylaxe	394.639,70 € 529.077,40 €	175.220.026,80 € 547.066.031,60 €
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, alle Altersstufen Bedarfsbehandlung	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
Rixubis	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten <6 Jahre Prophylaxe	84.514,43 € 187.343,20 €	2.281.889,61 € 11.802.621,60 €
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 6-<12 Jahre Prophylaxe	167.351,73 € 407.189,64 €	4.685.848,44 € 26.060.136,96 €
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 12-<18 Jahre Prophylaxe	275.272,27 € 550.743,38 €	8.533.440,37 € 39.102.779,98 €
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten ≥ 18 Jahre Prophylaxe	382.349,24 € 769.466,20 €	169.763.062,56 € 795.628.050,80 €
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, alle Altersstufen Bedarfsbehandlung	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
Berinin P	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten <6 Jahre Prophylaxe	60.895,38 € 81.639,96 €	1.644.175,26 € 5.143.317,48 €
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 6-<12 Jahre Prophylaxe	120.952,65 € 243.796,26 €	3.386.674,20 € 15.602.960,64 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 12-<18 Jahre Prophylaxe	181.848,03 € 405.952,56 €	5.637.288,93 € 28.822.631,76 €
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten ≥18 Jahre Prophylaxe	181.848,03 € 486.468,90 €	80.740.525,32 € 503.008.842,60 €
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, alle Altersstufen Bedarfsbehandlung	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
Haemonine	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 6-<12 Jahre Prophylaxe	92.880,06 € 124.520,52 €	2.600.641,68 € 7.969.313,28 €
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 12-<18 Jahre Prophylaxe	139.739,60 € 249.041,04 €	4.331.927,60 € 17.681.913,84 €
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten ≥18 Jahre Prophylaxe	185.760,12 € 373.561,56 €	82.477.493,28 € 386.262.653,04 €
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, alle Altersstufen Bedarfsbehandlung	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
Immunine	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 6-<12 Jahre Prophylaxe	107.167,97 € 216.024,18 €	3.000.703,16 € 13.825.547,52 €
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 12-<18 Jahre Prophylaxe	161.132,79 € 359.699,92 €	4.995.116,49 € 25.538.694,32 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten ≥ 18 Jahre Prophylaxe	161.132,79 € 431.027,22 €	71.542.958,76 € 445.682.145,48 €
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, alle Altersstufen Bedarfsbehandlung	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
Mononine	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten < 6 Jahre Prophylaxe	50.886,29 € 135.317,52 €	1.373.929,83 € 8.525.003,76 €
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 6- < 12 Jahre Prophylaxe	100.933,56 € 203.538,70 €	2.826.139,68 € 13.026.476,80 €
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 12- < 18 Jahre Prophylaxe	151.819,85 € 338.856,22 €	4.706.415,35 € 24.058.791,62 €
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten ≥ 18 Jahre Prophylaxe	201.867,12 € 474.173,74 €	89.629.001,28 € 490.295.647,16 €
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, alle Altersstufen Bedarfsbehandlung	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
Octanine	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten < 6 Jahre Prophylaxe	97.481,93 € 130.690,06 €	2.632.012,11 € 8.233.473,78 €
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 6- < 12 Jahre Prophylaxe	97.481,93 € 196.596,90 €	2.729.494,04 € 12.582.201,60 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Euro ^a
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 12-<18 Jahre Prophylaxe	146.641,95 € 327.286,96 €	4.545.900,45 € 23.237.374,16 €
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten ≥18 Jahre Prophylaxe	194.963,86 € 457.977,02 €	86.563.953,84 € 473.548.238,68 €
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, alle Altersstufen Bedarfsbehandlung	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
<p>^a Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-9 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>Auf Grund der verschiedenen Anforderungen gemäß des Alters der Patienten wurden für die Berechnung der Jahrestherapiekosten die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation nach Altersgruppe herangezogen (Tabelle 3-8). Die Angaben der Spannen beziehen sich nicht nur auf die Spanne der Patientenzahlen sondern auch auf die jeweiligen Dosierungsintervalle und Dosierungen der einzelnen Arzneimittel innerhalb der Altersgruppen. Dabei wurde die maximal mögliche Spanne angegeben.</p> <p>Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung</p>			

Wie bereits erläutert, sind die Anzahl der Behandlungen und die Behandlungsdauer während einer Bedarfsbehandlung anlassbezogen und patientenindividuell. Das Auftreten von spontanen Blutungsereignissen unterliegt beim einzelnen Patienten keiner berechenbaren Regelmäßigkeit und ist nicht vorherzusehen. Dies gilt auch für das Auftreten von spontanen Blutungen während der Prophylaxe. Aus diesem Grund wurden die Jahrestherapiekosten der Bedarfsbehandlung als „Patientenindividuell unterschiedlich“ angegeben und nicht genauer berechnet. Dennoch ist CSL Behring bemüht eine exemplarische Darstellung der Kosten in der Bedarfsbehandlung anhand der vorliegenden Evidenz aufzuzeigen. Die Fachinformationen der FIX-Produkte spezifizieren hierzu die zur Berechnung der erforderlichen FIX-Einheiten zu verwendende Formel:

Erforderliche Einheiten [I.E.] = Körpergewicht [kg] * gewünschter FIX-Anstieg [% des Normalwertes oder I.E./dl] * reziproke beobachtete IR [I.E./kg pro I.E./dl]

Im Folgenden werden die Kosten der Bedarfsbehandlung für Erwachsene Hämophilie B-Patienten von Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]), BeneFIX und Rixubis dargestellt. Diese Altersklasse wurde gewählt, da Kinder vornehmlich prophylaktisch behandelt werden sollten (Srivastava et al., 2013). Als gewünschter FIX-Anstieg wird in dieser exemplarischen Berechnung 50% bzw. I.E./dl gewählt.

Für männliche Erwachsene ≥ 18 Jahren wird ein Körpergewicht von 84,3 kg angenommen, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik des Mikrozensus 2013 (Gesundheitsberichterstattung (GBE) des Bundes, 2015). Die Wiederfindungsraten (IR) der FIX-Produkte wurde den entsprechenden Fachinformationen (Abschnitt 4.2) entnommen (Baxalta, 2015b; Pfizer, 2015; CSL Behring, 2016). Die resultierenden FIX-Verbräuche zur Behandlung einer Blutung während der Bedarfsbehandlung sind in Tabelle 3-31 dargestellt.

Tabelle 3-28: Exemplarische Berechnung des FIX-Verbrauchs für die Behandlung einer Blutung während der Bedarfsbehandlung für Erwachsene Hämophilie B-Patienten

FIX-Produkt	Körpergewicht	Wiederfindungsrate	Verbrauch (erforderliche Einheiten) ^a
Albutrepenonacog alfa (IDELVION [®])	84,3 kg	1,3 I.E./kg pro I.E./dl	3.250 I.E.
Nonacog alfa (BeneFIX)	84,3 kg	0,8 I.E./kg pro I.E./dl	5.500 I.E.
Nonacog gamma (Rixubis)	84,3 kg	0,9 I.E./kg pro I.E./dl	4.750 I.E.

Der Verbrauch pro Gabe wird unter Berücksichtigung der jeweils notwendigen Packungsgröße dargestellt, ein möglicher Verwurf wird dahingehend berücksichtigt. Das Vorgehen erfolgt analog Abschnitt 3.3.2.

Die annualisierte Gesamtblutungsrate während der Bedarfsbehandlung, sowie die Anzahl der Infusionen die benötigt wird um eine Blutung zu behandeln werden aus den in Modul 4 des vorliegenden Dossiers dargestellten Studien zu Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]), BeneFIX und Rixubis entnommen (Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3.3.1 und Abschnitt 4.3.2.3.3.4). Für die Berechnung der durchschnittlichen Anzahl an Infusionen, die benötigt wird um eine Blutung zu behandeln, wird die Anzahl aller behandlungsbedürftigen Blutungen und die hierfür benötigte Anzahl an Infusionen in Relation gesetzt. Aus diesen Angaben lassen sich die jährlich benötigten Infusionen pro Patient im Rahmen der Bedarfsbehandlung abschätzen (Tabelle 3-29).

Tabelle 3-29: Exemplarische Berechnung der jährlich benötigten Infusionen pro Patient im Rahmen der Bedarfsbehandlung (Erwachsene Hämophilie B-Patienten)

FIX-Produkt	Durchschnittliche Anzahl an Infusionen zur Behandlung einer Blutung ^a	Annualisierte Gesamtblutungsrate während der Bedarfsbehandlung ^b	Anzahl benötigter Infusionen pro Patient pro Jahr
Albutrepenonacog alfa (IDELVION [®])	1,08	20,79	22,45
Nonacog alfa (BeneFIX)	1,23	33,30 ^c	40,96
Nonacog gamma (Rixubis)	1,54	33,87	52,16

^a Angaben zur Anzahl benötigter Infusionen beziehen sich auf behandlungsbedürftige Blutungen während der Prophylaxe und der Bedarfsbehandlung. Es wurde die Annahme getroffen, dass es sich bei der Anzahl an Blutungen, welche mit mehr als zwei Infusionen behandelt wurden, um drei Infusionen handelt. Der eher unwahrscheinliche Fall, dass es sich um mehr als drei Infusionen handelt, wurde aus Gründen der einfachen Darstellung und der Berechnung nicht berücksichtigt.

^b Gepoolte annualisierte Gesamtblutungsrate für Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre.

^c Die Studie enthält ggf. auch Kinder ≥ 6 Jahre.

Die sich ergebenden Jahrestherapiekosten für die Bedarfsbehandlung sind in Tabelle 3-30 dargestellt. Die Angaben der Spannen beziehen sich auf die Spanne der Patientenzahlen (Tabelle 3-8). Die Kosten pro Packung der jeweiligen FIX-Produkte sind Tabelle 3-23 zu entnehmen. Es sei angemerkt, dass die der Berechnung der Bedarfsbehandlungskosten zugrunde gelegte Patientenzahl auch Patienten beinhaltet, die eine Prophylaxe erhalten. Diese Zahlen wurden gewählt, da die in der Literatur gemachten Angaben zur Verteilung von Bedarfsbehandlung und Prophylaxe stark schwanken und auf unterschiedlichen Patientenzahlen beruhen. Die sich ergebenden Jahrestherapiekosten einer Bedarfsbehandlung stellen demnach eine klare Überschätzung dar, bieten aber dennoch einen anschaulichen Vergleich der Kosten der hier dargestellten FIX-Produkte.

Die Jahrestherapiekosten für die Bedarfsbehandlung pro Patient für Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) liegen unterhalb derer, die für eine Bedarfsbehandlung mit BeneFIX und Rixubis zu erwarten sind. Anhand dieser exemplarischen Darstellung der Kosten der Bedarfsbehandlung in Erwachsenen Hämophilie B-Patienten wird deutlich, dass sich die höhere Wiederfindungsrate, die niedrigere annualisierte Gesamtblutungsrate und die niedrigere Anzahl benötigter Infusionen pro Blutung unter Therapie mit Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) positiv auf die Jahrestherapiekosten auswirken. Analog des hier dargestellten Beispiels für Erwachsene ist dieser positive Effekt auch für Kinder und Jugendliche zu erwarten, wurde aber aufgrund der unvollständigen Datenlage dieser Altersgruppen nicht dargestellt. Ebenso ist zu erwarten, dass auch die Kosten für die Behandlung von spontanen Blutungen, welche im Rahmen einer Prophylaxe auftreten, gleichermaßen vorteilhaft für Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) sind. In der Berechnung für die Jahrestherapiekosten der Bedarfsbehandlung ist die Behandlung mit FIX während der peri-operativen Phase chirurgischer Eingriffe nicht berücksichtigt. Die jährliche Anzahl dieser Eingriffe ist patientenindividuell und schwer abzuschätzen, und wurde deshalb in die Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht mit aufgenommen. Wie in Abschnitt 3.2.2 bereits beschrieben, ist auch hier eine geringere Anzahl an Infusionen im Vergleich zu kurzwirksamen rekombinanten FIX-Produkten wie BeneFIX notwendig. Dies kann gleichermaßen positive Auswirkungen auf die Jahrestherapiekosten für die GKV haben.

Tabelle 3-30: Exemplarische Berechnung der Jahrestherapiekosten der Bedarfsbehandlung (Erwachsene Hämophilie B-Patienten)

FIX-Produkt	Anzahl benötigter Infusionen pro Patient pro Jahr	Preis pro Infusion	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Albutrepenonacog alfa (IDELVION [®])	22,45	11.101,55 €	249.265,32 €	110.673.803,17 € 257.740.343,42 €
Nonacog alfa (BeneFIX)	40,96	6.813,62 €	279.079,06 €	123.911.103,34 € 288.567.749,67 €
Nonacog gamma (Rixubis)	52,16	5.737,24 €	299.253,29 €	132.868.461,18 € 309.427.902,84 €

^a Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-9 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen der Bedarfsbehandlung behandelt werden.

Die Angaben der Spannen beziehen sich auf die Spanne der Patientenzahlen. Dabei wurde die maximal mögliche Spanne angegeben.

Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Hämophilie B ist eine seltene vererbte Blutgerinnungsstörung, die nach gegenwärtigem Stand der Medizin unheilbar ist und mitunter eine lebenslange Therapie zur Folge hat. Die vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten sind Substitutionstherapien mit FIX, wobei plasmatische und rekombinante Arzneimittel zur Verfügung stehen. Das zbAM Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) ist ein langwirksames, rekombinantes FIX-Konzentrat mit einer sehr guten Wirksamkeit bei gleichzeitig guter Verträglichkeit. Es zeichnet sich vor allem durch eine im Vergleich zu bisherig verfügbaren FIX-Konzentraten deutlich verlängerte Halbwertszeit aus, die einen positiven Einfluss auf Applikationsfrequenz und weitere in diesem Zusammenhang stehende Konsequenzen hat. Wie in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 dargestellt, ermöglicht die prophylaktische Behandlung mit Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) im Vergleich zu den zVT größere Applikationsintervalle mit geringerem FIX-

Verbrauch. Die intravenöse Applikation der Therapie ist mit Unannehmlichkeiten wie Schmerzen bei Venenpunktion, erhöhtes Infektions- und Thromboserisiko oder Einschränkungen in der Lebensqualität verbunden. Insbesondere betroffene Kinder und deren Eltern, die die medizinisch wünschenswerte Dauertherapie zur Vermeidung von Langzeitschäden sicherstellen müssen, profitieren von einer geringeren Applikationsfrequenz. Im Alltag stellt sich durch die geringere Applikationsfrequenz auch eine nicht unerhebliche Zeitersparnis ein, die sich wiederum positiv auf die Lebensqualität der Betroffenen und deren Therapietreue auswirkt. Aufgrund des therapeutischen Bedarfs für Hämophilie B-Patienten, der in Abschnitt 3.2.2 ausführlich beschrieben wird, und den Vorteilen einer Therapie mit Albutrepenonacog alfa (IDELVION®) wird mit einem raschen Einsatz in der klinischen Praxis gerechnet.

Therapieabbrüche und Kontraindikationen für Albutrepenonacog alfa (IDELVION®) sind vor allem Überempfindlichkeitsreaktionen gegen den Wirkstoff und Hemmkörperbildung (CSL Behring, 2016). Diese sind gemäß den Erkenntnissen des klinischen Studienprogrammes jedoch höchst selten und treffen auf jede Substitutionstherapie mit FIX-Präparaten zu.

Die in Abschnitt 3.2.4 errechneten Patientenzahlen in der Zielpopulation stellen eine Schätzung der Anzahl der Hämophilie B-Patienten in Deutschland dar. Dabei entspricht die genannte Untergrenze den gemeldeten Hämophilie B-Fällen im DHR und damit eine realistische Annäherung an die Zahl der substitutionspflichtigen Patienten in Deutschland. Die Obergrenze nähert sich der Zahl der Hämophilie B-Erkrankungen in Deutschland allgemein an. Dabei ist die eine Substitution mit FIX-Präparaten von der individuellen Situation der Patienten abhängig. Besonders Patienten mit einer leichten Form der Erkrankung bedürfen nur sporadisch einer Bedarfsbehandlung.

Bei einer prophylaktischen Therapie kommen grundsätzlich zwei Patientengruppen für eine Neueinstellung mit Albutrepenonacog alfa (IDELVION®) in Frage:

- Nicht-vorbehandelte Patienten (vorwiegend neu diagnostizierte Fälle)
- Vorbehandelte Patienten

Aufgrund der geringen Inzidenzrate für Hämophilie B sind pro Jahr mit 7-12 Neuerkrankungen zu rechnen. Die Vorteile der Behandlung und die Berücksichtigung von Patientenpräferenzen lassen mutmaßen, dass ein Großteil dieser Patienten mit Albutrepenonacog alfa (IDELVION®) behandelt werden könnte. Aufgrund der lebenslang notwendigen Substitution mit FIX-Konzentraten spielt die Patientenpräferenz für eine Therapie eine große Rolle. Der Wechsel von einem Präparat, welches die Patienten vertragen und mit dem sie gut zurechtkommen, lässt sich nicht voraussagen. Es ist demnach unklar, wie viele bislang bereits therapierte Hämophilie B-Patienten zukünftig von ihrem bestehenden Regime auf eine Behandlung mit Albutrepenonacog alfa (IDELVION®) wechseln werden.

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten von Albutrepenonacog alfa (IDELVION®) sowie der zVT wird die prophylaktische Behandlung herangezogen. Neben der Prophylaxe ist Albutrepenonacog alfa (IDELVION®) auch für die Bedarfsbehandlung indiziert. In

Abhängigkeit der Schwere der Erkrankung und der FIX-Restaktivität wird eine FIX-Substitution bei Bedarf nach Traumata oder in Begleitung von invasiven Eingriffen oder Operationen notwendig. Aufgrund der guten Wirksamkeit und des im Vergleich zu den anderen FIX-Präparaten länger anhaltenden Schutzes ist anzunehmen, dass hier eine Präferenz für die Behandlung mit Albutreponocog alfa (IDELVION®) bestehen wird. Genaue Abschätzungen der Versorgungsanteile sind jedoch aufgrund der individuellen Therapiesituationen und der Unsicherheit über die Anzahl der Patienten nicht möglich. Eine exemplarische Darstellung der Kosten in der Bedarfsbehandlung wurde dennoch anhand der vorliegenden Evidenz aufgezeigt.

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

Genaue Angaben über Abweichungen zu denen in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten können aufgrund der bestehenden Unsicherheiten nicht gemacht werden. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten, unter Berücksichtigung der in Abschnitt 3.2.4 errechneten Patientenzahlen in der Zielpopulation, stellt bezüglich der Obergrenze eine Überschätzung der Jahrestherapiekosten dar.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe

Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die aktuellen Preisangaben wurden der Lauer-Taxe (Stand April 2016) Taxe (LAUER-Taxe Online, 2016) entnommen. Alle weiteren Informationen entstammen den Fachinformationen der einzelnen Arzneimittel. Dossiers zur Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet Hämophilie und die entsprechenden IQWiG-Bewertungen wurden auf der Internetseite des G-BA abgerufen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

- [1] Baxalta. 2015a. Fachinformation Immunine. Stand Mai 2015. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 09.03.2016].
- [2] Baxalta. 2015b. Fachinformation Rixubis. Stand Mai 2015. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 09.03.2016].
- [3] Biotest. 2015. Fachinformation Haemonine. Stand Mai 2015. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 09.03.2016].
- [4] Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. 2014a. Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV). Verfügbar: <http://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/BJNR021470980.html> [Aufgerufen am 28.12.2015].
- [5] Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. 2014b. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG) §78 Preise. Verfügbar: http://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/_78.html [Aufgerufen am 28.12.2015].
- [6] Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. 2015. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung. Verfügbar: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf [Aufgerufen am 01.12.2015].
- [7] CSL Behring. 2015a. Fachinformation Berinin. Stand April 2015. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 09.03.2016].
- [8] CSL Behring. 2015b. Fachinformation Mononine. Stand September 2015. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 09.03.2016].
- [9] CSL Behring. 2016. Fachinformation Idelvion. Stand März 2016. [Aufgerufen am 17.05.2016].
- [10] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014a. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-003. Albutreponacog alfa zu Behandlung der Hämophilie B.
- [11] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014b. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
- [12] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014c. Tragende Gründe - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -

- Turoctocog alfa. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2871/2014-07-03_AM-RL-XII_Turoctocog%20alfa_2014-01-15-D-092_TrG.pdf.
- [13] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Tragende Gründe - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Simoctocog alfa. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3220/2015-05-07_AM-RL-XII_Simoctocog%20alfa_2014-11-15-D-140_TrG.pdf.
- [14] Gesundheitsberichterstattung (GBE) des Bundes. 2015. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung aus dem Jahr 2013. Verfügbar: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=13776452&nummer=223&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=72089305 [Aufgerufen am 11.12.2015].
- [15] Grifols. 2014. Fachinformation AlphaNine. Stand August 2014. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 09.03.2016].
- [16] IQWiG. 2014. IQWiG-Berichte - Nr. 218: Turoctocog alfa - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-438/2014-04-10_A14-04_Turoctocog%20alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
- [17] IQWiG. 2015. IQWiG-Berichte - Nr. 277: Simoctocog alfa - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-710/2015-02-11_A14-41_Simoctocog-alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
- [18] Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2015. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (Stand Q4/2015).
- [19] LAUER-Eintrag. 15.04.2016a. Betafact.
- [20] LAUER-Eintrag. 15.04.2016b. AlphaNine.
- [21] LAUER-Taxe Online. 2016. Stand der Information: 15.04.2016.
- [22] LFB-Biomedicaments. Fachinformation Betafact. Verfügbar: <http://portal.dimdi.de/amispb/doc/pei/Web/2601680-spcde-20100101.pdf> [Aufgerufen am 09.03.2016].
- [23] Novo Nordisk. 2014. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 3 A. Stand: 14.01.2014. Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-436/2014-01-14_Modul3A_Turoctocog%20alfa.pdf.
- [24] Octapharma. 2014a. Fachinformation Octanine. Stand November 2014. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 09.03.2016].
- [25] Octapharma. 2014b. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 3 A. Hämophilie A. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-707/2014-10-28_Modul3_Simoctocog-alfa.pdf.
- [26] Pfizer. 2015. Fachinformation BeneFIX. Stand Oktober 2015. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 09.03.2016].
- [27] Srivastava, A., Brewer, A. K., Mauser-Bunschoten, E. P., et al. 2013. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 19, e1-47.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die folgenden Abschnitte zur qualitätsgesicherten Anwendung zitieren die Fachinformation von Albutrepenonacog alfa (IDELVION®)(1). Die Nummerierung der Kapitel ist aufgehoben, um eine Verwechslung mit der Dossier-Nummerierung zu vermeiden.

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

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

Zuvor unbehandelte Patienten

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

Therapieüberwachung

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

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

Dosierung

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

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

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

Bedarfsbehandlung

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

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

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

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

Patienten < 12 Jahre

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

Dosis (I.E.) = Körpergewicht (kg) \times gewünschter FIX-Anstieg (I.E./dl) \times 1 dl/kg

Beispiel

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

Patienten ≥ 12 Jahre

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

Dosis (I.E.) = Körpergewicht (kg) x gewünschter FIX-Anstieg (I.E./dl) x 0,77 dl/kg

Beispiel

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

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

Tabelle 3-31: Empfehlung für die Dosierung bei Blutungsereignissen und chirurgischen Eingriffen

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

Prophylaxe

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

Manche Patienten, die auf ein einmal wöchentliches Therapieschema gut eingestellt sind, können mit bis zu 75 I.E./kg in einem Intervall von 10 oder 14 Tagen behandelt werden (siehe Abschnitt 5.1).

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

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

Kinder und Jugendliche

Zur Routineprophylaxe liegt die empfohlene Dosierung für Kinder und Jugendliche bei 35 bis 50 I.E./kg einmalwöchentlich (siehe Abschnitt 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation. Das rekonstituierte Produkt sollte mit einer für den Patienten angenehmen Geschwindigkeit, bis maximal 5 ml/min, langsam intravenös injiziert/infundiert werden.

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (rekombinantes Fusionsprotein aus Blutgerinnungsfaktor IX und Albumin (rIX-FP)) oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Bekannte allergische Reaktion auf Hamsterprotein.

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

Überempfindlichkeit

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen sind bei der Anwendung von IDELVION möglich. Das Produkt enthält Spuren von Hamsterprotein. Falls Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, sollten Patienten angewiesen werden, die Anwendung des Arzneimittels sofort zu unterbrechen und ihren Arzt aufzusuchen. Die Patienten sollen über frühe Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen informiert werden, wie z. B. quaddelartiger Hautausschlag, generalisierte Nesselsucht, Engegefühl in der Brust, pfeifendes Atemgeräusch, Hypotonie und Anaphylaxie. Aufgrund des Risikos allergischer Reaktionen sollte die initiale Anwendung von FIX nach Ermessen des behandelnden Arztes unter ärztlicher Beobachtung erfolgen, so dass gegebenenfalls eine geeignete medizinische Versorgung von allergischen Reaktionen erfolgen kann.

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

Inhibitoren

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

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

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

Thromboembolie

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

Kardiovaskuläre Ereignisse

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

Katheter-assoziierte Komplikationen

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

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Menschen

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

Immuntoleranz-Induktion

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

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 25,8 mg (1,13 mmol) Natrium pro Dosis (Körpergewicht 70 kg) wenn die Maximaldosis (15 ml = 6.000 I.E.) verabreicht wird. Dies sollte bei Patienten, die eine salzarme Diät einhalten müssen, berücksichtigt werden.

Dokumentation der Anwendung

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von IDELVION an Patienten den Namen und die Chargennummer des Arzneimittels zu dokumentieren, um eine Verbindung zwischen dem Patienten und der Arzneimittelcharge herstellen zu können.

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

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

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

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

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

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

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

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

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Es wurden keine Symptome einer Überdosierung mit IDELVION berichtet.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Für Albutrepenonacog alfa (IDELVION®) gelten folgende Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe oder den Gebrauch:

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Nicht zutreffend.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Nachfolgende Maßnahmen zur Risikominimierung, die im aktuellen Risk-Management-Plan aufgeführt sind und zur Veröffentlichung im EPAR vorgesehen sind, wurden im Zulassungsverfahren empfohlen. Tabelle 3-32 gibt eine Übersicht über die Sicherheitsbedenken, Tabelle 3-33 fasst die laufenden und geplanten Studien/Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan nach der Zulassung zusammen und Tabelle 3-34 gibt eine Übersicht über die geplanten Maßnahmen zur Risikominimierung.

Tabelle 3-32: Übersicht der Sicherheitsbedenken

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

Abkürzungen: CHO: Ovar des Chinesischen Hamsters (*Chinese hamster ovary*); ITI: Immuntoleranz-Induktion; PUPs: nicht-vorbehandelte Patienten (*previously untreated patients*); rIX-FP: rekombinantes Blutgerinnungsfaktor IX Fusionsprotein; TEE: thromboembolisches Ereignis

Tabelle 3-33: Laufende und geplante Studien/Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan

Studie/ Maßnahme, Art, Bezeichnung und Kategorie (1 3)	Zielvorgaben	Angesprochene Sicherheitsprobleme	Status (geplant, begonnen)	Datum der Einreichung von Zwischen- oder Abschlussberichten (geplant oder tatsächlich)
CSL654_3003 A Phase 3b open-label, multicenter, Safety and Efficacy Extension Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B, including PUPs.	Zur Erhebung weiterer Sicherheitsinformationen zu rIX-FP, einschließlich Anwendung bei PUPs und bei Operationen.	Allergische/ anaphylaktische Reaktionen, Entwicklung von Faktor IX-Inhibitoren, Entwicklung von Antikörpern gegen CHO-Wirtszellproteine, Entwicklung nicht-inhibitorischer Antikörper gegen Produkt (rIX-FP), Bildung von Inhibitoren in PUPs	läuft	Die zuständigen Behörden erhalten Zwischenberichte mit jedem PSUR, und ein Progress Study Report wird innerhalb von zwei Jahren nach Marktzulassung eingereicht. Eine vorläufige "Momentaufnahme" ist geplant, wenn mindestens 50 Patienten 100 ED rIX-FP erhalten haben.
Participation in EUHASS to collect long-term safety data./	Prüfung der verfügbaren Post-marketing	Allergische/ anaphylaktische Reaktionen, TEEs,	geplant	Vorläufige Updates auf Grundlage der EUHASS Berichte werden den

Studie/ Maßnahme, Art, Bezeichnung und Kategorie (1 3)	Zielvorgaben	Angesprochene Sicherheitsprobleme	Status (geplant, begonnen)	Datum der Einreichung von Zwischen- oder Abschlussberichten (geplant oder tatsächlich)
Category 3	Daten auf Sicherheitsprobleme	Entwicklung von Faktor IX-Inhibitoren und Anwendung und Sicherheit bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre).		zuständigen Behörden mit jedem PSUR zur Verfügung gestellt.

Abkürzungen: ED: Expositionstag (*exposure day*); MAA: Zulassungsantrag (*Marketing Authorization Application*); PSUR: regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (*Periodic Safety Update Report*); PUPs: nicht-vorbehandelte Patienten (*previously untreated patients*); rIX-FP: rekombinantes Blutgerinnungsfaktor IX Fusionsprotein.

Tabelle 3-34: Übersichtstabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Allergische/ anaphylaktische Reaktionen	Abschnitt 4.3 (Kontraindikationen), 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und 4.8 (Nebenwirkungen) der geplanten Fachinformation (SmPC) enthalten angemessene Informationen und Hinweise.	Keine vorgeschlagen
Entwicklung von Hemmkörpern gegen Faktor IX	Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und 4.8 (Nebenwirkungen) der geplanten Fachinformation (SmPC) enthalten angemessene Informationen und Hinweise.	Keine vorgeschlagen
TEEs	Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) enthält angemessene Informationen und Hinweise. Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) der geplanten Fachinformation (SmPC) weist darauf hin, dass TEEs mit der Anwendung anderer Faktor IX Produkte in Verbindung gebracht werden.	Keine vorgeschlagen
Entwicklung von Antikörpern gegen CHO-Wirtszellproteine	Abschnitt 4.3 (Kontraindikationen), 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und 4.8 (Nebenwirkungen) der geplanten Fachinformation (SmPC) enthalten angemessene Informationen und Hinweise.	Keine vorgeschlagen

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Dosierungsfehler aufgrund der Verschiedenheit der Tests zur Überwachung der Faktor IX-Spiegel während der Behandlung.	Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) der geplanten Fachinformation (SmPC) enthält Informationen über die Art eines aPTT Reagenz und über die voraussichtliche Faktor IX Aktivität.	Keine vorgeschlagen
Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Funktionsstörung der Nieren oder der Leber	Keine vorgeschlagen	Keine vorgeschlagen
Wirksamkeit und Sicherheit bei PUPs	Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) der geplanten Fachinformation (SmPC) enthält geeignete Informationen und Hinweise.	Keine vorgeschlagen
Erfahrung bei Schwangerschaft und Stillzeit, einschließlich Geburtsvorbereitung und Geburt	Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) der geplanten Fachinformation (SmPC) enthält geeignete Informationen und Hinweise.	Keine vorgeschlagen
Erfahrungen bei älteren Patienten (65 Jahre und älter)	Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) der geplanten Fachinformation (SmPC) enthält angemessene Informationen und Hinweise.	Keine vorgeschlagen
Erfahrungen bei Patienten mit ITI (off-label Anwendung)	Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) der geplanten Fachinformation (SmPC) enthält den Hinweis, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von rIX FP nicht für ITI bestätigt wurde.	Keine vorgeschlagen
Abkürzungen: CHO: Ovar des Chinesischen Hamsters (<i>Chinese hamster ovary</i>); ITI: Immuntoleranz-Induktion; PUPs: nicht-vorbehandelte Patienten (<i>previously untreated patients</i>); rIX-FP: rekombinantes Blutgerinnungsfaktor IX Fusionsprotein; SmPC: Fachinformation (<i>Summary of Product Characteristics</i>); TEE: thromboembolisches Ereignis		

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Nicht zutreffend.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation (CSL Behring, 2016a) und dem Risk-Management-Plan (CSL Behring, 2016b) entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

- [1] CSL Behring. 2016a. Fachinformation Idelvion. Stand März 2016. [Aufgerufen am 17.05.2016].
- [2] CSL Behring. 2016b. Safety Risk Management Plan for Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX with Albumin (rIX-FP). Version 2.0. 29. January 2016.