

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Eftrenonacog alfa (ALPROLIX[®])

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.05.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.5.1 Daten aus klinischen Studien	11
1.5.2 Beanspruchter Zusatznutzen (Wahrscheinlichkeit und Ausmaß)	15
1.5.3 Inhaltliche Beschreibung des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Ergebnisse zu ausgewählten Pharmakokinetik-Parametern	11
Tabelle 1-9: Wesentliche Ergebnisse zur Wirksamkeit der Prophylaxe	12
Tabelle 1-10: Wesentliche Ergebnisse zur Wirksamkeit der Bedarfsbehandlung	12
Tabelle 1-11: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	13
Tabelle 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-13: Therapeutischer Bedarf – Übersicht und Deckung durch Eftrenonacog alfa	18
Tabelle 1-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-15: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	22
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANOVA	Analysis of Variance
AUC	Fläche unter der Kurve (Area under the Curve)
B-LONG	Pivotal Zulassungsstudie zu Eftrenonacog alfa
DHG	Deutsche Hämophiliegesellschaft
EU	Europäische Union
Fc	Fc-Domäne eines humanen IgG (kristallisierbares Fragment)
FcRN	Neonataler Fc-Rezeptor
FIX	Gerinnungsfaktor IX (9)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Haem-A-QoL	Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for adults
Haemo-QoL	Hemophilia-specific HRQoL questionnaire for children and parents
I.E.	Internationale Einheit (= international unit)
Ig	Immunglobulin
IgG1	Immunglobulin G1
kg	Kilogramm
PK	Pharmakokinetik
rFIX	rekombinanter Gerinnungsfaktor IX
rFIXFc	Fusionsprotein aus rekombinantem Gerinnungsfaktor IX und einem IgG-Fc (=Eftrenonacog alfa)

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)
Anschrift:	Fraunhoferstr. 9a 82152 Martinsried

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Fabrizio Zucca
Position:	Patient Access Manager
Adresse:	Fraunhoferstr. 9a 82152 Martinsried
Telefon:	015116241164
Fax:	-
E-Mail:	Fabrizio.Zucca@Sobi.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Biogen Idec Ltd.
Anschrift:	Innovation House, 70 Norden Rd, Maidenhead, West Berkshire SL6 4AY, Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Eftrenonacog alfa
Handelsname:	ALPROLIX®
ATC-Code:	B02BD04

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Eftrenonacog alfa ist ein rekombinant hergestellter Blutgerinnungsfaktor IX, der mit der Fc-Komponente eines Antikörpers (IgG1) fusioniert ist (rFIXFc). Als Gerinnungsfaktor IX wird Eftrenonacog alfa zur Substitutionstherapie bei Hämophilie B eingesetzt, die durch das Fehlen bzw. den Mangel dieses Gerinnungsfaktors verursacht wird. Eftrenonacog alfa ist ein vollständig rekombinantes Fusionsprotein mit verlängerter Halbwertszeit.

Die Fc-Domäne des humanen IgG1-Moleküls bindet an den neonatalen Fc γ -Rezeptor (FcRn). Dieser Rezeptor wird lebenslang durch eine Vielzahl von Zelltypen (z. B. Endothelzellen) exprimiert und ist Teil eines natürlich vorkommenden Mechanismus, der Immunglobuline vor dem lysosomalen Abbau schützt.

Dieser natürliche Mechanismus schützt auch das zu bewertende Arzneimittel – Eftrenonacog alfa – vor einem schnellen Abbau. Dadurch werden im Unterschied zu anderen Faktor-IX-Präparaten (und dem natürlichen Faktor IX) folgende Beobachtungen gemacht: die Halbwertszeit ist verlängert, die Clearance ist erniedrigt und es dauert länger bis der Talspiegel unter sehr niedrige Level (1 – 3 % über Baseline) sinkt. Zusätzlich zu dem Schutz vor einem schnellen Abbau wird für Eftrenonacog alfa ein hohes Verteilungsvolumen beobachtet, was wahrscheinlich darauf zurückzuführen ist, dass es sich um ein monomeres Fc-Fusionsprotein mit guter Transportfähigkeit handelt. Dadurch wird die extravasale

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verfügbarkeit von Eftrenonacog alfa erhöht, dies wiederum erhöht das Potenzial des Wirkstoffes, direkt in der Synovia der Gelenke seine protektive Wirkung zu entfalten.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
„Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). ALPROLIX kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.“	12.05.2016	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Hämophilie B	- ¹

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Es handelt sich bei Eftrenonacog alfa um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens („Orphan Drug“). Es wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Eftrenonacog alfa ist seit dem 12.05.2016 zur Behandlung eines seltenen Leidens (Hämophilie B) zugelassen. Eftrenonacog alfa entspricht den Anforderungen nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (Zuerkennung eines „Orphan Drug“-Status, „Orphan Designation“-Nr.: EU/3/07/453). Damit gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt, der Nachweis eines medizinischen Zusatznutzens im Verhältnis zu einer zu bestimmenden zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht vorzulegen. Dementsprechend muss und wird auch keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

¹ Eftrenonacog alfa ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen. Die Benennung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 des SGB V nicht erforderlich.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

1.5.1 Daten aus klinischen Studien

Nach dem 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA Anlage II.1 ist neben Abschnitt 1.4 auch der vorliegende Abschnitt 1.5 nicht auszufüllen (Orphan Drug).

Da in Modul 4 der Abschnitt 4.3.2.3 jedoch zur strukturierten Darstellung der Ergebnisse ausgefüllt wurde, wird auch an dieser Stelle der entsprechende vorliegende Abschnitt zur übersichtlichen Darstellung ausgewählter Studienergebnisse genutzt.

1.5.1.1 Ausgewählte Ergebnisse zur Pharmakokinetik

Tabelle 1-8: Ergebnisse zu ausgewählten Pharmakokinetik-Parametern

Parameter	Ergebnis Ratio der geometrischen Mittel Vergleich mit BeneFIX® (Nonacog alfa)
Studie B-LONG	
Eliminationshalbwertszeit [h]	4,83 ²
AUC pro Dosis [I.E.*h/dL per I.E./kg]	1,99 [1,82; 2,17] p < 0,001
Clearance [mL/h/kg]	0,50 [0,46; 0,55] p < 0,001
V _{ss} [mL/kg]	1,21 [1,06; 1,38] p = 0,008
Zeit bis zu einem Wert von 3 % über Baseline [Tage]	2,04 [1,87; 2,21] p < 0,001

² Verhältnis der geometrischen Mittel von Eftrenonacog alfa (82,1 [71,4; 94,5]) und BeneFIX® (17,0 [15,9; 18,3]), Probenahme für BeneFIX® über 48 Stunden (Standardverfahren)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eftrenonacog alfa zeigt im Vergleich zu Nonacog alfa eine deutliche Verlängerung der Halbwertszeit, was mit einer Erhöhung der AUC und einer Erniedrigung der Clearance einhergeht. Das Verteilungsvolumen ist gleichzeitig erhöht.

1.5.1.2 Ausgewählte Studienergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa

Tabelle 1-9: Wesentliche Ergebnisse zur Wirksamkeit der Prophylaxe

Patientengruppe	ABR unter Behandlung [Median (IQR)]	Vergleich Prophylaxe versus Bedarfsbehandlung
Studie B-LONG		
Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe (mittlerer wöchentlicher Verbrauch in den letzten 3 Monaten der Studie: 43,10 ±15,40 I.E./kg)	2,95 (1,01 – 4,35)	Rate Ratio: 0,17 [0,11; 0,24] p < 0,001 Entspricht einer Reduktion der ABR um 83 %
Individualisierte Prophylaxe (Intervall) (medianes Dosierungsintervall in den letzten 3 Monaten der Studie: 14,00 Tage [11,29; 14,00] I.E./kg)	1,38 (0,00 – 3,43)	Rate Ratio: 0,13 [0,08; 0,20] p < 0,001 Entspricht einer Reduktion der ABR um 87 %
Bedarfsbehandlung	17,69 (10,8 – 23,2)	-
Studie Kids-B-LONG		
< 6 Jahre	1,09 (0,00 – 2,90)	-
6 – < 12 Jahre	2,13 (0,00 – 4,17)	-
Studie B-YOND		
Patienten aus B-LONG (medianes Dosierungsintervall der Patienten mit individualisierter Prophylaxe (Intervall)): 13,7 Tage (IQR: 10,1; 14,0))	2,28 – 2,42 ^a	-
Patienten aus Kids-B-LONG	0,00 – 3,13 ^a	-

^aSpanne ergibt sich aus differenzierter Betrachtung der verschiedenen Alters- und Behandlungsgruppen

Die Prophylaxe mit Eftrenonacog alfa ist unabhängig vom verwendeten Therapieregime und der beobachteten Alterskohorte ausgesprochen effektiv.

Tabelle 1-10: Wesentliche Ergebnisse zur Wirksamkeit der Bedarfsbehandlung

Parameter	Bewertung als „exzellent“ oder „gut“ (%)
Studie B-LONG	
Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung einer	74,6 % – 87,1 % ^a

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Blutungsepisode als „exzellent“ oder „gut“	(Bezogen auf die Blutungsepisoden)
Blutungsepisoden, die mit 1 Injektion ausreichend behandelt waren	90,0 %
Blutungsepisoden, die mit 1 – 2 Injektionen ausreichend behandelt waren	97,3 %
Bewertung der Wirksamkeit der chirurgischen Prophylaxe als „exzellent“ oder „gut“	100 %
Studie Kids-B-LONG	
Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung einer Blutungsepisode als „exzellent“ oder „gut“	84,6 % – 92,9 % ^b (Bezogen auf die Blutungsepisoden)
Blutungsepisoden, die mit 1 Injektion ausreichend behandelt waren	75,0 %
Blutungsepisoden, die mit 1 – 2 Injektionen ausreichend behandelt waren	91,7 %
Bewertung der Wirksamkeit der chirurgischen Prophylaxe als „exzellent“ oder „gut“	100 %
Studie B-YOND	
Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung einer Blutungsepisode als „exzellent“ oder „gut“	47,1 % – 100,0 % ^c (Bezogen auf die Injektionen)
Blutungsepisoden, die mit 1 Injektion ausreichend behandelt waren	80,0 – 87,3 % ^c
Blutungsepisoden, die mit 1 – 2 Injektionen ausreichend behandelt waren	95 % – 97,2 % ^c
Bewertung der Wirksamkeit der chirurgischen Prophylaxe als „exzellent“ oder „gut“	100 %

^aSpanne ergibt sich aus differenzierter Betrachtung der drei verschiedenen Behandlungsgruppen

^bSpanne ergibt sich aus differenzierter Betrachtung der zwei verschiedenen Alterskohorten

^cSpanne ergibt sich aus differenzierter Betrachtung der verschiedenen Altersgruppen (Erwachsene/Jugendliche und Kinder)

Die beobachteten Ansprechraten bei der Behandlung mit Eftrenonacog alfa und die Bewertung der Behandlung sowohl bei akuten Blutungsepisoden als auch im perioperativen Management waren sehr gut und in einem Bereich, der für ein modernes Faktor-IX-Präparat erwartet wird.

Tabelle 1-11: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patienten mit mindestens einem der genannten unerwünschten Ereignissen			
	B-LONG (alle Patientengruppen) N = 123	Kids-B-LONG (beide Alterskohorten) N = 30	B-YOND (alle Patientengruppen) N = 116
Unerwünschte Ereignisse	94 (76,4 %)	26 (86,7 %)	88 (75,9 %)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unerwünschte Ereignisse mit Bezug zur Studienmedikation	10 (8,1 %)	1 (3,3 %)	4 (3,4 %)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	16 (13,0 %)	4 (13,3 %)	23 (19,8 %)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Bezug zur Studienmedikation	1 (0,8 %)	0	1 (0,9 %)
Todesfälle	0	0	0
Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Behandlungsabbruch geführt haben	2 (1,6 %)	0	0

Bei Eftrenonacog alfa handelt es sich um einen sehr sicheren Arzneistoff. Unerwünschte Ereignisse, für die ein Bezug zur Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden konnte, waren sehr selten. In keiner der drei Studien B-LONG, Kids B-LONG und B-YOND ist die Bildung von Hemmkörpern beobachtet worden.

1.5.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Auswertbare Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen aus der Studie B-LONG für den Haem-A-QoL vor. In dieser Auswertung zeigte sich bei den Patienten unter prophylaktischer Behandlung im Studienverlauf eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ungefähr die Hälfte der Patienten in den beiden betrachteten Studienarmen 1 und 2 hatten auch vor der Studie eine prophylaktische Behandlung, die andere Hälfte der Studienteilnehmer wurde vorab nur bei Bedarf behandelt. Die Verbesserung war bei letzterer Patientengruppe besonders ausgeprägt und klinisch relevant.

Geben Sie in Tabelle 1-12 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Hämophilie B	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen

Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Abweichend von den speziellen Vorgaben für Dossiers zur Bewertung von Orphan Drugs (Ausfüllen von Abschnitt 1.5 nicht erforderlich) erfolgt in den folgenden Abschnitten eine Diskussion des Ausmaßes des Zusatznutzens, da sich hier auf einen Abschnitt des Dossiers (Modul 4.4.2 als Referenz) bezogen wird, der auch bei Dossiers zur Bewertung von Arzneimitteln zur Behandlung von seltenen Leiden auszufüllen ist.

1.5.2 Beanspruchter Zusatznutzen (Wahrscheinlichkeit und Ausmaß)

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

1.5.3 Inhaltliche Beschreibung des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa

Hämophilie-B-Patienten, bei denen die Erkrankung eine mittelschwere bis schwere Ausprägung hat, profitieren von einer dauerhaften Prophylaxe mit Faktor-IX-Präparaten. Eine solche Substitutionstherapie ist nach aktuellem Stand der medizinischen Erkenntnisse das Mittel der Wahl, um Blutungen effektiv vorzubeugen.

Damit werden schwerwiegende akute Morbiditätsereignisse verhindert. Dies führt in der Folge zu einem besseren Langzeit-Gesundheitszustand der Patienten (Verhinderung der Entstehung von Zielgelenken und dauerhaften physiologischen Veränderungen) und damit zu einem positiven Effekt auf die Lebensqualität und das Mortalitätsrisiko.

In der medizinischen Praxis sind die Hämophilie-B-Patienten trotz der vorhandenen Therapieoptionen insgesamt unterversorgt: Patienten fällt es schwer, sich mit häufigen Injektionen zu arrangieren und komplizierte Therapieregimes in ihrem Alltag umzusetzen. Als Konsequenz dieser Problematik werden in Deutschland viele Patienten mit schwerer Hämophilie B, die nachgewiesenermaßen von einer Prophylaxe profitieren, nur bei Bedarf behandelt.

Diese Situation ändert sich durch die Einführung von Eftrenonacog alfa: Hämophilie-Patienten in Deutschland sowie deren Angehörige gaben im Rahmen einer Befragung der Deutschen Hämophiliegesellschaft (DHG) an, in der längeren Halbwertszeit eine deutliche Therapieerleichterung zu sehen und geben dies auch als den wesentlichen Grund für einen potenziellen Wechsel des verwendeten Gerinnungsfaktorpräparates an³.

³ Im Rahmen der Untersuchung wurde an 1.499 Patienten oder Angehörige ein entsprechender Fragebogen verschickt. Die Rücklaufquote von 46,5 %, d. h. es bestand eine hohe Bereitschaft, an der Untersuchung

Hier setzt die Therapie mit Eftrenonacog alfa an:

- Mit Eftrenonacog alfa lässt sich eine effektive Blutungsprophylaxe durchführen: In der Studie B-LONG wurde eine signifikante Reduktion der annualisierten Blutungsraten durch die Prophylaxe gezeigt, die annualisierte Blutungsrate wird um 83 % bzw. 87 % reduziert (s. Tabelle 1-9). Im Gegensatz zu etablierten Faktor-IX-Präparaten, die alle 3 – 4 Tage appliziert werden, sind dabei Applikationsintervalle von bis zu 14 Tagen möglich⁴. Demnach sind je nach patientenindividuellem Ansprechen (intraindividuelle Schwankungen der Pharmakokinetik) Senkungen der Applikationshäufigkeit von 43 % bis nahezu 80 % in einem Jahr denkbar, was eine erhebliche Verbesserung der gegenwärtigen Behandlungslast der Hämophilie B-Patienten darstellen würde.⁵
- Grundlage für das verlängerte Dosierungsintervall sind die verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften von Eftrenonacog alfa: Im direkten Vergleich zu Nonacog alfa (BeneFIX[®]) hat das zu bewertende Arzneimittel eine längere Halbwertszeit, eine höhere AUC, ein größeres Verteilungsvolumen, eine niedrigere Clearance und es dauert länger bis sehr niedrige Plasmaspiegel (von 1 bzw. 3 %) unterschritten werden (s. Tabelle 1-8). Diese im Rahmen von klinischen Studien bei Hämophilie B-Patienten nachgewiesenen pharmakokinetischen Eigenschaften sind konsistent mit den spezifischen molekularen Charakteristika von Eftrenonacog alfa (Fc-Fusionsprotein).
- Die Verbesserungen, die Eftrenonacog alfa im Bereich der prophylaktischen Behandlung mit sich bringt, werden ergänzt durch ein überzeugendes Nutzen-Risiko-Profil in der Bedarfsbehandlung: Es handelt sich um ein wirksames und sicheres Faktor-IX-Präparat in der Behandlung akuter Blutungsepisoden und in der chirurgischen Prophylaxe. Die vorhandenen klinischen Daten lassen darauf schließen, dass Eftrenonacog alfa anderen Faktor-IX-Präparaten in den Bereichen der Bedarfsbehandlung ebenbürtig ist.
- Die Fusion mit einem Fc-Fragment führt nicht zu neuen unerwarteten Sicherheitsrisiken. Im Gegenteil könnten die speziellen Eigenschaften als Fc-Fusionsprotein und die Herstellung in einer humanen Zelllinie das Eftrenonacog alfa-

teilzunehmen. Dies spiegelt auch den hohen Bedarf an besseren Therapieoptionen wider, der bei den Hämophilie-Patienten in Deutschland besteht.

⁴ Das Dosierungsintervall ist dabei abhängig von der eingesetzten Dosierung sowie der individuellen Blutungsneigung. Nach Fachinformation soll mit einer Dosierung von entweder 50 I.E./kg 1x pro Woche oder 100 I.E. alle 10 Tage begonnen werden. In der Studie B-LONG konnte gezeigt werden, dass bei der Applikation von 100 I.E./kg im Verlauf der Zeit eine Anpassung des Dosierungsintervalls auf im Mittel 14 Tage möglich war. In der Extensionsstudie B-YOND zeigte sich, dass die Verlängerung des Dosierungsintervalls auch langfristig Bestand hatte, in der Patientengruppe mit individualisierter Prophylaxe (Intervall) betrug das mediane Dosierungsintervall (Interimsanalyse) 13,7 Tage.

⁵ Die Wirksamkeit der Prophylaxe mit Eftrenonacog alfa wurde auch langfristig in der Studie B-YOND bestätigt. Die mediane wöchentliche Dosierung der Patienten mit wöchentlicher Prophylaxe betrug dabei 49,49 I.E./kg, das mediane Dosierungsintervall der Patienten mit individualisierter Prophylaxe betrug 13,67 Tage.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Molekül gegen die Bildung inhibitorischer Antikörper schützen. In den Zulassungsstudien ist bei keinem Patienten die Bildung eines inhibitorischen Antikörpers beobachtet worden.

Anaphylaktische oder andere schwere allergische Reaktionen wurden ebenfalls nicht beobachtet, obwohl mit insgesamt 153 Patienten ein für die Hämophilie B sehr großes Patientenkollektiv untersucht wurde, das weit über das hinaus geht, was durch die Zulassungsbehörden gefordert wird.

Diese Vorteile stehen in Einklang mit allen Ergebnissen der klinischen Studien (für ausgewählte Ergebnisse s. Abschnitt 1.5.1).

Die mit Eftrenonacog alfa anvisierte Verbesserung der Patientenversorgung wird von der Zulassungsbehörde ebenfalls als Zusatznutzen gewertet („significant benefit“). Erwartungen in Bezug auf Langzeitkonsequenzen, die sich aus der langjährigen medizinischen Erfahrung im Anwendungsgebiet ergeben, bedeuten eine Verringerung von schwerwiegenden Morbiditätsereignissen (Symptomen), eine Senkung des Mortalitätsrisikos und eine für die Patienten spürbare Verbesserung der Lebensqualität. Nach den Kriterien der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) entspricht dies einem beträchtlichen Zusatznutzen.

Da die im Bereich Hämophilie B durchführbaren Zulassungsstudien keinen aktiven Komparator beinhalten⁶ und dramatische Effekte im Rahmen von Studien (relativ kurze Zeiträume) nicht zu erwarten sind, kann dieser Zusatznutzen nur auf Basis von Evidenz der Stufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) in Kombination mit Evidenz der Stufe V (Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Konsensuskonferenzen und Berichte von Expertenkomitees) diskutiert werden. Dementsprechend wird der Zusatznutzen in der Gesamtschau als „nicht quantifizierbar“ eingestuft.

⁶ Die Zulassungsstudien zu Eftrenonacog alfa wurden auf Basis der Leitlinie der EMA „Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products“ konzipiert und durchgeführt. Hämophilie B ist eine seltene Erkrankung und die Substitutionstherapie mit Gerinnungsfaktorpräparaten ein besonderes Anwendungsgebiet, für das diese Leitlinie spezifisch erstellt wurde.

Weitere Ausführungen zum Hintergrund finden sich in der EMA Leitlinie „Guideline on clinical trials in small populations“: Für eine Zulassungsstudie ist es immer wichtiger, dass diese klinisch interpretierbare Ergebnisse liefert, die statistische Effizienz der Studie kommt an zweiter Stelle. Bei seltenen Erkrankungen, die eine besondere Herausforderung für die Studienplanung darstellen, ist sowohl die Art der Erkrankung und der Intervention als auch die Zahl der verfügbaren Patienten zu berücksichtigen und auf Einzelfallbasis das am besten geeignete Studiendesign zu wählen. Im Spezialfall der Substitutionstherapie mit Gerinnungsfaktor-IX-präparaten zur Behandlung der Hämophilie B wurde der aktuelle Stand der medizinischen Erkenntnisse in ein adäquates Studienprogramm übersetzt und durch die EMA in der oben genannten Leitlinie festgehalten.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation sind Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel).

Es handelt sich um eine angeborene Erkrankung, daher sind Patienten aller Altersstufen betroffen. Hämophilie B wird X-chromosomal rezessiv vererbt, so dass es sich bei dem Großteil der Betroffenen um männliche Patienten handelt.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Im Bereich der Hämophilie B gibt es über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus Bedarf nach Heilung, einer 100%igen Pathogensicherheit, der Verhinderung von Hemmkörperbildung und einer Optimierung der vorhandenen Therapiemöglichkeiten in Bezug auf Therapieadhärenz und Einfluss auf die Lebensqualität.

Vor diesem Hintergrund wurde Eftrenonacog alfa (längere Halbwertszeit und Wirkung) mit dem Ziel entwickelt, einen besseren Schutz der Patienten, eine größere Therapieadhärenz und eine höhere Lebensqualität zu erreichen.

Tabelle 1-13: Therapeutischer Bedarf – Übersicht und Deckung durch Eftrenonacog alfa

Therapeutischer Bedarf	Deckung durch Eftrenonacog alfa
Heilung	Nein
Verhinderung von Blutungen	Ja, durch Verbesserung der Prophylaxe.
100%ige Pathogensicherheit	Ja/Nein Eftrenonacog alfa erfüllt den derzeit höchst verfügbaren Standard in Bezug auf die Pathogensicherheit.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verbesserung der Prophylaxe (Erleichterung der Prophylaxe)	Ja Durch die längere Halbwertszeit wird eine effektive Prophylaxe durch seltenere Injektionen erreicht. Damit wird die Belastung der Patienten vermindert und die Therapieadhärenz verbessert. Die Zeit bis ein Talspiegel von unter 3 I.E./dl signifikant verlängert, so dass die Patienten auch bei guter Therapieadhärenz durch Eftrenonacog alfa besser, bzw. über einen längeren Zeitraum geschützt sind.
Verhinderung der Bildung von Hemmkörpern	Ja/Nein Eftrenonacog alfa entspricht von der Aminosäuresequenz dem natürlichen Faktor IX.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-14 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Hämophilie B	580 - 660
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-15 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Hämophilie B	Hämophilie B-Patienten mit Substitutionsbedarf	nicht quantifizierbar	580 - 660
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Hämophilie B	Erwachsene 569.262,20 € – 796.792,08 €	Erwachsene 276.661.429 € – 440.626.020 €
		12 – < 18 Jahre 434.161,52 € – 585.183,70 €	12 – < 18 Jahre 14.761.492 € – 22.822.164 €
		6 – < 12 Jahre 238.530,76 € – 267.312,76 €	6 – < 12 Jahre 7.155.923 € – 9.088.634 €
		< 6 Jahre 103.430,08 € – 135.100,68 €	< 6 Jahre 3.102.902 € – 4.593.423 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Der Verbrauch der Arzneimitteltherapie im Bereich der Hämophilie B lässt sich durch die formalen Vorgaben der frühen Nutzenbewertung nicht realistisch abbilden. Dadurch, dass sowohl die Pharmakokinetik als auch die individuelle Blutungsneigung und das Ansprechen auf die Therapie bei den Patienten unterschiedlich sind, handelt es sich bei den Prophylaxetherapieregimes, die in der Fachinformation angegeben sind⁷, um empfohlene Startdosierungen, wobei sowohl Dosierungen als auch Dosierungsintervalle im Verlauf der Therapie angepasst werden können. Die Erfahrungen aus der Studie B-LONG haben gezeigt, dass die Patienten im Mittel mit niedrigeren Dosierungen bzw. längeren Dosierungsintervallen auskommen. Die hier angegebenen Kosten pro Patient sind daher mit Sicherheit überschätzt.

Darüber hinaus handelt es sich bei der Kostenbetrachtung um eine einfache Betrachtung der Arzneimittelkosten. Einsparungen, die durch Vermeidung von Morbiditätsereignissen erzielt werden, fließen in die Betrachtung nicht ein.

⁷ 50 I.E./kg Körpergewicht 1x pro Woche bzw. 100 I.E./kg Körpergewicht alle 10 Tage.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Des Weiteren sind die Kosten für die gesamte GKV-Population auch dadurch überschätzt, dass von der Annahme ausgegangen wurde, dass alle substitutionspflichtigen Hämophilie B-Patienten dauerhaft mit einer Langzeitprophylaxe behandelt werden. Diese Annahme bildet die reale Versorgungssituation nicht ab.

Geben Sie in Tabelle 1-17 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-16.

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro	
Erwachsene	276.661.429 € – 440.626.020 €
12 – < 18 Jahre	14.761.492 € – 22.822.164 €
6 – < 12 Jahre	7.155.923 € – 9.088.634 €
< 6 Jahre	3.102.902 € – 4.593.423 €

Die Angaben in Tabelle 1-17 entsprechen den Angaben in Tabelle 1-16, da es sich nur um ein einziges Anwendungsgebiet (Anwendungsgebiet A: Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B) handelt.

Geben Sie in Tabelle 1-18 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Hämophilie B	Erwachsene	569.262,20 € – 796.792,08 €	276.661.429 € – 440.626.020 €
		12 – < 18 Jahre	434.161,52 € – 585.183,70 €	14.761.492 € – 22.822.164 €
		6 – < 12 Jahre	238.530,76 € – 267.312,76 €	7.155.923 € – 9.088.634 €
		< 6 Jahre	103.430,08 € – 135.100,68 €	3.102.902 € – 4.593.423 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Die Angaben in Tabelle 1-18 entsprechen den Angaben, die für die gesamte Zielpopulation gemacht worden sind, da für alle substitutionspflichtigen Patienten mit Hämophilie B ein Zusatznutzen beansprucht wird, eine Differenzierung in Subpopulationen entfällt an dieser Stelle daher.

Geben Sie in Tabelle 1-19 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-18.

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Erwachsene 276.661.429 € – 440.626.020 €
12 – < 18 Jahre 14.761.492 € – 22.822.164 €
6 – < 12 Jahre 7.155.923 € – 9.088.634 €
< 6 Jahre 3.102.902 € – 4.593.423 €

Geben Sie in Tabelle 1-20 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
-	-	-	-	-	-
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

Bei Eftrenonacog alfa handelt es sich um ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen ist. Daher müssen Nachweise des Zusatznutzens gegenüber einer festzulegenden zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht vorgelegt werden. Es gibt somit keine zweckmäßige Vergleichstherapie, für die die Jahrestherapiekosten zu ermitteln wären.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Qualifikationen von Ärzten und Ärztinnen/Diagnostik

Die Fachinformation von ALPROLIX[®] empfiehlt, die Behandlung durch einen, im Anwendungsgebiet der Hämophilie erfahrenen Arzt durchführen zu lassen.

Behandlungsdauer, Infrastruktur, Notfallmaßnahmen

Aufgrund des Risikos von allergischen Reaktionen auf Faktor-IX-Produkte sollte die initiale Gabe von Faktor IX nach Ermessen des behandelnden Arztes unter medizinischer Beobachtung erfolgen, so dass gegebenenfalls eine angemessene Therapie von allergischen Reaktionen erfolgen kann.

Überwachungsmaßnahmen

Während der Behandlung mit ALPROLIX[®] sollte der Faktor-IX-Spiegel durch eine adäquate Methode (z. B. *One-Stage Clotting* oder *Chromogenic Assay*) bestimmt werden, so dass Dosis und Dosisfrequenz entsprechend angepasst werden können. Insbesondere während großer chirurgischer Eingriffe ist eine präzise Überwachung der Substitutionstherapie durch eine Koagulationsuntersuchung (z. B. durch Bestimmung der Faktor-IX-Aktivität im Plasma) unerlässlich. Patientenindividuell kann das Ansprechen auf das Faktor-IX-Präparat variieren, so dass Unterschiede in Halbwertszeit und *Recovery* (entspricht dem maximalen Anstieg der Aktivität im Patientenplasma nach Verabreichung von 1 I.E. Faktor IX) resultieren.

Nach wiederholter Behandlung sollten die Patienten auf die Bildung von Hemmkörpern untersucht werden.

Bei der Anwendung von Faktor-IX-Produkten bei Patienten mit Lebererkrankungen, postoperativen Patienten, Neugeborenen oder Patienten mit Risiko für thrombotische Ereignisse oder einer Verbrauchskoagulopathie sollte eine klinische Überwachung mit geeigneten biologischen Testverfahren erfolgen, um Frühzeichen einer thrombotischen Komplikation oder einer Verbrauchskoagulopathie festzustellen.

Interaktionen

Entsprechend der Fachinformation von ALPROLIX® sind keine Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln bekannt.

Dokumentation

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von ALPROLIX® an einen Patienten, den Namen und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels aufzuzeichnen, um eine Zuordnung von Patienten zur Charge des Arzneimittels zu ermöglichen.