Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®)

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Modul 3A

Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B

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

Stand: 30.05.2016

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 2
Abbildungsverzeichnis ... 4
Abkürzungsverzeichnis ... 5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen ... 7
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 ... 10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 ... 10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 ... 10
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 ... 25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland ... 33
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ... 39
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 42
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 ... 43
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 ... 44
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung ... 50
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer ... 50
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie ... 54
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 57
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ... 59
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten ... 63
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen ... 65
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 ... 68
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 ... 69
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 72
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation ... 72
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen ... 74
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels ... 74
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan ... 74
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 79
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 ... 79
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 ... 79

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Orte der spontanen Blutungen (nach [12]) 15
Tabelle 3-2: Schweregrade der Hämophilie B nach [9, 25] 17
Tabelle 3-3: Durchschnittliches Alter der Gestorbenen in Lebensjahren (ab 1998), Beschränkung auf männliche Personen (aus [30, 31]) 20
Tabelle 3-4: Todesursachen im Vereinigten Königreich von Hämophilie-A- und Hämophilie-B-Patienten, die nicht mit HIV infiziert waren (Zeitraum 1977-1999) [33] 21
Tabelle 3-5: Grunderkrankung – Identifizierter therapeutischer Bedarf 26
Tabelle 3-6: Mortalität – Identifizierter therapeutischer Bedarf 27
Tabelle 3-7: Morbidität – Identifizierter therapeutischer Bedarf 28
Tabelle 3-8: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Identifizierter therapeutischer Bedarf 29
Tabelle 3-9: Sicherheit/Nebenwirkungen – Identifizierter therapeutischer Bedarf 30
Tabelle 3-10: Therapeutischer Bedarf - Zusammenfassung 31
Tabelle 3-11: Therapeutischer Bedarf – Deckung durch Eftrenonacog alfa 32
Tabelle 3-12: Männliche Geburten in Deutschland (nach [54]) 34
Tabelle 3-13: Angaben zur Prävalenz in Deutschland auf Basis der Daten der WFH und des DHR für das Jahr 2013 36
Tabelle 3-14: Patientenzahlen aufgeteilt in Kinder und Erwachsene nach DHR [62] 37
Tabelle 3-15: Entwicklung der Patientenzahlen bis 2021 39
Tabelle 3-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 39
Tabelle 3-17: Patientenzahlen Hämophilie A/Hämophilie B nach dem Protokoll der 14. Sitzung des DHR Ausschusses vom 24.02.2015 [71] 41
Tabelle 3-18: Patientenzahlen der Hämophilie B nach Alter und Schweregrad (in Anlehnung an das Vorgehen des IQWiG) [53] 41
Tabelle 3-19: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 43
Tabelle 3-20: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 52
Tabelle 3-21: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 53
Tabelle 3-22: Durchschnittliches Körpergewicht laut Mikrozensus 2013 55
Tabelle 3-23: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 56
Tabelle 3-24: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 57

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 60

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 62

Tabelle 3-27: 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) 63

Tabelle 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) 64

Tabelle 3-29: Verteilung der Zielpopulation nach Schweregrad und Altersgruppe 64

Tabelle 3-30: Maßnahmen zur Risikominimierung, die im EPAR veröffentlicht sind 75

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Störung der Blutgerinnungskaskade bei Hämophilie B (und Hämophilie A) nach [2, 6] 13

Abbildung 2: Gesamtverbrauch an Blutgerinnungsfaktor IX in Deutschland (Daten aus dem deutschen Hämophilieregister, DHR) [24] 66

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekenverbände
AEK	Apothekeneinkaufspreis
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
AMG	Arzneimittlegesetz (= Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln)
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AVP	Apothekenverkaufspreis
BÄK	Bundesärztekammer
DDD	Defined Daily Dose
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DHG	Deutsche Hämophilie-Gesellschaft
DHR	Deutsches Hämophilieregister
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FI	Fachinformation
FIX	(Blutgerinnungs-)Faktor IX
FVIII	(Blutgerinnungs-)Faktor VIII
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE	Gesundheitsberichtserstattung
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
GTH	Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung e. V.
HBV	Hepatitis B-Virus
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HRQoL	Health Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
I.E.	Internationale Einheiten (auch als IU abgekürzt, s. dort)

IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis (Internationale Gesellschaft für Thrombose und Hämostase)
IU	International Unit (auch als I. E. abgekürzt, s. dort)
i. v.	intravenös
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
Morbi-RSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
MwSt.	Mehrwertsteuer
NSAID	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (Nichtsteroidale Entzündungshemmer)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pdFIX	plasma derived FIX (plasmatischer Faktor IX, d. h. aus humanem Plasma gewonnen)
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PUP	previously untreated patient(s) (nicht vorbehandelte Patienten)
rFIX	rekombinanter FIX (recombinant FIX)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
SSC	Scientific and Standardization Committee
VerfO	Verfahrensordnung
WFH	World Federation of Hemophilia

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 Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht (Anwendungsgebiet A) ist das zugelassene Anwendungsgebiet von Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®) entsprechend Abschnitt 4.1 der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels:

„Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel).

ALPROLIX kann bei allen Altersgruppen angewendet werden." [1]

Hämophilie B ist eine seltene Erkrankung. Die GKV-Zielpopulation hat eine Größe von ca. 580 – 660 Patienten (s. Abschnitt 3.2.3 bis 3.2.5). Bei Eftrenonacog alfa handelt es sich um ein sogenanntes „halbwertszeitverlängertes" Faktor-IX-Präparat. Damit ist eine effektive Prophylaxe mit selteneren Injektionen erreichbar. Im Vergleich zu konventionellen Faktor-IX-Präparaten wird den Patienten eine bessere Versorgung und eine leichtere und wirksamere Prophylaxe ermöglicht. Dieser wertvolle Beitrag zur Patientenversorgung wird von der Zulassungsbehörde (EMA[1]) als „significant benefit" bewertet.

Bei Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®) handelt es sich daher um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates der EU. Die „Orphan Drug Designation" wurde am 08. Juni 2007 erteilt (EU/3/07/453) erteilt und mit der Zulassung bestätigt (Zulassungsdatum 12.05.2016).

Für die Bewertung eines Zusatznutzens nach § 35a SGB V Absatz 1 Satz 10 gilt:

„Für Arzneimittel, die 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 sind, gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt; Nachweise nach Satz 3 Nummer 2 und 3 müssen nicht vorgelegt werden" [2]

Die Nummern 2 und 3 nach Satz 3 sind der medizinische Nutzen auf der einen Seite und der medizinische Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf der anderen Seite. Das Erbringen eines Nachweises für einen medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht gefordert und somit gibt es auch **keine zweckmäßige Vergleichstherapie**, die an dieser Stelle benannt werden muss.

[1] European Medicines Agency

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).

Es hat am 25.04.2016 ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie" stattgefunden, Vorgangsnummer 2016-B-016 [3]. Im Rahmen dieser Beratung wurde durch den G-BA bestätigt, dass für die Bewertung eines Orphan Drugs wie Eftrenonacog alfa keine zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen ist.

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 gesetzlichen Rahmenbedingungen und formalen Vorgaben werden durch § 35a SGB V [2], die Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) [4], die Verfahrensordnung des G-BA [5], sowie durch die dort zitierten Quellen gegeben.

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. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi) (2016): Alprolix Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

2. Bundesregierung (2011 (Stand April 2014)): § 35a SGB V Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. [Zugriff: 02.12.2015]. URL: http://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/35a.html.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Eftrenonacog alfa (Beratungsanforderung 2016-B-016).
4. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2010 (zuletzt geändert 27.03.2014)): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). [Zugriff: 19.02.2015]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2009): Verfahrensordung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10.06.2009, zuletzt geändert 18. Dezember 2014, in Kraft getreten 16.04.2015;

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.

3.2.1.1 Zielpopulation

Das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht (Anwendungsgebiet A), ist das zugelassene Anwendungsgebiet von Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®) entsprechend Abschnitt 4.1 der zugehörigen Fachinformation:

„Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel).

ALPROLIX kann bei allen Altersgruppen angewendet werden." [1]

ALPROLIX® (Eftrenonacog alfa) ist sowohl zur Behandlung von Kindern als auch Erwachsenen mit Hämophilie B indiziert. Es handelt sich um eine sogenannte Substitutionstherapie, da mit Eftrenonacog alfa der den Patienten fehlende oder mangelnde Gerinnungsfaktor IX ersetzt wird. Der Einsatz umfasst folgende abgrenzbaren Situationen in der Therapie:

- Prophylaxe, d. h. vorbeugende Behandlung, um Blutungsepisoden zu verhindern oder deren Häufigkeit zu verringern
- Bedarfsbehandlung, d. h. Kontrolle und Behandlung von akut auftretenden Blutungsepisoden
- Perioperatives Management (Prophylaxe bei akutem Bedarf aufgrund chirurgischer Eingriffe)

Das zugelassene Anwendungsgebiet definiert die Zielpopulation, bei der ALPROLIX® zulassungskonform angewendet werden kann. Auf diese Zielpopulation konzentriert sich die nachfolgende Beschreibung der Erkrankung.

3.2.1.2 Beschreibung der Erkrankung

Hämophilie ist eine seltene genetische Erkrankung, bei der aufgrund des Mangelns oder Fehlens von Gerinnungsfaktoren das Blut der Betroffenen nicht normal gerinnt [2, 3]. Bei der

Hämophilie B bedingt eine Mutation auf dem X-Chromosom in der Leber eine Synthesestörung des Faktors IX, welcher als Konsequenz bei den Patienten fehlt oder vermindert vorhanden ist [4].

Bei der normalen Hämostase wird bei der Beschädigung eines Gefäßes eine Gerinnungskaskade aktiviert, die letztendlich in der Bildung eines stabilen Fibringerinnsels resultiert. Mehr als 10 verschiedene Gerinnungsfaktoren sind an dieser Gerinnungskaskade beteiligt. Die Gerinnungsfaktoren VIII (FVIII) und IX (FIX) sind zwei essentielle Komponenten dieser Kaskade, die einen Komplex bilden, der dann Faktor X aktiviert (FXa = aktivierter Faktor X). Aktivierter Faktor X ist notwendig, um Prothrombin in Thrombin umzuwandeln, das dann seinerseits die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin katalysiert. Dies initiiert die Bildung eines Gerinnsels.

Faktor IX ist mit 415 Aminosäuren eine relativ kleine Serinprotease, die in der Leber synthetisiert wird (die Synthese ist Vitamin-K-abhängig) [2]. Die Halbwertszeit des natürlichen Gerinnungsfaktors IX beträgt ca. 24 Stunden [5].

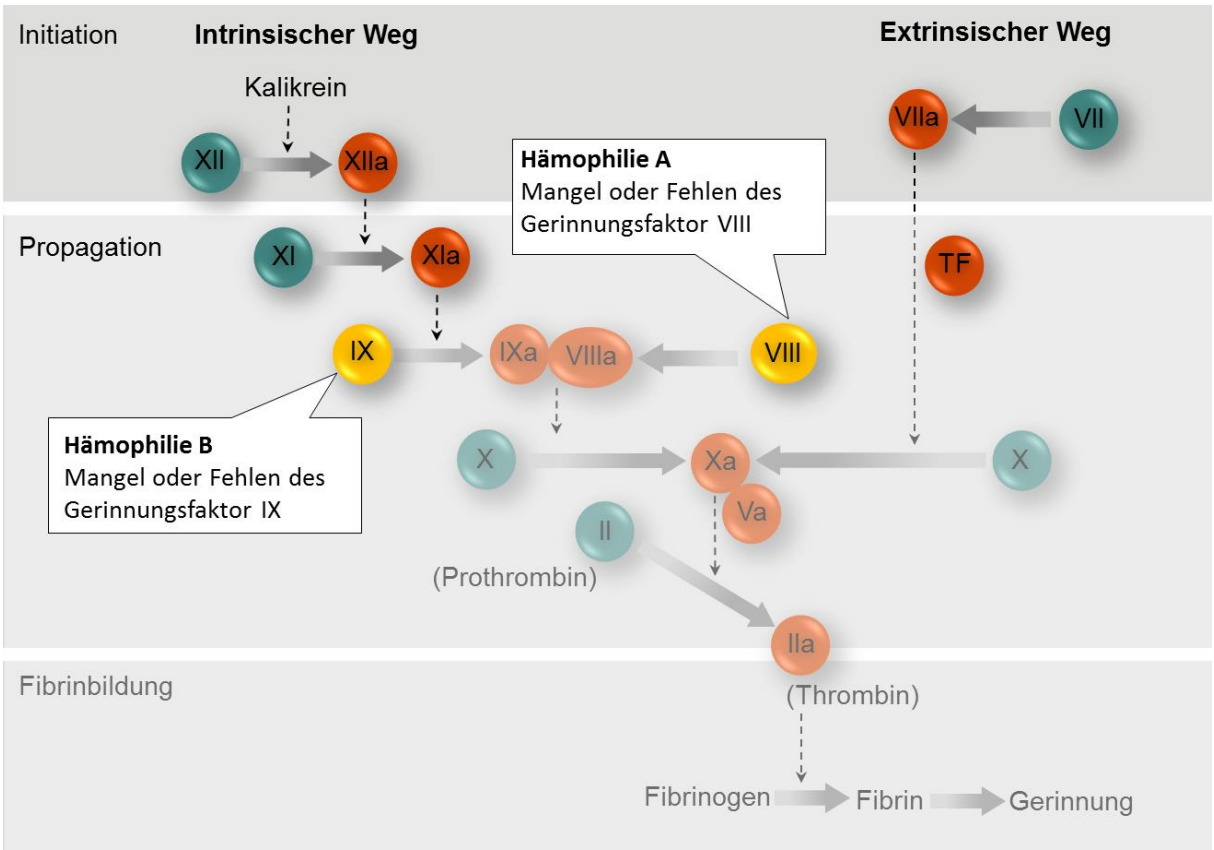

Abbildung 1: Störung der Blutgerinnungskaskade bei Hämophilie B (und Hämophilie A) nach [2, 6]

3.2.1.2.1 Ursachen der Hämophilie B

Hämophilie B ist eine angeborene Koagulopathie, die X-chromosomal rezessiv vererbt wird. Dementsprechend manifestiert sich die Erkrankung fast ausschließlich bei Männern [7, 8]. 80

% der Fälle sind hereditäre Fälle, d. h. das defekte Gen wird durch die Mutter vererbt, in ca. 20 % der Fälle wird die Erkrankung durch Spontanmutation verursacht [5].

Mutationen im FIX-Gen resultieren in einem Faktor-IX-Mangel, der die Unfähigkeit, ausreichend Thrombin für stabile Gerinnsel zu bilden, verursacht. Es wurden bereits über 2.100 verschiedene mögliche Mutationen im Faktor-IX-Gen beschrieben, wovon es sich bei dem überwiegenden Teil um Punktmutationen handelt [2].

Die Art der Genmutation, die der Erkrankung zugrunde liegt, beeinflusst den Schweregrad der Erkrankung (s. Abschnitt 3.2.1.2.3) und das Risiko der Hemmkörperbildung (auch Inhibitoren, neutralisierende Antikörper) bei Therapie mit Faktor-IX-Präparaten. Die Bildung von Hemmkörpern ist eine der wesentlichen Herausforderungen bei der modernen Hämophilie-Therapie und eine der bedeutendsten Nebenwirkungen der Therapie, da diese durch Hemmkörper ganz oder teilweise unwirksam wird (s. Abschnitt 3.2.1.2.2.1.2). Patienten mit Deletionen des Faktor-IX-Gens z. B. haben ein 50%iges Risiko, bei der Therapie mit Faktor-IX-Präparaten Hemmkörper zu entwickeln, bei Patienten mit Missense-Mutationen jedoch ist das Risiko nahezu 0 % [2].

3.2.1.2.2 Symptome

Die Hämophilie manifestiert sich vor allem durch spontan und traumatisch auftretende Blutungen, die bei inadäquater Behandlung schmerzhaft sind und dauerhafte Schäden nach sich ziehen [2]. „Spontane“ Blutungen bedeutet, dass die Blutungen ohne erkennbaren (äußeren) Grund/Auslöser auftreten. Patienten mit Hämophilie neigen aber auch nach Verletzungen dazu, mehr und länger zu bluten als Gesunde (traumatische Blutungen) [9].

Hämophilie B ist klinisch nicht von der häufigeren Hämophilie A[2] zu unterscheiden [2, 10, 11], im Schnitt ist die Blutungsneigung bei Hämophilie B-Patienten jedoch etwas niedriger ausgeprägt als bei Hämophilie-A-Patienten. Dies ist wohl darauf zurückzuführen, dass der Anteil an Patienten mit milderen Formen bei Hämophilie-B-Patienten höher ist (für die Abgrenzung der Schweregrade s. 3.2.1.2.3).

Hämophilie (sowohl A als auch B) äußert sich durch [5, 9]:

- Hämatome, Weichteilblutungen, Gelenkblutungen (Hämarthros)
- Hämaturie, gastrointestinale Blutungen
- Blutungskomplikationen und Wundheilungsstörungen im Rahmen zahnärztlicher und anderer operativer Eingriffe beziehungsweise medizinischer Maßnahmen wie Blutentnahmen oder intramuskuläre Gabe von Medikamenten

[2] Hämophilie A kommt etwa fünf- bis sechsmal so häufig vor wie die Hämophilie B [9]

Je nach Ort und Schwere der auftretenden Blutungen sind diese schwerwiegend bis lebensbedrohlich (s. folgende Tabelle 3-1) [7].

Tabelle 3-1: Orte der spontanen Blutungen (nach [12])

Schweregrad	**Ort der Blutung**
Schwerwiegend	Gelenke (Hämarthros)
	Muskeln, insbesondere in tieferen Kompartimenten (Iliopsoas, Wade, Unterarm)
	Membranen der Schleimhäute in Mund, Gaumen, Nase und Urogenitaltrakt
Lebensbedrohlich	Intrakraniell
	Nacken/Rachen
	Gastrointestinal

Eine akute Gelenkblutung äußert sich durch starke Schmerzen, das Gelenk schwillt an, die Haut fühlt sich oft heiß an. Hämophilie-Patienten spüren den Beginn einer Blutungsepisode oft bevor die klaren klinischen Zeichen manifest werden [7]. Eine akute Gelenkblutung sollte umgehend mit Gerinnungsfaktoren behandelt werden [12]. Durch die Behandlung gehen die Beschwerden in der Regel in wenigen Stunden zurück (v. a. Schmerzen, Schwellungen dauern ggf. noch an [7]). Unbehandelt kann eine Gelenkblutung Wochen dauern und führt meist zu Folgeschäden [9]. Bei einer unbehandelten Hämophilie hat ein Patient mit schwerer Ausprägung schon ab dem Schulkindalter das Vollbild der Hämophiliearthropathie und kann häufig durch die Gehunfähigkeit nur begrenzt an einem normalen sozialen Leben teilnehmen [7]. Dies sollte jedoch durch die heutzutage bestehenden Behandlungsmöglichkeiten (seit ca. 1970) nicht mehr die Regel sein (die modernen Behandlungsoptionen werden unter 3.2.1.2.5 beschrieben).

3.2.1.2.2.1 Komorbiditäten und Komplikationen

Die wesentliche „Folgeerkrankung“, durch die sich die Hämophilie auszeichnet, ist die Hämophiliearthropathie [7], die im Abschnitt „natürlicher Verlauf“ (3.2.1.2.4) detailliert beschrieben wird. Die Arthropathie führt sowohl zu einer Funktionseinschränkung als auch zu chronischen Schmerzen. Dies und die damit einhergehende verminderte physische Aktivität führen häufig im Krankheitsverlauf zur Ausbildung einer Osteoporose [13-15].

3.2.1.2.2.1.1 Infektionsübertragung durch Gerinnungsfaktorpräparate

Viele Hämophilie-Patienten, die vor 1985 geboren sind, leiden zusätzlich zu ihrer Grunderkrankung an chronischen Infektionskrankheiten wie HIV, Hepatitis B oder Hepatitis C. Ursache für diese Erkrankungen war eine Pathogenübertragung durch verunreinigte Präparate, die aus humanem Plasma gewonnen wurden [7]. Sowohl HIV als auch Hepatitis sind Erkrankungen, die zu schwerwiegenden Folgen führen können, teilweise mit tödlichem Ausgang [2]. 10 – 20 % der Hämophilie-Patienten, die chronisch mit HBV oder HCV infiziert

sind, entwickeln eine Leberzirrhose, die das Risiko der Ausbildung eines hepatozellulären Karzinoms stark erhöht [8]. Vor 1985 haben sich geschätzt 60 – 70 % der Patienten mit schwerer Hämophilie mit HIV infiziert, was nachfolgend einen Einfluss auf die Mortalität hatte [16]. Dementsprechend zeigen Sterbestatistiken, dass durch diese Pathogenübertragungen die häufigste Todesursache der Hämophilie-Patienten aktive HIV und Lebererkrankungen geworden sind, unbehandelt sind intrakranielle Blutung die häufigste Todesursache bei Hämophilie-B-Patienten [2].

Heutzutage sind die Reinigungsschritte und Methoden der Virusinaktivierung soweit fortgeschritten, dass HIV, HBV und HCV als potentiell übertragbare Pathogene keine wesentliche Rolle mehr spielen. Dennoch kann das Risiko einer Übertragung von Parvoviren, Hepatitis A und Prionen derzeit jedoch nicht völlig ausgeschlossen werden. Darüber hinaus können neue Pathogene auftreten oder unbekannte Risiken bestehen, die erst später manifest werden [2].

3.2.1.2.2.1.2 Hemmkörperbildung (Bildung neutralisierender Antikörper)

Die Bildung von Antikörpern gegen zugeführte Gerinnungsfaktoren ist eine schwerwiegende klinische Komplikation, die vor allem Patienten mit schwerer Hämophilie betrifft [17]. Nachdem Maßnahmen zur Virusinaktivierung und -entfernung eingeführt worden sind, ist die Bildung von Hemmkörpern heutzutage die schwerwiegendste Komplikation der Behandlung mit Gerinnungsfaktorpräparaten [18]. Bei den Patienten mit Hämophilie B sind mit 1,5 – 3,0 % der Patienten sehr viel weniger Patienten betroffen als bei Hämophilie A-Patienten (30 – 50 %) [2]. Bei Patienten mit schwerer Hämophilie B wurden Hemmkörper bei ca. 4 % der Patienten nachgewiesen [19]. Es wurde beobachtet, dass das Auftreten von Hemmkörpern in der Regel mit einer vollständigen Deletion des Faktor-IX-Gens assoziiert ist [19].

Bei ca. der Hälfte der Patienten sind die Antikörpertiter niedrig und die Hemmkörper verschwinden nach einer Dosiserhöhung wieder von selbst. Bei anderen Patienten werden hohe Antikörpertiter gemessen, die die Wirkung der verabreichten Gerinnungsfaktoren komplett neutralisieren können. Hemmkörper entstehen in der Regel zu Beginn der Therapie bei zuvor unbehandelten Patienten [20, 21].

Patienten mit Hemmkörpern haben substanziell größere Gelenkschäden als Patienten ohne Hemmkörper [21]. Diese Beobachtung unterstreicht die Wichtigkeit der Wirksamkeit der Gerinnungsfaktorpräparate, um negative Morbiditätsereignisse zu verhindern.

3.2.1.2.3 Schweregrade

Charakteristisch für Hämophilie (A oder B) ist die Neigung zu Blutungen („Bluterkrankheit“). Abhängig von der gemessenen Faktor-IX-Aktivität wird Hämophilie B in die Schweregrade mild, moderat und schwer eingeteilt. Die Einteilung basiert auf dem vorhandenen Level Restaktivität, der vorhanden ist, da die vorhandene Restaktivität in der Regel mit der Blutungsneigung und damit der Schwere der Symptome korreliert [22]. Schwere Formen der Hämophilie B äußern sich durch rezidivierende spontane Blutungsepisoden. Ohne eine

adäquate Therapie (Prophylaxe, s. Abschnitt 3.2.1.2.5) kommt es zu Gelenkveränderungen und funktionellen Einbußen [23].

Die Definition einer schweren Hämophilie B kann sich in unterschiedlichen klinischen Studien unterscheiden; in der Regel ist schwere Hämophilie B als das Vorliegen einer Konzentration an Faktor IX von < 1 % oder < 2 % des normalen Plasmaspiegels definiert. Die ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) SSC (Scientific and Standardization Committee) definiert schwere Hämophilie B bei einem Baseline-Level < 1 % [24] weist aber gleichzeitig auf die Schwierigkeiten einer genauen Abgrenzung hin, da es ein hohes Ausmaß an interindividuellen Schwankungen gibt. Eine leicht unterschiedliche Unterteilung bei Patienten mit Hämophilie A und B ist sinnvoll, da die Bestimmung von Plasmaspiegeln unterhalb von 1 % bei Faktor IX schwieriger ist, d. h. die modernen Assays sind für diesen Gerinnungsfaktor weniger sensitiv. Daher definiert auch die EMA Patienten mit einer Restaktivität < 2 % als Patienten mit schwerer Hämophilie B [19]. Diese Einteilung ist auch klinisch sinnvoll, da Patienten, bei denen der Baseline-Wert einen Wert < 2 % annimmt, in der Regel einer dauerhaften Prophylaxe mit Faktor-IX-Präparaten bedürfen.

Tabelle 3-2: Schweregrade der Hämophilie B nach [9, 25][3]

Schweregrad	**Faktorlevel (FIX-Aktivität)**	**Klinisches Bild**
Schwer	0 – 2 % I.E./dl 0 – 2 % des Normalwerts	Typisches Bild mit Spontanblutungen, Gelenk- und Muskelblutungen. Schmerzen und Behinderungen durch chronische Gelenkschäden (bei inadäquater Prophylaxe). Unbehandelt lebensbedrohliche Blutungen nach Verletzungen und im Rahmen von Operationen.
Moderat	> 2 – 5 % I.E./dl > 2 – 5 % des Normalwerts	Spontanblutungen, Gelenk- und Muskelblutungen weniger stark ausgeprägt als bei Patienten mit schwerer Hämophilie B. Häufig schmerzhafte Blutungen nach Verletzungen. Unbehandelt lebensbedrohliche Blutungen nach Verletzungen und im Rahmen von Operationen.
Mild	> 5 – 15 % I.E./dl > 5 – 15 % des Normalwerts	Gelegentlich Gelenk-, Weichteil- und Muskelblutungen nach Verletzungen. Unbehandelt Risiko lebensbedrohlicher Blutungen nach Verletzungen und im Rahmen von Operationen.
Subhämophilie	> 15 – 50 % I.E./dl > 15 – 50 % des	Blutungsneigung nur bei schwerer Verletzung oder Operation, häufig fehlend.

[3] Die Schweregraddefinition weicht in einigen Quellen leicht ab. Diese Unterscheidung betrifft zum einen die Grenze, ab der von einer schweren Hämophilie B gesprochen wird (in einigen Quellen 1 %) und die Aufteilung der milden Formen unter Schaffung der zusätzlichen Kategorie „Subhämophilie“.

	Normalwerts	

3.2.1.2.4 Natürlicher Verlauf[4]

Die Blutungsneigung besteht lebenslang, da bislang keine dauerhaft heilende Therapie bekannt ist. Nach der Geburt manifestiert sich die Hämophilie jedoch oft nicht sofort (abhängig von Schweregrad und Ausmaß der Blutungsneigung[5]), sondern die Blutungshäufigkeit steigt zwischen dem zweiten und vierten Lebensmonat an bzw. zeigt sich symptomatisch, wenn das Kind zu krabbeln oder zu laufen beginnt [2, 3, 7]. Dann kann es ohne äußerlich erkennbare Ursache (spontan) oder nach kleinsten Verletzungen zu schweren Blutungen kommen. Als erstes Zeichen treten meist Hautblutungen und Hämatome auf [9], im weiteren Verlauf dann Gelenkblutungen. So weisen Kinder mit Hämophilie von Beginn an oft blaue Flecken auf, die meisten Kinder erfahren bis zum Alter von 4 Jahren ihre erste Gelenkblutung [2].

Der Verlauf der Erkrankung wird sowohl vom Schweregrad der Erkrankung als auch von der Therapie entscheidend beeinflusst. Der natürliche Verlauf wird im Folgenden differenziert nach Morbidität (Abschnitt 3.2.1.2.4.1) und Mortalität (Abschnitt 3.2.1.2.4.2) dargestellt.

3.2.1.2.4.1 Morbidität

Ohne prophylaktische Substitutionstherapie kommt es bei schwerer Hämophilie zu häufigen spontanen Blutungen, die in schweren Fällen auch wöchentlich auftreten können [2].

Von den spontanen Blutungen betroffen sind v. a. Gelenke, die hohen mechanischen Belastungen ausgesetzt sind, 60 – 70 % aller Blutungen erfolgen in die Knie-, Ellbogen- oder Sprunggelenke [7]. Die Einblutung in die Gelenke führt zu chronischen Entzündungen der Gelenkkapsel. Konsequenz ist ein höheres Risiko für erneute Blutungen in dasselbe Gelenk, wodurch sogenannte „Zielgelenke“ (Engl.: „target joints“) entstehen[6].

Akute Blutungsereignisse sind mit Funktionsverlust und Schmerzen verbunden. Durch wiederholte Blutungen (Chronifizierung) kommt es zur dauerhaften Gelenkschädigung, der Hämophiliearthropathie. Dadurch zeigt sich der natürliche Verlauf der Erkrankung abgesehen vom Mortalitätsrisiko (s. folgender Abschnitt 3.2.1.2.4.2) an einer zunehmenden Behinderung der Patienten durch die Arthropathien (für eine detailliertere Beschreibung s. 3.2.1.2.4.1.1). Zudem führen Gelenkveränderungen und entstehende Hämatome zu Druckatrophien peripherer Nerven und v. a. Muskelblutungen zu irreversiblen Nervenläsionen. Durch die Kompression von Blutgefäßen und Nerven können auch Muskelblutungen akut lebensbedrohlich sein [2].

[4] Die Angaben zum natürlichen Verlauf werden nicht differenziert nach den beiden Erkrankungen Hämophilie A und B vorgenommen, da sich die beiden Gerinnungsstörungen im klinischen Bild (inklusive des natürlichen Verlaufs) nicht unterscheiden (s. auch „Symptome“ Abschnitt 3.2.1.2.2).
[5] Bei Patienten mit schwerer Hämophilie treten die ersten Spontanblutungen in der Regel in einem Alter von 5 – 6 Monaten auf, bei Patienten mit moderater Hämophilie im Schnitt mit 1 – 2 Jahren [20].
[6] Definiert als mindestens 3 Blutungen innerhalb von 3 Monaten im gleichen Gelenk

Trotz prophylaktischer Behandlung (s. Abschnitt 3.2.1.2.5) entwickeln viele Patienten mit schwerer Hämophilie meist in der zweiten oder dritten Lebensdekade eine Hämophiliearthropathie [26]. Hierfür reichen offenbar wenige Blutungen oder auch kleinere, unbemerkte (subklinische) Blutungen aus, die trotz der Prophylaxe auftreten [27].

Ältere Patienten mit schwerer Hämophilie haben fast immer Arthropathien eines oder mehrerer Gelenke, weil sie entweder in der Kindheit keine Prophylaxe erhalten haben oder diese zu einem späteren Zeitpunkt beendet wurde.

3.2.1.2.4.1.1 Arthropathien (medizinischer Hintergrund)

Durch die Gelenkblutungen kommt es zur Ablagerung von Hämosiderin in der Synovia (Gelenkinnenhaut) [3, 7, 26]. Durch diese Ablagerungen kommt es zur Freisetzung von Enzymen, Zytokinen und Chemokinen, die eine chronische Entzündung hervorrufen [2]. Es kommt zu Synovialproliferation und Hypertrophie. Letztlich manifestieren sich Knorpeldestruktionen und zystische Knochenläsionen, das Gelenk verformt sich [7].

Die physischen Veränderungen und die chronische Entzündung im Gelenk macht das Gelenk anfällig für Blutungsrezidive („Zielgelenke“, s. oben) [2, 7, 9].

Die aktive und passive Beweglichkeit des betroffenen Gelenkes ist durch die Schmerzen eingeschränkt und die Patienten halten das Gelenk oft in einer Schonhaltung. Durch die physischen Veränderungen auf der einen Seite (Funktionsbeeinträchtigung) und den Schmerzen auf der anderen Seite vermeiden die Patienten eine Belastung/Nutzung der Gelenke (Schonhaltung und Aktivitätsminderung). Als Folge entstehen Muskelatrophien und Gelenkdestabilisierungen, die die Aktivität der Patienten noch weiter einschränken. Es entstehen Fehlhaltungen, die langfristig den ganzen Körper betreffen können [7, 9].

Die Hämophiliearthropathie ist die bedeutendste Folgeerkrankung der Hämophilie [7]. Durch die beschriebenen Effekte kann die Funktionsbeeinträchtigung bis zur Invalidität führen.

3.2.1.2.4.2 Mortalität

Schwere Hämophilie B ist eine schwere Erkrankung, die unbehandelt zu einem frühzeitigen Tod führt [18]. Bekannt geworden ist die Hämophilie B als „Royal disease“, da Königin Victoria von England Trägerin der Erkrankung war und diese an mehrere Nachfahren weitergegeben hat. Ihr Sohn Leopold war erkrankt und verstarb im Alter von 31 Jahren an den Folgen einer Blutung [4, 28]. Unbehandelte Patienten mit weniger optimalen Lebensbedingungen erreichten zu der Zeit nur selten das Erwachsenenalter. Bei unbehandelter Hämophilie A hatten die Erkrankten bis ca. 1970 eine durchschnittliche Lebenserwartung von unter 20 Jahren[7] [7, 20], zwischen 1831 und 1920 lag die mediane Lebenserwartung bei 11 Jahren [29]. Haupttodesursache vor der Einführung der Substitutionstherapie mit

[7] Bei vergleichbarer klinischer Manifestation sind die zu Hämophilie A beschriebenen Daten auf Patienten mit Hämophilie B übertragbar. Hämophilie A und Hämophilie B lassen sich nur durch Einzelfaktorenanalyse unterscheiden [23].

Gerinnungsfaktorpräparaten waren mit einer Häufigkeit von 30 % insbesondere intrakranielle Blutungen [4, 29].

Heutzutage hat die Lebenserwartung von Hämophilie-Patienten (A oder B) in Deutschland (und anderen europäischen Ländern) näherungsweise normale Werte erreicht [9], was auf die Möglichkeit der Substitution der fehlenden oder mangelnden Gerinnungsfaktoren zurückzuführen ist [20]. Für Hämophilie A ist dieser Effekt gut dokumentiert, da es sich um die häufigere Erkrankung handelt (s. auch Abschnitt 3.2.3).

Für Deutschland finden sich über die Gesundheitsberichtserstattung des Bundes[8] folgende Angaben: Während das durchschnittliche Sterbealter von Männern in den Jahren 2005 – 2014 von 71,9 Jahren leicht angestiegen ist auf 74,7 Jahre, sind die männlichen Hämophilie A-Patienten 1998 im Schnitt mit 51,1 Jahren gestorben, im Jahr 2005 mit durchschnittlich 63,0 Jahren und im Jahr 2014 dann mit 68,5 Jahren [30, 31] (s. Tabelle 3-3).

Das mittlere Sterbealter von 51,1 Jahren im Jahr 1998 ist trotz der Therapiemöglichkeit mit Gerinnungsfaktorpräparaten noch relativ niedrig, da die durch HIV-, HBV- und HCV-Übertragung erhöhte Mortalität in diesem Zeitraum noch eine wesentliche Rolle gespielt hat [18]. Aus diesem Grund wurde in den 1980er und 1990er Jahren die Lebenserwartung der an Infektionen erkrankten Patienten sogar zwischenzeitlich auf nur 35 – 40 Jahre bestimmt. Die mediane Lebenserwartung sank bei Patienten mit schwerer Hämophilie von 63 Jahren im Zeitraum von 1972 – 1985 auf 59 Jahre im Zeitraum von 1992 – 2001, wobei nach Ausschluss aller durch virale Erkrankungen verursachten Todesfälle, eine Lebenserwartung von 72 Jahren errechnet wurde. Dabei sollte man nicht vergessen, dass selbst ein Sterbealter von 35 – 40 Jahren bereits eine dramatische Verbesserung gegenüber dem natürlichen Verlauf der Erkrankung darstellt (s. o.) und den erheblichen therapeutischen Nutzen der Gerinnungsfaktorpräparate demonstriert.

Trotz allen Verbesserungen liegt auch das aktuelle Sterbealter von Hämophilie-Patienten durchschnittlich mehr als 6 Jahre unter dem Durchschnitt der männlichen Gesamtbevölkerung.

Tabelle 3-3: Durchschnittliches Alter der Gestorbenen in Lebensjahren (ab 1998), Beschränkung auf männliche Personen[9] (aus [30, 31])

Bevölkerungsgruppe	**1998**	**1999**	**2000**	**2005**	**2010**	**2011**	**2012**	**2013**	**2014**
Männer (Alle Krankheiten und Folgen	70,5	70,6	70,8	71,9	73,4	73,7	74,2	74,5	74,7

[8] Gemeinsam getragen von RKI (Robert Koch-Institut) und Destatis (Statistisches Bundesamt)
[9] Quelle für die Daten ist die Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (gbe-bund). Die Daten für das Jahr 2014 wurden jeweils am 15.12.2014 ergänzt. Die Angaben der Hämophilie-Patienten beziehen sich explizit auf Patienten mit Hämophilie A, Daten für Hämophilie B-Patienten sind in der Quelle nicht abgebildet. Aufgrund der Ähnlichkeit der Erkrankungen und der Symptomatik ist ein vergleichbarer Trend für Hämophilie B plausibel.

Bevölkerungsgruppe	**1998**	**1999**	**2000**	**2005**	**2010**	**2011**	**2012**	**2013**	**2014**
äußerer Ursachen)									
Männliche Hämophilie-A-Patienten (D66: Hereditärer Faktor VIII-Mangel)	51,1	41,6	53,6	63,0	60,0	63,3	61,4	62,5	68,5

Die Substitutionstherapie mit Gerinnungsfaktorpräparaten ist derzeit die einzige Möglichkeit die Betroffenen vor einem frühzeitigen Tod zu bewahren. Ein wesentlicher Grund für die Annäherung an eine normale Lebenserwartung der Patienten ist die Verfügbarkeit sichererer Präparate und einer daraus folgenden besseren Prophylaxe der Patienten (für Details zur Behandlung s. Abschnitt 3.2.1.2.5).

Hämophilie-Patienten können durch die Behandlung mit Gerinnungsfaktorpräparaten zwar ein nahezu normales Alter erreichen, dennoch können Blutungen, insbesondere intrakranielle, retropharyngeale und gastrointestinale Blutungen, sowie Blutungskomplikationen auch weiterhin zu lebensbedrohlichen Zuständen führen. Die blutungsbedingte Mortalität wird heute auf ca. 15 – 20 % geschätzt [29, 32].

Auch sterben immer noch Hämophilie-Patienten an Leberschäden, die auf eine durch Gerinnungsfaktoren übertragene Hepatitis zurückzuführen ist. Deutlich wird dies an einer englischen Studie zur Untersuchung der Mortalität von Hämophilie-Patienten, in der auch die Todesursachen untersucht worden sind (Tabelle 3-4) [33].

Tabelle 3-4: Todesursachen im Vereinigten Königreich von Hämophilie-A- und Hämophilie-B-Patienten, die nicht mit HIV infiziert waren (Zeitraum 1977-1999) [33]

Todesursachen, die in der Hämophilie-Population signifikant erhöht waren **(Patienten mit schwerer Hämophilie, Vergleich nationale Mortalität)**	**Beobachtete Todesfälle**	**Erwartete Todesfälle**	**Quotient (beobachtet/ erwartet)**
Gerinnungsstörungen	14	0,25	55,56
Intrakranielle Blutung	62	1,58	39,29
Andere, nicht näher spezifizierte Blutung	27	0,08	341,77
Verletzung (exklusive Selbstmord und Vergiftung)	17	6,00	2,84
Hepatitis und Lebererkrankungen	12	1,02	11,72
Leberkrebs	10	0,30	32,89
Schlecht definierte zerebrovaskuläre Erkrankung	20	3,48	5,76
Verdauungssystem (exklusive Leber und Hämorrhagie)	4	1,60	2,49
Hodgkin-Erkrankung	1	0,20	4,98

Die Angaben in Tabelle 3-4 zeigen, dass Blutungen und Lebererkrankungen zu den häufigsten Todesursachen gehören, die bei Hämophilie-Patienten deutlich häufiger beobachtet werden als in der Normalbevölkerung. Lebererkrankungen sind eine Spätfolge der chronischen Infektionen mit Hepatitis B und Hepatitis C, auch HIV-Infektionen spielten als Todesursache von Hämophilie-Patienten eine Rolle. Besonders die Leberzirrhose als Spätfolge von chronischen Hepatitis-Infektionen sind auch 2009/2010 bei den Hämophilie-Patienten in Deutschland als häufige Todesursache zu nennen [34]. Eine Vermeidung der Übertragung von Pathogenen jeglicher Art ist damit ein zentraler Aspekt, der nur durch Implementierung entsprechender Maßnahmen im Herstellungsprozess von Gerinnungsfaktorpräparaten umgesetzt werden kann und muss (z. B. Vermeidung der Verwendung humaner Ausgangsmaterialien wie Blutplasma) [19].

Neben Lebererkrankungen und HIV sind Blutungen eine Haupttodesursache, diese sind ein direktes Symptom der Hämophilie. Eine Verhinderung von akuten Blutungen hat damit einen direkten Einfluss auf die Mortalität der Patienten. Eine Voraussetzung, um schwere, lebensbedrohliche Blutungen zu verhindern, ist eine effektive Prophylaxe (s. Behandlung, folgender Abschnitt 3.2.1.2.5).

3.2.1.2.5 Behandlung

Die Hämophilie B ist nicht heilbar und die medikamentöse Therapie der Grunderkrankung beruht auf der lebenslangen, individuellen Substitution des mangelnden oder fehlenden Blutgerinnungsfaktors IX [2]. Durch diese Therapie werden Blutungsereignisse mit entsprechenden behandlungsbedürftigen Folgeschäden verhindert werden [3], eine frühzeitige Prophylaxe (Primärprophylaxe) führt zu deutlich geringerer Morbidität in späteren Jahren [35].

Hämophilie-Patienten sind in einem umfassenden Behandlungsprogramm am besten aufgehoben, da neben der Kontrolle akuter Blutungen auch die Funktion des Muskel-Skelett-Apparates und die psychosoziale Gesundheit der Patienten betroffen sind [12]. Es wird empfohlen, dass die Behandlung grundsätzlich in einem Hämophiliezentrum (sog. „Comprehensive Care Centre“) oder in Zusammenarbeit mit einem solchen erfolgen sollte [29, 36]. Die Behandlung umfasst [9]:

- Ersatz der fehlenden Gerinnungsfaktoren (medikamentöse Therapie)
- Behandlung von Schmerzen
- Krankengymnastik
- Orthopädische Betreuung
- Psychosoziale Unterstützung

Eine adäquate Schmerztherapie ist bei Hämophilie-Patienten von großer Wichtigkeit und auch eine Herausforderung, da die Patienten durch die akuten Blutungsereignisse auf der einen

Seite und durch die dauerhaften Gelenkschäden auf der anderen Seite sowohl akut als auch chronisch unter Schmerzen leiden, die darüber hinaus möglichst nicht mit blutungsfördernden NSAIDs behandelt werden sollten [9, 12].

Es wird deutlich, dass es sich bei der Hämophilie B um ein komplexes Krankheitsgeschehen handelt, das eine entsprechende Herausforderung für die Behandler darstellt.

Entsprechend der Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer gelten die folgenden Ziele in der medikamentösen Therapie (sowohl Hämophilie A als auch Hämophilie B) [36]:

- Verhütung von Blutungen,
- Behandlung von Blutungen, deren Komplikationen und Folgeschäden,
- Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen,
- Die Verhütung von Nebenwirkungen der Behandlungen und
- Die Integration des Hämophilen in ein normales soziales Leben.

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers liegt der Schwerpunkt alleine auf der Behandlung und Prävention akuter Blutungsereignisse durch Substitution mit Faktor IX und nicht auf der Behandlung von bereits eingetretenen Gelenkschäden, adäquater Schmerztherapie oder einer psychosozialen Betreuung. Die Prävention und Behandlung von Blutungen mit dem fehlenden oder mangelnden Gerinnungsfaktor [12] ist nicht nur das primäre Ziel der Behandlung, sondern auch das Anwendungsgebiet von Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®).

Die Substitution des Faktor IX erfolgt intravenös (i. v.). Nachdem der Patient in der Anwendung ausreichend geschult ist, soll die Applikation im Idealfall durch den Patienten selbst in eigenen Räumlichkeiten stattfinden (Heimselbstbehandlung). Dies erlaubt dem Patienten ein hohes Maß an Unabhängigkeit und steigert so die Lebensqualität.

Je nach Schwere der Erkrankung, d. h. der Blutungsneigung des Patienten, und auch der Patientenpräferenz und der persönlichen Probleme mit einer dauerhaften intravenösen Therapie, werden bei der Therapie mit Blutgerinnungsfaktorkonzentraten im Großen und Ganzen zwei verschiedene Behandlungsansätze verfolgt: Bedarfsbehandlung („On-demand-treatment“, s. Abschnitt 3.2.1.2.5.1) und Langzeitprophylaxe (s. Abschnitt 3.2.1.2.5.2).

3.2.1.2.5.1 Bedarfsbehandlung

Unter der Bedarfsbehandlung versteht man die Therapie auftretender Blutungsepisoden, sowie die Prophylaxe bei einem akuten Bedarf wie einer Operation oder einer Zahnbehandlung [7, 9]. Beim Auftreten einer Blutung wird mit Gerinnungsfaktor IX therapiert bis die Blutung gestillt, die Schmerzen gelindert und die funktionellen Symptome abgeklungen sind.

Akute Blutungen können lebensbedrohlich sein und sollten daher so schnell wie möglich behandelt werden (wenn möglich innerhalb von 2 Stunden), im Zweifel sollte sich immer für eine Behandlung entschieden werden [12, 21].

Die Behandlung mit Faktor-IX-Präparaten bei Bedarf wirkt sehr effektiv, verhindert aber nicht per se die Blutung (da diese ja bereits eingetreten ist) und die damit einhergehende Entzündungsreaktion. Folgeschäden bleiben vor allem im Laufe vieler Jahre bei einer reinen Bedarfsbehandlung dennoch zurück.

3.2.1.2.5.2 Prophylaxe

Das Ziel einer Langzeitprophylaxe ist, das Auftreten spontaner Blutungen komplett zu unterbinden [2]. Für Patienten mit schwerer Hämophilie B und Patienten, die trotz moderater Hämophilie B eine starke Blutungsneigung aufweisen, ist die Langzeitprophylaxe die Therapie der Wahl, um Behinderungen und chronische Schmerzen so lange wie möglich hinauszuzögern oder gar zu vermeiden. Eine solche Prophylaxe wird auch von der World Federation of Hemophilia (WFH) empfohlen, da nur so eine normale muskuloskelettale Funktion aufrecht erhalten werden kann [12].

Die Idee einer Prophylaxe im Gegensatz zu einer reinen Bedarfsbehandlung auftretender Blutungsepisoden hat sich historisch aus der Beobachtung entwickelt, dass Patienten mit einer Restaktivität des entsprechenden Gerinnungsfaktors von > 1 I.E./dl nur selten spontane Blutungen erfahren und als Konsequenz auch einen sehr viel besseren Erhalt der Gelenkfunktion haben [2, 37]. Die prophylaktische Behandlung ist der reinen Bedarfsbehandlung sowohl in Bezug auf die Vermeidung der Hämophiliearthropathie (Morbidität) [27, 35] als auch in Bezug auf gesundheitsbezogene Lebensqualität und Mortalitätsrisiko überlegen [38].

Unterschieden werden nach WFH-Leitlinie [12] und ISTH [24]:

- Primäre Prophylaxe: regelmäßige Behandlung, begonnen spätestens vor dem 3. Lebensjahr und vor der 2. Gelenkblutung sowie vor Nachweis osteochondraler Schäden.

- Sekundäre Prophylaxe: regelmäßige Behandlung, begonnen nach der 2. Gelenkblutung und vor Nachweis osteochondraler Schäden.

- Tertiäre Prophylaxe: regelmäßige Behandlung, begonnen nachdem bereits osteochondrale Schäden eingetreten sind.

- Intermittierende Prophylaxe: unregelmäßige, bedarfsorientierte Behandlung zur Vorbeugung von Blutungen an weniger als 45 Wochen im Jahr.

Generell sollte eine individuelle Anpassung des Therapieschemas und der Substitutionsdosis an die Krankheitshistorie, das Lebensalter, klinische Situation, individuell unterschiedliche Recovery (entspricht dem maximalen Anstieg der Aktivität im Patientenplasma nach

Verabreichung von 1 I.E. Faktor IX), Halbwertszeit und auftretende Nebenwirkungen (z. B. Hemmkörperbildung) erfolgen. Insbesondere sollten Häufigkeit und Lokalisierung der Blutung, jeweiliger Zustand der Gelenke und Begleiterkrankungen (Leberschäden, HCV, HBV, HIV) berücksichtigt werden.

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.

In der Therapie der Hämophilie B gibt es in mehrfacher Hinsicht ungedeckten therapeutischen Bedarf. Dieser betrifft auf der einen Seite eine mögliche Heilung, die Pathogensicherheit und die Bildung von Hemmkörpern, auf der anderen Seite die Optimierung der vorhandenen Therapieoptionen bezüglich Therapieadhärenz und Lebensqualität.

Eine Heilung ist derzeit nicht möglich, die vorhandenen Präparate sind bereits sehr sicher und wie die Bildung von Hemmkörpern sicher verhindert werden kann ist noch nicht abschließend erforscht. So können diese Punkte nicht zielgerichtet als Ansatzpunkt für die Entwicklung einer neuen, besseren Therapieoption dienen.

Dementsprechend wurde Eftrenonacog alfa (längere Halbwertszeit und Wirkung durch Fusion mit einem Fc-Fragment) mit dem Ziel entwickelt, einen besseren Schutz der Patienten, eine größere Therapieadhärenz und eine höhere Lebensqualität zu erreichen.

Im Folgenden Abschnitt 3.2.2.1 wird der therapeutische Bedarf im Detail erläutert und beschrieben.

3.2.2.1 Ausführliche Beschreibung des therapeutischen Bedarfs

Hämophilie B ist eine schwerwiegende Erkrankung, die X-chromosomal rezessiv vererbt wird. Eine Heilung der Erkrankung (z. B. durch Gentherapie) gibt es bisher noch nicht, was den größten ungedeckten Bedarf im Anwendungsgebiet darstellt. Dieser ungedeckte Bedarf wird derzeit weder durch Eftrenonacog alfa noch durch eine alternative Therapie gedeckt.

Sowohl Hämophilie B als auch Hämophilie A sind Erkrankungen, die sich theoretisch für einen gentherapeutischen Ansatz eignen, da auch ein geringer Anstieg der Expression des jeweiligen Gerinnungsfaktors den Phänotyp der Erkrankung von einer schweren zu einer moderaten oder milden Form ändern kann [8]. Die Forschung beschäftigt sich mit diesem Thema mit ersten Erfolgen in Tierversuchen, eine Anwendung am Menschen liegt jedoch noch in ferner Zukunft [2].

Tabelle 3-5: Grunderkrankung – Identifizierter therapeutischer Bedarf

Beobachtung	**Resultierender therapeutischer Bedarf**
• Es handelt sich um eine schwerwiegende, chronische Erkrankung, die derzeit nicht geheilt werden kann.	Heilung

Bei der weiteren Darstellung des therapeutischen Bedarfs und dessen Deckung durch Eftrenonacog alfa bei der Behandlung der Hämophilie B wird sich im Folgenden an den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit/Nebenwirkungen orientiert.

3.2.2.1.1 Mortalität

Vor Einführung der Substitutionstherapie waren insbesondere intrakranielle Blutungen mit einer Häufigkeit von 30 % die Haupttodesursache der an Hämophilie[10] erkrankten Patienten [18, 29]. Trotz des erheblichen Zusatznutzens, den die Behandlung mit Gerinnungsfaktorpräparaten gebracht hat, ging in den 1970er und 1980er Jahren die schwere Hämophilie A weiterhin mit einer ca. doppelt so hohen Mortalität und einer um acht Jahre reduzierten Lebenserwartung im Vergleich zur Gesamtbevölkerung einher (Details zur Mortalität s. Abschnitt 3.2.1.2.4.2). Eine erhöhte Sterbewahrscheinlichkeit ist bei Patienten mit schwerer Hämophilie B auch bei lebenslanger Prophylaxe zu erwarten. In einer im Zeitraum von 1977 bis 1998 im Vereinigten Königreich durchgeführten Studie waren 34 % der dokumentierten Todesfälle innerhalb der beobachteten Patientenpopulation (Hämophilie A und B) auf intrakranielle Blutungen zurückzuführen [33]. Das Risiko für das Auftreten dieser Blutungen ist bereits bei Neugeborenen achtmal höher als in der Normalbevölkerung, eine Tatsache, die den Schweregrad der Erkrankung verdeutlicht [39]. Die blutungsbedingte Mortalität wird in neuerer Zeit auf 15 – 20 % geschätzt [29, 32] (s. auch Abschnitt 3.2.1.2.4.2).

Nach dem Jahr 1985 stieg die Mortalität aufgrund der Übertragung von HIV, HBV und HCV durch kontaminierte Gerinnungsfaktorpräparate an [29, 32, 34] (s. Abschnitt 3.2.1.2.4.2). Die Sicherheit von Gerinnungsfaktorpräparaten (egal ob rekombinant oder aus humanem Plasma gewonnen) kann nicht in klinischen Studien erfasst werden, vielmehr müssen entsprechende Test-, Inaktivierungs- und Abreicherungsschritte im Herstellungsprozess implementiert sein [19]. Hersteller, die humanes Plasma als Grundlage für die Produktion verwenden, müssen entsprechende Testverfahren bei der Auswahl der Spender garantieren und ein Screening der Plasmapools auf bestimmte Infektionsmarker sicherstellen [19]. Die modernen Maßnahmen der Virusabreicherung und -inaktivierung werden als hocheffektiv angesehen und als geeignet, behüllte Viren zu entfernen. Das gilt jedoch nicht für unbehüllte Viren, wie z. B.

[10] Wie bereits in Abschnitt 3.2.1 wird in Bezug auf Mortalität und Krankheitsverlauf auch bei der Beschreibung des therapeutischen Bedarfs keine Differenzierung nach den beiden Erkrankungen Hämophilie A und Hämophilie B vorgenommen.

Hepatitis A-Virus und Parvovirus B19. Eine Übertragung von z. B. Prionen oder neuen, noch nicht identifizieren Risikoerregern kann grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden [19].

Tabelle 3-6: Mortalität – Identifizierter therapeutischer Bedarf

Beobachtung(en)	**Resultierender therapeutischer Bedarf**
• Das Mortalitätsrisiko von Patienten mit schwerer Hämophilie ist erhöht. • Die Lebenserwartung ist trotz der Therapiemöglichkeiten niedriger als die der durchschnittlichen männlichen Bevölkerung. • Die blutungsbedingte Mortalität wird in neuerer Zeit auf 15 – 20 % geschätzt.	Effektive Verhinderung von lebensbedrohlichen Blutungen, v. a. intrakraniellen Blutungen.
• Infektionen, die durch kontaminierte Gerinnungsfaktorpräparate übertragen wurden, führten zu einer erhöhten Mortalität durch HIV-, HBV- und HCV-verursachte Erkrankungen (AIDS, Hepatitis)	Dauerhaft effektive Maßnahmen zur Minimierung der Pathogenbelastung im Ausgangsmaterial, Pathogeninaktivierung und Pathogenabreicherung. Nach Möglichkeit keine Verwendung humaner Ausgangsmaterialien.

3.2.2.1.2 Morbidität

Hämophilie B-Patienten leiden an spontanen Blutungen (v. a. Muskel- und Gelenkeinblutungen), die letztlich zur Ausbildung der Hämophiliearthropathie führen (s. 3.2.1.2.4.1). Darüber hinaus drohen bei traumatischen Blutungen lebensbedrohliche Blutverluste und die Wundheilung ist verzögert. Vor allem die Gelenkschäden sind ursächlich für die erhöhte Morbidität, insbesondere bei älteren Hämophilie-Patienten [13, 14]. Die Mehrheit der Patienten mit einem Alter > 65 Jahre leidet an einer Hämophiliearthropathie in vier oder mehr von den sechs am häufigsten betroffenen Gelenken (Knie-, Ellenbogen-, Sprunggelenke) [14]. Wenn die Behandlung nicht adäquat ist, führen die wiederkehrenden Blutungen bereits in den ersten zwei Jahrzehnten des Lebens zu einer so massiven Verschlechterung der Muskel- und Gelenkfunktion, dass diese mit gravierenden Funktionsverlusten, Muskelatrophie, Schmerzen, Deformationen und Kontrakturen einhergehen.

Trotz der Möglichkeit der Behandlung mit Faktor-IX-Präparaten, die heutzutage in Deutschland möglich ist, treten die Gelenkerkrankungen und deren Folgeerscheinungen weiterhin auf. Damit besteht ein weiterer ungedeckter Bedarf in der Optimierung der bestehenden Therapiemöglichkeiten der Patienten, bzw. in einem besseren Schutz durch die Prophylaxe.

Um Blutungsepisoden und ihre Konsequenzen weitgehend zu vermeiden, ist eine Langzeitprophylaxe mit Faktor-IX-Präparaten das Mittel der Wahl [27, 38, 40]. Der Erfolg der Hämophiliebehandlung und damit auch die resultierende Lebenssituation der Patienten hängen von der Wirksamkeit der Präparate auf der einen Seite, auf der anderen Seite aber auch von der lebenslangen Kooperation von Patienten, sozialem Umfeld und Behandlern ab. Gründe für eine Unterversorgung der Patienten, die eindeutig von einer Langzeitprophylaxe profitieren würden, sind:

- Unzureichender Schutz während der Prophylaxe (sehr niedrige Talspiegel im Zeitraum kurz vor einer Folgeinjektion[11])
- Schlechte Therapieadhärenz (häufige Injektionen, schlechter venöser Zugang, Sicherheitsbedenken in Bezug auf Pathogenübertragungen) [40]
- Wunsch von Behandlern und Eltern häufige Injektionen bei kleinen Kindern zu vermeiden
- Hohe Therapiekosten
- Verlust der Wirksamkeit durch Bildung neutralisierender Antikörper

Häufige Applikation zur prophylaktischen Anwendung und ein schlechter venöser Zugang können dazu führen, dass zentrale Venenkatheter verwendet werden. Diese sind wiederum mit größeren Komplikationsrisiken wie z. B. Infektionen verbunden. Auch die Notwendigkeit von zentralen Venenkathetern kann den Zugang zu effektiver Prophylaxe verhindern, da ein solcher Eingriff mit den entsprechenden Risiken gerne vermieden wird.

Tabelle 3-7: Morbidität – Identifizierter therapeutischer Bedarf

Beobachtung(en)	**Resultierender therapeutischer Bedarf**
• Es gibt Hämophilie-B-Patienten, die trotz Therapieadhärenz unter Langzeitprophylaxe noch Blutungen erfahren.	Besserer Schutz unter Prophylaxe, z. B. durch Vermeidung von Talspiegeln unter 1 I. E./dl bzw. besser noch 3 I.E./dl.
• Häufige Injektionen und mit den Injektionen assoziierte Komplikationen können eine gute Therapieadhärenz verhindern.	Präparate, die bei längeren Dosierungs-intervallen oder niedrigeren Dosierungen einen gleichwertigen oder besseren Schutz liefern und dadurch die Therapieadhärenz verbessern.

[11] In der Regel wird für Hämophilie A eine Grenze von 1 % angegeben, um den Patienten einen relativ guten Schutz vor Blutungen zu geben, diese Grenze ist für Hämophilie B jedoch nicht ausreichend nachgewiesen. Aufgrund der schlechteren Sensitivität der Assays für Faktor IX ist ein entsprechend niedriger Blutspiegel (vor allem in der täglichen Routine der medizinischen Praxis) darüber hinaus nicht sicher bestimmbar. In klinischen Studien ist es daher sinnvoll, das Erreichen eines Talspiegels von sowohl 1 % als auch 3 % zu messen.

3.2.2.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Schmerzen und eingeschränkte Mobilität infolge von Einblutungen in Gelenke und Muskeln schränken die Lebensqualität direkt ein (Schmerz, Deformierungen, Funktionsverluste) [41] und treten trotz der Möglichkeit der Faktor-IX-Substitutionstherapie nach wie vor auf. Ältere Menschen, v. a. wenn in jungen Jahren noch keine adäquate Therapie verfügbar war, leiden oft an fortgeschrittener Arthropathie [42]. Die Erkrankung beeinflusst über die direkt körperlichen Probleme hinaus auch die psychosoziale Gesundheit der Patienten mit einer entsprechenden Erniedrigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [42, 43]. Patienten, die als Konsequenz ihrer Behandlung mit HIV oder Hepatitis infiziert worden sind, sind auch durch diese Infektionen von einer Lebensqualitätsminderung betroffen [42].

Für die Patienten ist allein der Zugang zu Faktor-IX-Präparaten eine wesentliche Verbesserung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität [44]. Auf der einen Seite steht hier natürlich der Aspekt der akuten Behandlung und der Prophylaxe von Blutungsereignissen, auf der anderen Seite sollte man nicht unterschätzen, wie allein die Möglichkeit der Therapie das Leben der betroffenen revolutioniert. Anstatt in ständiger Angst zu leben, können die Betroffenen ihr Leben selbst gestalten [42].

Es konnte gezeigt werden, dass Patienten der individuellen Wahl des verwendeten Behandlungsschemas einen maßgeblichen Einfluss auf ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL = Health Related Quality of Life) beimessen [43]. Der Zugang zu wirksamen und sicheren Gerinnungsfaktorpräparaten für die Patienten eine wesentliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [42].

Der guten Wirksamkeit der Langzeitprophylaxe stehen häufige Injektionen und lebenslange Therapie gegenüber, die die Patienten belasten und teilweise zu schlechter Therapieadhärenz führen. Für die Patienten ist bei der Präparatewahl eine möglichst niedrige Applikationsfrequenz und eine gute Wirksamkeit wichtig, wobei ersteres im täglichen Leben sogar den höheren Stellenwert einnehmen kann [45].

Tabelle 3-8: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Identifizierter therapeutischer Bedarf

Beobachtung(en)	Resultierender therapeutischer Bedarf
• Die Lebensqualität der Patienten wird auf der einen Seite durch die Morbidität beeinflusst (s. dort Abschnitt 3.2.2.1.2) auf der anderen Seite durch die Therapie.	Präparate, die in Häufigkeit der Anwendung und Verträglichkeit eine möglichst geringe Belastung für die Patienten darstellen und dennoch den bestmöglichen Schutz gewährleisten.

3.2.2.1.4 Sicherheit/Nebenwirkungen

Ein Sicherheitsaspekt, der im Bereich der Hämophilie-Behandlung berücksichtigt werden muss, ist die Gefahr der Übertragung von Pathogenen durch die Präparate. Dieser Aspekt ist unter Mortalität (s. Abschnitt 3.2.2.1.1) bereits diskutiert worden.

Allgemein sind die Faktor-IX-Präparate sehr gut verträglich, unerwünschte Ereignisse sind selten und hängen stark von der Reinheit der verwendeten Substanzen ab. Am häufigsten treten allergische Reaktionen oder unspezifische Symptome (wie z. B. Schmerzen, Tachykardie, Juckreiz) auf [29]. Früher sind bei Behandlung mit Faktor-IX-Präparaten, die auch weitere Einzelfaktoren des Prothrombinkomplexes enthielten, auch thromboembolische Reaktionen aufgetreten, bei hochgereinigten Präparaten ist dieses Risiko gering [29].

Der wichtigste weitere Sicherheitsaspekt bei der Behandlung mit Faktor-IX-Präparaten ist die Bildung neutralisierender Antikörper, da dies im schlimmsten Fall zu einem vollständigen Wirkverlust der Präparate führen kann. Ein vollständiger Wirkverlust ist bei Hämophilie B als ausgesprochen schwerwiegende Nebenwirkung einzustufen, da auch lebensbedrohliche Blutungen nicht gestillt werden können. Hemmkörper werden bei ca. 4 % der Patienten mit schwerer Hämophilie B beobachtet (s. Abschnitt 3.2.1.2.2.1.2).

Tabelle 3-9: Sicherheit/Nebenwirkungen – Identifizierter therapeutischer Bedarf

Beobachtung(en)	**Resultierender therapeutischer Bedarf**
• Das Risiko einer Pathogenübertragung kann nicht mit 100%iger Sicherheit ausgeschlossen werden.	s. o.
• Die Bildung von Hemmkörpern ist schwerwiegende Nebenwirkung und eine große Herausforderung bei der Behandlung von Hämophilie-B-Patienten.	Präparate, deren Verabreichung nicht zur Bildung neutralisierender Antikörper führt.
• Bei unzureichend aufgereinigten Konzentraten, die weitere Einzelfaktoren enthalten, können thromboembolische Reaktionen auftreten. • Die häufigsten unerwünschten Ereignisse sind allergische Reaktionen und unspezifische Symptome.	Die bereits vorhandenen Faktor-IX-Präparate sind bereits sehr sicher und gut verträglich, eine komplette Vermeidung unerwünschter Ereignisse kann jedoch noch nicht erreicht werden.

3.2.2.1.5 Zusammenfassung – Therapeutischer Bedarf

Es ist keine heilende Therapie für Hämophilie B verfügbar, die Therapie konzentriert sich auf die Substitution des fehlenden Faktor IX. Ursprünglich hat sich die Therapie auf eine Bedarfsbehandlung auftretender akuter Blutungsepisoden und die chirurgische Prophylaxe beschränkt. Der aktuelle Therapiestandard nach neueren medizinischen Erkenntnissen ist eine zusätzliche prophylaktische Behandlung (nicht nur bei Kindern), die das Auftreten von Blutungsereignissen reduziert. Eine solche Langzeitprophylaxe kann nachgewiesenermaßen nicht nur das Auftreten von akuten Blutungen reduzieren, sondern führt auch zu einer Verbesserung der Langzeitergebnisse, z. B einer besseren Gelenkfunktion [27].

Solange es keine Heilung gibt, deckt eine adäquate Langzeitprophylaxe mit Faktor-IX-Präparaten den therapeutischen Bedarf im Bereich Morbidität besser als jegliche Alternative.

Einer effektiven Langzeitprophylaxe stehen jedoch häufige Injektionen und die damit verbundene Belastung der Patienten entgegen. Für einen optimalen Schutz sollte das Sinken des Talspiegels unter sehr niedrige Werte von 1 – 3 I. E./dl vermieden werden.

Tabelle 3-10: Therapeutischer Bedarf - Zusammenfassung

Bereich	**Therapeutischer Bedarf**
Grunderkrankung	Heilung
Mortalität	Effektive Verhinderung von lebensbedrohlichen Blutungen, v. a. intrakranielle Blutungen
Mortalität/Morbidität/Gesundheitsbezogene Lebensqualität/Sicherheit	Senkung des Pathogenübertragungsrisikos auf null (oder nahezu null) durch effektive Maßnahmen zur • Minimierung der Pathogenbelastung im Ausgangsmaterial, • Pathogeninaktivierung und • Pathogenabreicherung
Morbidität	Verhinderung von Blutungen und Folgeschäden durch eine Optimierung der Prophylaxe-Therapie: • Verbesserung der Prophylaxe durch Vermeidung von Talspiegeln unter 1 I.E./dl • Verbesserung der Prophylaxe durch seltenere Injektionen: – Verminderung der Belastung der Patienten, – bessere Therapieadhärenz.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Seltenere Injektionen, besserer Schutz (s. Morbidität)
Sicherheit/Nebenwirkungen	Bedarf besteht nach wie vor an Präparaten, gegen die keine Bildung von Hemmkörpern auftritt. Weiterer Bedarf besteht in der Vermeidung von allergischen Reaktionen, unspezifischen Symptome und thromboembolischen Ereignissen.

Der beschriebene therapeutische Bedarf (Abschnitte 3.2.2.1.1 bis 3.2.2.1.5) fokussiert auf die Situation in Deutschland: Ähnlich wie in anderen Industrienationen, stehen Faktor-IX-Präparate zur Substitutionstherapie der Patienten zur Verfügung. In anderen Ländern der Welt ist die Versorgungslage deutlich schlechter, dort besteht ein hauptsächlicher therapeutischer Bedarf an der Bereitstellung von Gerinnungsfaktorpräparaten und dem Zugang zu prophylaktischer Behandlung [4, 10, 44].

In Deutschland, wo grundsätzlich Faktor-IX-Präparate zur Behandlung der Hämophilie-Patienten zur Verfügung stehen, hat sich die Entwicklung von Faktor-IX-Präparaten mit einer verlängerten Halbwertszeit als wesentlicher therapeutischer Bedarf im Anwendungsgebiet A

herauskristallisiert, da dies als vielversprechender Ansatz gesehen wird, den Patienten die Umsetzung einer Langzeitprophylaxe zu erleichtern [4, 10, 40, 44, 46, 47].

3.2.2.2 Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®)

Nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft kann eine effektive Prophylaxe die Mortalitäts- und Morbiditätsrisiken der Patienten mit schwerer Hämophilie B erheblich senken. Es wird jedoch beobachtet, dass bei Behandlung mit den derzeit auf dem Markt befindlichen Faktor-IX-Präparaten auch bei guter Therapieadhärenz noch Blutungen auftreten. Des Weiteren stellen häufige Injektionen eine hohe Belastung der Patienten dar und stehen einer guten Therapieadhärenz entgegen.

Basierend auf diesem bekannten therapeutischen Bedarf wurde Eftrenonacog alfa als erstes seiner Klasse (rekombinantes Faktor-IX-Fc-Fusionsprotein) entwickelt [48, 49]. Ziel war, mit der Einführung von Eftrenonacog alfa die Häufigkeit der Injektionen und den Verbrauch an Faktor IX zu reduzieren und damit den Patienten einen weniger belastenden Zugang zu einer effektiven Prophylaxe zu ermöglichen. Darüber hinaus wurde mit der Entwicklung angestrebt, den Talspiegel zwischen den Injektionen über den gesamten Zeitraum über 1 – 3 % (I.E./dl) und das Blutungsrisiko so gering wie möglich zu halten.

Um diese Ziele zu erreichen, wurde ein Faktor-IX-Molekül (Nonacog alfa) mit einem Fragment eines humanen Antikörpers (Fc-Fragment) fusioniert [48]. Eftrenonacog alfa kombiniert das exzellente Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Nonacog alfa mit den pharmakokinetisch günstigen Eigenschaften von IgG [49] (Recycling über den FcRN-Pathway [50]).

Tabelle 3-11: Therapeutischer Bedarf – Deckung durch Eftrenonacog alfa

Therapeutischer Bedarf	**Deckung durch Eftrenonacog alfa**
Heilung	Nein
Effektive Verhinderung von lebensbedrohlichen Blutungen, v. a. intrakranielle Blutungen.	Ja, durch Verbesserung der Prophylaxe (s. dort)
Dauerhaft effektive Maßnahmen zur Minimierung der Virusbelastung im Ausgangs-material, Virusinaktivierung und Virusabreicherung.	Ja/Nein Eftrenonacog alfa wurde nicht explizit mit dem Ziel entwickelt, die Problematik der Pathogenübertragung zu lösen. Es handelt sich jedoch um ein rekombinantes Faktor-IX-Molekül, das nicht aus humanem Plasma gewonnen wird und damit von einer möglichen Kontamination des Plasmapools nicht betroffen ist. Darüber hinaus sind im Herstellungsverfahren sind Maßnahmen zur Pathogensicherheit implementiert. Damit entspricht Eftrenonacog alfa dem derzeit höchst verfügbaren Standard in Bezug auf die Pathogen-

	sicherheit.
Verbesserung der Prophylaxe	Ja Durch die längere Halbwertszeit wird eine effektive Prophylaxe durch seltenere Injektionen erreicht. Damit wird die Belastung der Patienten vermindert und somit die Therapieadhärenz verbessert. Darüber hinaus ist die Zeit bis ein Talspiegel von unter 1 I.E./dl oder 3 I.E./dl erreicht wird, 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. Eftrenonacog alfa wurde nicht entwickelt, um das Ziel der Hemmkörperbildung zu lösen. Durch Umsetzung der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse bei Produktion und Aufreinigung wird das Risiko einer Hemmkörperbildung minimiert.
Verhinderung von weiteren Nebenwirkungen	Ja/Nein Eftrenonacog alfa wird mit rekombinanter DNA-Technologie in einer HEK[12]-Zelllinie hergestellt, es werden keine exogenen humanen oder tierischen Proteine zugefügt (weder der Zellkultur, noch im Aufreinigungsverfahren, noch in der finalen Formulierung). Damit sind allergische Reaktionen zwar möglich, das Risiko jedoch auf ein Minimum reduziert. Das Risiko thromboembolischer Ereignisse ist ebenfalls sehr gering, da durch die rekombinante Herstellung das Vorhandensein anderer Einzelfaktoren des Prothrombinkomplexes ausgeschlossen wird.

Grau unterlegt ist der therapeutische Bedarf, zu dessen Deckung Eftrenonacog alfa entwickelt worden ist.

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

[12] HEK = human embryonic kidney, HEK-Zelllinie = Zelllinie aus humanen embryonalen Nierenzellen

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 angeborene Gerinnungsstörung, die X-chromosomal rezessiv vererbt wird. Dadurch sind vor allem Männer betroffen. Für epidemiologische Betrachtungen bedeutet dies, dass es sinnvoll ist prozentuale Angaben auf die männliche deutsche Bevölkerung zu beziehen.

3.2.3.1 Inzidenz der Erkrankung

In den Behandlungsleitlinien gibt die WFH (World Federation of Hemophilia) die Inzidenz der Erkrankung Hämophilie **A** mit 1 pro 10.000 Geburten an (entspricht ca. 1 pro 5.000 männlichen Geburten). An anderer Stelle nennt die WFH eine Prävalenz von 1 pro 5.000 – 10.000 männlichen Geburten [51]. Diese Angaben wurden im Rahmen der Nutzenbewertung zu Turoctocog alfa (NovoEight®) sowohl von IQWiG als auch G-BA als plausibel eingeschätzt [52, 53], der G-BA beruft sich bei seiner Einschätzung auf dieselbe Quelle [52]. An gleicher Stelle gibt die WFH für die Hämophilie **B** eine Inzidenz von 1 pro 30.000 – 50.000 männlichen Geburten an.

Es wird angenommen, dass für die Inzidenz der Hämophilie B weltweit keine Unterscheidungen zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen oder Populationen berücksichtigt werden müssen.

Tabelle 3-12: Männliche Geburten in Deutschland (nach [54])

2011	**2012**	**2013**	**2014**
339.899	345.629	349.820	366.835

In den Jahren 2011 – 2014 wurden pro Jahr im Schnitt 350.546 männliche Personen geboren (s. Angaben in Tabelle 3-12). Bei der oben angegebenen Inzidenzrate ergeben sich daraus 7 – 12 neue Hämophilie-B-Patienten pro Jahr in Deutschland.

3.2.3.2 Prävalenz der Erkrankung

Alle angegebenen Patientenzahlen bzw. prozentuale Anteile an einer Bevölkerungs- oder Patientengruppe sind entweder Punktprävalenzen oder 12-Monatsprävalenzen. Im Fall der Hämophilie B und deren Krankheitsverlauf (s. Beschreibung der Erkrankung in Abschnitt 3.2.1) ist davon auszugehen, dass die Punktprävalenz näherungsweise der 12-Monatsprävalenz entspricht.

In der an dieser Stelle (Prävalenz und abgeleitete Größe der Zielpopulation, Abschnitte 3.2.3.2 bis 3.2.4) vorgenommenen Schätzung der Patientenzahlen wird keine Bewertung der tatsächlichen Wahrscheinlichkeit der Versorgung dieser Patienten mit Eftrenonacog alfa vorgenommen. Die Angaben zur Prävalenz beziehen sich auf die zu versorgende Zielpopulation als Grundgesamtheit. Eine realistische Schätzung der Versorgungsanteile, die

die Praxisrealität besser abbildet und die derzeitige Versorgung der Patienten mit einbezieht, erfolgt in Abschnitt 3.3.6.

Bei der Betrachtung der länderspezifischen Prävalenz durch die WFH [55, 56] zeigt sich eine große Variabilität in der Patientenzahl zwischen den Ländern. Ursächlich für die erheblichen Unterschiede können sowohl eine fehlerhafte bzw. unvollständige Dokumentation der Erkrankten, wie auch ein eingeschränkter Zugang zu therapeutischen Optionen sein.

Das Portal für seltene Leiden und Orphan Drugs (Orphanet) gibt eine Prävalenz der Hämophilie B von 1,7 per 100.000 an [57]. Die Quellen, die dieser Angabe zugrunde liegen, sind nicht transparent und können nur als grobe Schätzung verstanden werden[13]. Es ist davon auszugehen, dass es sich hier um die Gesamtprävalenz der Hämophilie B (unabhängig von Schweregrad und Substitutionsbedarf) bezogen auf die Gesamtbevölkerung (unabhängig vom Geschlecht) handelt, da die Angaben nicht weiter differenziert werden.

Bei einer Bevölkerungsgröße von 81.292.400 (Stand 31.03.2015) [58] ergäbe sich daraus eine Anzahl an insgesamt 1.382 Hämophilie-B-Patienten. Diese Angabe bezieht sich jedoch nicht auf die Zielpopulation von Eftrenonacog alfa, wie diese in Abschnitt 3.2.1 beschrieben ist, sondern es sind vielmehr mit hoher Wahrscheinlichkeit auch einige Patienten eingeschlossen, die an milder Hämophilie B leiden und auch aufgrund ihres klinischen Bildes keiner dauerhaften Substitution mit Faktor IX bedürfen. Im Gegensatz dazu sind die Daten des deutschen Hämophilieregisters (DHR) zwar für Patienten mit milder Hämophilie (A oder B) unterschätzt, liefern in Bezug auf substitutionspflichtige Patienten jedoch ein gutes Bild der realen Versorgungssituation in Deutschland [46, 47].

Die Zielpopulation für die Behandlung mit Eftrenonacog alfa entspricht damit näherungsweise den Patienten, die aufgrund ihrer Behandlung im Deutschen Hämophilieregister (DHR) gemeldet werden. Dorthin erfolgt „seit dem Meldejahr 2008 einrichtungsbezogen die kumulierte Meldung der behandlungsbedürftigen Personen mit angeborenen Hämostasestörungen sowie deren Verbrauch an Gerinnungsfaktoren nach § 21 Transfusionsgesetz (TFG)“ [59].

[13] s. Angaben der Autoren: Es handelt sich um Schätzungen, die Validität der Quellen wurde nicht überprüft. Die Heterogenität in den Methoden der Datenerhebungen wurde nicht bewertet.

Tabelle 3-13: Angaben zur Prävalenz in Deutschland auf Basis der Daten der WFH und des DHR für das Jahr 2013

Hämophilie-B-Patienten	**Männliche Bevölkerung (2013) [60]**	**Prävalenz [je 100.000 der männlichen Bevölkerung]**
616*	39.556.900	1,56
679[14]**	**39.556.900**	**1,72**
*WFH 2014 [61] **Daten des DHR, Stand November 2015 [62]		

Die Daten, die die WFH und das DHR präsentieren, zeigen für die Zielpopulation eine Prävalenz, die in Deutschland zwischen 1,56 und 1,72 Patienten pro 100.000 männlichen Personen der deutschen Bevölkerung liegt. Die Daten der WFH basieren auf Daten, die durch Deutschland gemeldet wurden, die genaue Quelle wird in dem Bericht zwar nicht benannt, wahrscheinlich sind jedoch die Daten des DHR die wesentliche Grundlage. Da im DHR auch nach dem laufenden Jahr noch Daten nachgemeldet werden, kann es sein, dass die Daten zu 2013 an die WFH übermittelt wurden, bevor die Daten für das Jahr im DHR vollständig waren und es daher zu der beobachteten Abweichung kommt. Somit sind die im DHR gemeldeten 679 Patienten [62] und die daraus resultierende Prävalenz von 1,72 pro 100.000 männlichen Personen der plausiblere Wert.

Über die Jahre 2008 bis 2103 sind im DHR pro Jahr zwischen 537 (2008) und 679 (2013) Patienten gemeldet (s. Tabelle 3-14) [62]. Entsprechend wäre für die Prävalenz basierend auf diesen Daten eine Spanne anzugeben. Im Jahr 2008 ergeben sich die Zahlen für die Gesamtbevölkerung jedoch aus einer früheren Zählung, die einen höheren Wert für die männliche Bevölkerung in Deutschland ergibt (40.184.300) [63]. Dies steht einer relativ niedrigen Anzahl an Meldungen im DHR gegenüber, so dass sich für das Jahr 2008 lediglich eine Prävalenz von 1,34 pro 100.000 männlichen Personen in Deutschland ergibt, die mit Sicherheit unterschätzt ist.

Fazit: Nach Abwägung der Stärken und Schwächen der einzelnen Datenquellen wird eine Prävalenz von 1,72 pro 100.000 männlichen Personen als der plausibelste Wert angesehen.

Altersspezifische Unterschiede

Hämophilie B ist eine angeborene Erkrankung, so dass es in jeder Altersgruppe substitutionspflichtige Patienten geben kann. In der nachfolgenden Tabelle 3-14 sind die Angaben des DHR differenziert nach Kindern und Erwachsenen angegeben.

[14] Die Daten für 2014 sind noch nicht vollständig erhoben (Stand: Februar 2016).

Tabelle 3-14: Patientenzahlen aufgeteilt in Kinder und Erwachsene nach DHR [62]

Jahr	**Kinder**	**Erwachsene**
2008	180	357
2009	191	376
2010	188	432
2011	185	427
2012	208	498
2013	195	484

Für die Berechnung der Therapiekosten nach verschiedenen Altersgruppen in Abschnitt 3.3 wird die Zielpopulation abweichend von der Darstellung des DHR in 4 Altersgruppen aufgeteilt:

- Erwachsene
- 12 bis unter 18 Jahre
- 6 bis unter 12 Jahre
- < 6 Jahre

Für eine bessere Vergleichbarkeit und Transparenz wird die Aufteilung in diese Altersgruppen in Analogie zum Vorgehen des IQWiG in den Nutzenbewertungen zu Turoctocog alfa und Simoctocog alfa vorgenommen [53, 64], die Darstellung erfolgt bei der Beschreibung der Größe der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.4.

3.2.3.2.1 Andere Nutzenbewertungsverfahren als Bezugsquelle

Mit Turoctocog alfa und Simoctocog alfa hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bereits zwei Faktor-VIII-Präparate zur Behandlung der Hämophilie A bewertet. Als Größe der Zielpopulation in den Nutzenbewertungsverfahren zu Turoctocog alfa und Simoctocog alfa legt der G-BA eine Spanne von 3.190 – 3.585 Patienten fest [52, 65]. Dabei zieht er für die untere Grenze Daten aus dem DHR heran, Grundlage für die obere Grenze der Spanne sind Daten aus dem morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich (Morbi-RSA). Der Anteil der Hämophilie-A-Patienten wird aus Daten des DHR geschätzt.

Sowohl der G-BA als auch die Hersteller ziehen zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation die gleichen Datenquellen heran und kommen auf leicht abweichende, jedoch in der Größenordnung vergleichbare, Werte.

Die Hämophilie **B** unterscheidet sich von der Hämophilie **A** durch die Art des fehlenden oder mangelnden Gerinnungsfaktors und auch die Häufigkeit der Erkrankung (Hämophilie B ist seltener, Hämophilie A tritt ca. fünfmal so häufig auf). Die Datenquellen, die zu einer

realistischen Schätzung der Größe der Zielpopulation herangezogen werden können, unterscheiden sich jedoch nicht.

Sowohl Faktor-VIII-Präparate (Behandlung der Hämophilie A) als auch Faktor-IX-Präparate sind nach § 21 Transfusionsgesetz (TFG) meldepflichtig und ihre Verwendung wird nach § 14 dokumentiert und an das deutsche Hämophilieregister weitergegeben [66]. Eine bessere Quelle für die Herleitung der Größe der Zielpopulation gibt es derzeit nicht. Da es in der Regel aber nicht zu einer vollständigen Meldung kommt, sind die Daten des Hämophilieregisters tendenziell leicht unterschätzt.

Im Morbi-RSA ist eine größere Anzahl an Hämophilie-Patienten dokumentiert, da die Dokumentation auf Diagnosen (z. B. D67 Hereditärer Faktor-IX-Mangel) beruht und erst einmal von der tatsächlichen Verwendung von Gerinnungsfaktorpräparaten unabhängig ist. Damit entspricht die erfasste Population nicht der Zielpopulation von Eftrenonacog alfa. Die öffentlich zugänglichen Daten differenzieren darüber hinaus nicht nach den verschiedenen Koagulopathien. Der Anteil der Patienten mit einer bestimmten Koagulopathie kann auf dieser Basis nur geschätzt werden. Damit sind die Angaben weniger genau als die Angaben, die sich aus dem DHR ergeben.

Für die Bestimmung der Größe der Zielpopulation (s. Abschnitt 3.2.4) wird die Festlegung des G-BA in den Nutzenbewertungsverfahren zu Turoctocog alfa und Simoctocog alfa zugrunde gelegt. Diese Angaben beruhen auf den derzeit besten verfügbaren Datenquellen. Das Vorgehen schafft darüber hinaus ein Maximum an Konsistenz zwischen den verschiedenen Bewertungsverfahren.

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.

Für die Prävalenz- und Inzidenzraten der Hämophilie B sind in den kommenden 5 Jahren keine wesentlichen Änderungen zu erwarten. Auch wenn im Zeitraum von 2007 bis 2012 die Anzahl der im DHR gemeldeten Patienten gestiegen ist (s. auch Tabelle 3-17), gibt es keinen Anhaltspunkt für tatsächlich gestiegene Patientenzahlen, vielmehr ist von einer Zunahme der Meldungen auszugehen [59].

In der nachfolgenden Tabelle 3-15 wird dargestellt, welche Änderungen sich für die Patientenzahlen in den kommenden fünf Jahren auf Basis der Bevölkerungsvorausberechnung ergeben.

Tabelle 3-15: Entwicklung der Patientenzahlen bis 2021

Jahr	Bevölkerung (männlich)	Prävalenz in der männlichen Bevölkerung (je 100.000)*	Patienten-zahl
2013	39.556.900	1,72	679
2021	40.056.000 – 40.413.000	1,72	689 – 695
Quelle: Statistisches Bundesamt: Bevölkerung Deutschlands bis 2060 – Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 1 und Variante 2) [67] *s. Tabelle 3-13			

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16: 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)
Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B	–[15]	580 – 660

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 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

[15] Bei der Berechnung der Größe der Zielpopulation wird letztendlich die Angabe des G-BA im Rahmen der Nutzenbewertungsverfahren zu Turoctocog alfa und Simoctocog alfa zugrunde gelegt. Die Angaben in den entsprechenden Beschlüssen sind bereits auf die GKV-Population bezogen [52, 65, 68, 69], so dass eine entsprechende Differenzierung an dieser Stelle entfällt.

müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Unter 3.2.3.2 ist angegeben, dass die Anzahl der Patienten, die 2013 im DHR gemeldet war, 679 betragen hat. Unter der Annahme, dass 86,5 % dieser Patienten in der GKV versichert sind[16], ist in der GKV-Population mit mindestens 587 Patienten zu rechnen. Da trotz der guten Qualität des DHR nicht von einer 100%igen Meldung aller relevanten Patienten auszugehen ist, ist dieser Wert als untere Grenze einer realistischen Spanne anzusehen.

Im Abschnitt 3.2.3.2 wurde bereits darauf verwiesen, dass im Rahmen des vorliegenden Dossiers auf die Nutzenbewertungen von Turoctocog alfa und Simoctocog alfa Bezug genommen wird, um eine bestmögliche Konsistenz zwischen den verschiedenen Verfahren zu erreichen. Im Rahmen der genannten Bewertungen hat der G-BA die Größe der Zielpopulation (GKV-Population) mit 3.190 – 3.585 Patienten festgelegt. Die obere Grenze der Spanne bezieht sich dabei auf Daten aus dem morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich unter Zuhilfenahme von Daten aus dem DHR um die Verteilung zwischen Hämophilie A und Hämophilie B festzulegen [52, 70]. Unter der Annahme, dass 84,6 % der Patienten an Hämophilie A leiden und 15,4 % an Hämophilie B (s. Tabelle 3-17), kann man aus der für Hämophilie A festgelegten Spanne für die Größe der Zielpopulation die Größe der entsprechenden Hämophilie B-Population ableiten. Basierend auf 3.190 – 3.585 Hämophilie A-Patienten ergeben sich dann 581 – 653 Patienten. Gerundet ergeben sich entsprechend 580 – 660 Patienten. Diese Spanne ist in guter Übereinstimmung mit den 587 Patienten, mit denen entsprechend der Angaben des DHR von 2013 mindestens zu rechnen ist.

[16]Entsprechend der Vorgaben soll für den Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung das folgende Dokument herangezogen werden:
http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf
Im vorliegenden Dossier wurde die aktualisierte Fassung des entsprechenden Dokuments mit Stand Juni 2015 zugrunde gelegt. Darin sind die GKV-Versicherten für das Jahr 2014 mit 70.290.000 angegeben. Dieser Wert wurde auf die deutsche Bevölkerung von 2014 bezogen (81.292.400).

Tabelle 3-17: Patientenzahlen Hämophilie A/Hämophilie B nach dem Protokoll der 14. Sitzung des DHR Ausschusses vom 24.02.2015 [71]

Jahr	**Hämophilie A**	**Hämophilie B**	**Gesamt**	**Prozentualer Anteil der Patienten [Hämophilie A/ Hämophilie B]**
2007	2.781	526	3.307	84,1 %/15,9 %
2008	2.995	537	3.532	84,8 %/15,2 %
2009	3.156	567	3.723	84,8 %/15,2 %
2010	3.400	620	4.020	84,6 %/15,4 %
2011	3.483	612	4.095	85,1 %/14,9 %
2012	3.552	659	4.211	84,4 %/15,6 %
			Mittelwert	84,6 %/ 15,4 %

Auf der Basis der Angaben des DHR auf der einen Seite und dem Bevölkerungsstand von 2010 für den Altersaufbruch auf der anderen Seite hat das IQWiG eine Verteilung auf die verschiedenen Altersgruppen errechnet [53]. An dieser Stelle wird für Hämophilie B analog verfahren (es werden ebenfalls die Daten von 2010 herangezogen, da sich die gesamte Ableitung der Patientenzahlen auf diesen Zeitraum stützt).

Tabelle 3-18: Patientenzahlen der Hämophilie B nach Alter und Schweregrad (in Anlehnung an das Vorgehen des IQWiG) [53]

		Schweregrad	
Insgesamt: 580 – 660 Patienten	**Personen in der Altersgruppe (in Deutschland ohne Aufteilung nach Geschlecht)**	**leicht und mittelschwer (47,6 %, d. h. 276 – 314)**	**schwer (52,4 %, d. h. 304 – 346)**
Erwachsene	67.691.934 (83,8 %)	231 – 263	255 – 290
12 bis unter 18 Jahre	4.736.257 (5,9 %)	16 – 19	18 – 20
6 bis unter 12 Jahre	4.230.773 (5,2 %)	14 – 16	16 – 18
< 6 Jahre	4.108.499 (5,1 %)	14 – 16	16 – 18
Datenbasis für die Verteilung auf die Schweregrade: Daten des Jahres 2013 des Deutschen Hämophilieregisters [62]. Patienten mit Hemmkörpern sind in der Aufteilung nicht berücksichtigt, denn es ist unklar, ob sich die Patienten mit Hemmkörpern gleichmäßig auf die Schweregrade verteilen. Datenbasis für den Altersaufbruch: Bevölkerungsstand 2013 (GBE-Bund), Stichtag 31.12.2013, Gesamtbevölkerung 80.767.463 [72]			

Die Aufteilung des IQWiG basiert auf der Annahme, dass die Altersverteilung in der Hämophilie-Population der Altersverteilung in der Gesamtbevölkerung entspricht. Diese Annahme ist jedoch aufgrund des erhöhten Mortalitätsrisikos mit Sicherheit nicht korrekt. Noch im Jahr 1998 lag das mittlere Alter der Gestorbenen fast 20 Jahre unter dem

Durchschnitt (s. Tabelle 3-3). Darüber hinaus ist die Zielpopulation auf „substitutionspflichtige Hämophilie-B-Patienten“ beschränkt. Entsprechend den Leitlinienempfehlungen [36] ist davon auszugehen, dass der Anteil der Patienten, die eine dauerhafte Prophylaxe erhalten, unter Kindern und Jugendlichen größer ist als bei Erwachsenen. Dies ist ein weiterer Grund, aus dem die Annahme einer Gleichverteilung der Altersgruppen im Vergleich zur Durchschnitts-bevölkerung kritisch zu hinterfragen ist.

Die Angaben in Tabelle 3-18, die analog zu dem Vorgehen des IQWiG bei der Bewertung der Hämophilie A erhalten wurden, suggerieren, dass es im Jahr 2013 maximal 107 substitutionspflichtige Kinder und Jugendliche mit Hämophilie B gegeben hat. Im Hämophilie-Register sind jedoch für diesen Zeitraum mit 195 Kindern und Jugendlichen deutlich mehr Patienten gemeldet [62].

Eine ähnliche Unterschätzung ist auch im Bereich Hämophilie A zu beobachten: Im Rahmen der Nutzenbewertung von Turoctocog alfa bezieht sich das IQWiG auf das Jahr 2010 und kommt auf eine Anzahl an pädiatrischen und juvenilen Hämophilie-A-Patienten von maximal 611 [53], für das Jahr 2010 sind im DHR jedoch 1071 Kinder und Jugendliche mit Hämophilie A gemeldet [62].

Konsequenzen

Die Aufsplittung in die verschiedenen Altersgruppen wurde durch das IQWiG (und entsprechend in den Herstellerdossiers zu Turoctocog alfa und Simoctocog alfa) vorgenommen, um die Darstellung der Kosten entsprechend der Vorgaben darstellen zu können. Die Dosierung der Gerinnungsfaktoren (sowohl Faktor IX als auch Faktor VIII) erfolgt gewichtsdosiert, es werden die Durchschnittsgewichte der männlichen Personen in den verschiedenen Altersgruppen zugrunde gelegt. Die Daten im DHR sind jedoch nicht differenziert nach den Altersgruppen Kinder < 6 Jahre, Kinder 6 – < 12 Jahre, Jugendliche 12 – < 18 Jahre und Erwachsene ≥ 18 Jahre angegeben, so dass die Patientenzahlen über andere Daten geschätzt werden müssen. Die vorgenommene Ableitung der Patientenzahlen unter Übertragung des Altersaufbruchs aus der Gesamtpopulation unterschätzt jedoch den Anteil der Kinder- und Jugendlichen und überschätzt den Anteil der erwachsenen Patienten. Mit anderen Worten: Der Anteil der Patienten, die im Durchschnitt weniger wiegen, wird unterschätzt, damit werden die Kosten, die in Abschnitt 3.3 auch für die GKV-Zielpopulation angegeben werden, systematisch überschätzt.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 3-19: 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**
Eftrenonacog alfa	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B	Nicht quantifizierbar.	580 - 660

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

In Abschnitt 3.2.3 wurden Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der Hämophilie B gemacht.

In Deutschland sind entsprechend pro Jahr mit 7 – 12 Neuerkrankungen zu rechnen [51, 54].

Die Herleitung der Prävalenz basierte maßgeblich auf Angaben des DHR [62], da davon ausgegangen werden kann, dass es sich bei den gemeldeten Patienten um substitutionspflichtige Hämophilie B-Patienten handelt. Die Hochrechnung, unter Berücksichtigung der Unvollständigkeit der Meldung und der nachfolgenden Beschränkung auf die GKV-Population, erfolgte unter Bezugnahme auf das Vorgehen des G-BA bei bereits abgeschlossenen Nutzenbewertungen im Anwendungsgebiet Hämophilie A [52, 65, 68, 69].

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.

Eine systematische bibliografische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

Zur Erstellung der Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.5 wurde Literatur, die Sobi vorlag, herangezogen. Des Weiteren wurden mittels orientierender Literaturrecherche (Medline über Pubmed, nicht systematisch) relevante Quellen zur Beschreibung des Krankheitsbildes selektiert.

Daten zur Epidemiologie (Prävalenz, Inzidenz) stützen sich schwerpunktmäßig auf Angaben des DHR und der WFH. Alle Daten zur Bevölkerung wurden offiziellen Angaben des Statistischen Bundesamtes und der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes entnommen. Des Weiteren wurden zur Ableitung der Größe der GKV-Zielpopulation Vorgehensweisen des G-BA aus anderen Bewertungsverfahren als Referenz verwendet.

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. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi) (2016): Alprolix Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).
2. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ (2003): Haemophilias A and B. Lancet (London, England); 361(9371):1801-9.
3. Olivieri M, Bindlingmaier C, Kurnik K (2014): Plasmatische Hämostasestörungen. In: Reinhardt D, Nicolai T, Zimmer K-P: Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. Springer Verlag; 483-90.
4. Franchini M, Mannucci PM (2012): Past, present and future of hemophilia: a narrative review. Orphanet journal of rare diseases; 7:24.
5. Geisen U, Heinz J (2010): Faktor IX-Mangel (Hämophilie B). In: Berger DP, Engelhardt R, Mertelsmann R: Das Rote Buch; Hämatologie und Internistische Onkologie. ecomed MEDIZIN; 543-4.
6. Bowen DJ (2002): Haemophilia A and haemophilia B: molecular insights. Molecular pathology : MP; 55(2):127-44.
7. Oldenburg J, Barthels M (2008): Angeborene Koagulopathien am Beispiel der Hämophilie A und B, Hemmkörperhämophilie. Hämostaseologie; 28:335-47.
8. Mannucci PM, Tuddenham EG (2001): The hemophilias--from royal genes to gene therapy. The New England journal of medicine; 344(23):1773-9.
9. Tallen G (2014): Hämophilie A und B (kinderblutkrankheiten.de; Informationsportal zu Blut- und Gerinnungserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen). [Zugriff: 26.01.2016]. URL: http://www.kinderblutkrankheiten.de/sites/kinderkrebsinfo/kinderblutkrankheiten/content/e97222/e96985/e131139/e131350/HmophilieAB.pdf.
10. Coppola A, Di Capua M, Di Minno MN, Di Palo M, Marrone E, Ierano P, et al. (2010): Treatment of hemophilia: a review of current advances and ongoing issues. Journal of blood medicine; 1:183-95.

11. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) (2014): #306900 HEMOPHILIA B; HEMB [Zugriff: 02.12.2015]. URL: http://www.omim.org/entry/306900.
12. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. (2013): Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia; 19(1):e1-47.
13. Iorio A, Fabbriciani G, Marcucci M, Brozzetti M, Filipponi P (2010): Bone mineral density in haemophilia patients. A meta-analysis. Thrombosis and haemostasis; 103(3):596-603.
14. Philipp C (2010): The aging patient with hemophilia: complications, comorbidities, and management issues. Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program; 2010:191-6.
15. Wallny TA, Scholz DT, Oldenburg J, Nicolay C, Ezziddin S, Pennekamp PH, et al. (2007): Osteoporosis in haemophilia - an underestimated comorbidity? Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia; 13(1):79-84.
16. Di Minno G, Canaro M, Ironside JW, Navarro D, Perno CF, Tiede A, et al. (2013): Pathogen safety of long-term treatments for bleeding disorders: still relevant to current practice. Haematologica; 98(10):1495-8.
17. White GC, 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J, et al. (2001): Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Thrombosis and haemostasis; 85(3):560.
18. Plug I, Van Der Bom JG, Peters M, Mauser-Bunschoten EP, De Goede-Bolder A, Heijnen L, et al. (2006): Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992-2001: a prospective cohort study. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH; 4(3):510-6.
19. European Medicines Agency (EMA) (2015): Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products. [Zugriff: 01.12.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500109691.
20. Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services (SBU) (2011): Treatment of Hemophilia A and B and von Willebrand Disease; Summary and Conclusions. [Zugriff: 28.01.2016]. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/n/sbuhta208e/pdf/.
21. Berntorp E, Shapiro A, Astermark J, Blanchette VS, Collins PW, Dimichele D, et al. (2006): Inhibitor treatment in haemophilias A and B: summary statement for the 2006 international consensus conference. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia; 12 Suppl 6:1-7.
22. Boehlen F, Graf L, Berntorp E (2014): Outcome measures in haemophilia: a systematic review. European journal of haematology Supplementum; 76:2-15.
23. Hiller E (2012): Hämorrhagische Diathesen. In: Possinger K, Regierer AC: Facharzt; Hämatologie Onkologie. München: Urban & Fischer; 991-5.
24. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A, et al. (2014): Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH; 12(11):1935-9.

25. Grossmann AEDM (2012): Hämophilie. In: Pschyrembel 2013 Klinisches Wörterbuch.
26. Kurth AA, Kreuz W, Scharrer i (2002): Die orthopädische Behandlung von muskuloskelettalen Komplikationen der Hämophilie. Deutsches Ärzteblatt; 99(44):2928 - 35.
27. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. (2007): Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. The New England journal of medicine; 357(6):535-44.
28. Ingram GI (1976): The history of haemophilia. Journal of clinical pathology; 29(6):469-79.
29. Seifried E, Müller M, Miesbach W, Oldenburg J (2011): Angeborene plasmatische Blutgerinnungsstörungen einschließlich von-Willebrand-Syndrom. In: Kiefel V, Müller-Eckhardt C: Transfusionsmedizin und Immunhämatologie. Springer; 343-59.
30. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (gbe-bund) (2015): Durchschnittliches Alter der Gestorbenen in Lebensjahren (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Geschlecht, Nationalität. [Zugriff: 26.01.2016]. URL: www.gbe-bund.de.
31. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (gbe-bund) (2015): Durchschnittliches Alter der Gestorbenen in Lebensjahren (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Geschlecht, Nationalität, ICD-10. [Zugriff: 26.01.2016]. URL: www.gbe-bund.de.
32. Schramm W, Krebs H, fur die teilnehmenden Behandlungseinrichtungen (2008): Todesursachen bei Hämophilie-Patienten in Deutschland 2006/2007. Hämostaseologie; 28 Suppl 1:S5-11.
33. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, Giangrande PL, Hill FG, Hay CR, 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(3):815-25.
34. Schramm W, Rieger A, Teilnehmende B (2012): [Morbidity and mortality of patients with haemophilia in Germany--update 2010/2011]. (Morbiditat und Mortalitat der Hamophilie-Patienten in Deutschland. Update 2010/2011.).Hämostaseologie; 32 Suppl 1:S5-11.
35. Coppola A, Di Capua M, De Simone C (2008): Primary prophylaxis in children with haemophilia. Blood transfusion = Trasfusione del sangue; 6 Suppl 2:s4-11.
36. Bundesärztekammer (BÄK) (2014): Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. [Zugriff: 03.12.2015]. URL: http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf.
37. Collins PW, Bjorkman S, Fischer K, Blanchette V, Oh M, Schroth P, et al. (2010): Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH; 8(2):269-75.
38. Berntorp E, Fischer K, Miners A (2012): Models of prophylaxis. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia; 18 Suppl 4:136-40.
39. Davies J, Kadir RA (2015): Mode of delivery and cranial bleeding in newborns with haemophilia: a systematic review and meta-analysis of the literature. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia; 22(1):32-8 (elektronisch verfügbar Mai 2015: S. 1-7).

40. Carcao M (2014): Changing paradigm of prophylaxis with longer acting factor concentrates. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia; 20 Suppl 4:99-105.
41. Poon JL, Zhou ZY, Doctor JN, Wu J, Ullman MM, Ross C, et al. (2012): Quality of life in haemophilia A: Hemophilia Utilization Group Study Va (HUGS-Va). Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia; 18(5):699-707.
42. Beeton K, Neal D, Lee C (2005): An exploration of health-related quality of life in adults with haemophilia--a qualitative perspective. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia; 11(2):123-32.
43. Bullinger M, Gringeri A, von Mackensen S (2008): [Quality of life of young patients with haemophilia in Europe]. (Lebensqualitat von jungen Patienten mit Hamophilie in Europa.).Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz; 51(6):637-45.
44. Srivastava A (2014): Haemophilia care - beyond the treatment guidelines. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia; 20 Suppl 4:4-10.
45. Furlan R, Krishnan S, Vietri J (2015): Patient and parent preferences for characteristics of prophylactic treatment in hemophilia. Patient preference and adherence; 9:1687-94.
46. Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), Deutsche Geselleschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2014): Gemeinsame Stellungnahme der GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung und der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Turoctocog alfa. [Zugriff: 18.02.2016]. URL: https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Turoctocog%20alfa%20GTH%20DGHO%20Stellungnahme%2020140506.pdf.
47. Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), Deutsche Geselleschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2015): Gemeinsame Stellungnahme der GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung und der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Simoctocog alfa. [Zugriff: 18.02.2016]. URL: https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Simoctocog%20alfa%20GTH%20DGHO%20Stellungnahme%2020150309.pdf.
48. Diao L, Li S, Ludden T, Gobburu J, Nestorov I, Jiang H (2014): Population pharmacokinetic modelling of recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in patients with haemophilia B. Clinical pharmacokinetics; 53(5):467-77.
49. Shapiro AD, Ragni MV, Valentino LA, Key NS, Josephson NC, Powell JS, et al. (2012): Recombinant factor IX-Fc fusion protein (rFIXFc) demonstrates safety and prolonged activity in a phase 1/2a study in hemophilia B patients. Blood; 119(3):666-72.
50. Roopenian DC, Akilesh S (2007): FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. Nature reviews Immunology; 7(9):715-25.
51. World Federation of Hemophilia (WFH), Hemophilia of Georgia (HOG) (2008): Protocols for the Treatment of Hemophilia and von Willebrand Disease, Hemophilia

of Georgia. [Zugriff: 20.01.2016]. URL: www1.wfh.org/publications/files/pdf-1137.pdf.

52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Turoctocog alfa. [Zugriff: 20.01.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2871/2014-07-03_AM-RL-XII_Turoctocog%20alfa_2014-01-15-D-092_TrG.pdf.
53. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2014): Turoctocog alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 20.01.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-438/2014-04-10_A14-04_Turoctocog%20alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
54. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2015): Lebendgeborene: Deutschland, Monate, Geschlecht. [Zugriff: 20.01.2016]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/logon?language=de&sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=12612-0002.
55. World Federation of Hemophilia (WFH) (2015): Report on the Annual Global Survey 2014. [Zugriff: 21.01.2016]. URL: http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1627.pdf.
56. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Michael Soucie J, Walker I, Brooker M (2012 (elektronisch 2011)): A study of variations in the reported haemophilia B prevalence around the world. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia; 18(3):e91-4.
57. Orphanet (2015): Prevalence and incidence of rare diseases:Bibliographic data; Prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases (in alphabetical order). [Zugriff: 21.01.2016]. URL: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf.
58. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2016): Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. [Zugriff: 21.01.2016]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
59. Hesse J, Haschberger B, Heiden M, Seitz R, Schramm W (2013): [New data from the German Haemophilia Registry]. (Neue Daten aus dem Deutschen Hamophilieregister).Hämostaseologie; 33 Suppl 1:S15-21.
60. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2016): Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 (Daten für 2013). [Zugriff: 21.01.2016]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
61. World Federation of Hemophilia (WFH) (2014): Report on the Annual Global Survey 2013. [Zugriff: 21.01.2016]. URL: http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1591.pdf.
62. Paul-Ehrlich-Institut (PEI) (2015): 151102 DHR Pat 2008 bis 2014. [Zugriff: 02.12.2015]. URL: http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/dhr-deutsches-haemophilieregister/deutsches-haemophilieregister-dhr-tabellen-abbildungen-tfg21-2008-2013.zip?__blob=publicationFile&v=8.
63. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2016): Bevölkerungsstand auf Grundlage früherer Zählungen. [Zugriff: 21.01.2016]. URL:

https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/GeschlechtStaatsangehoerigkeit.html.

64. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2014): Simoctocog alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 21.01.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-710/2015-02-11_A14-41_Simoctocog-alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
65. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Simoctocog alfa. [Zugriff: 21.01.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3220/2015-05-07_AM-RL-XII_Simoctocog%20alfa_2014-11-15-D-140_TrG.pdf.
66. Bundesregierung (2007): Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz - TFG). [Zugriff: 19.02.2016]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/tfg/BJNR175200998.html.
67. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2015): Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - Tabellenband - Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung 2015. [Zugriff: 21.01.2016]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060.html.
68. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Turoctocog alfa. [Zugriff: 21.01.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2026/2014-07-03_AM-RL-XII_Turoctocog%20alfa_2014-01-15-D-092_BAnz.pdf.
69. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Simoctocog alfa. [Zugriff: 21.01.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2245/2015-05-07_AM-RL-XII_Simoctocog%20alfa_2014-11-15-D-140_BAnz.pdf.
70. Novo Nordisk Pharma GmbH (2014): Nutzendossier zu Turoctocog alfa; Modul 3A. [Zugriff: 21.01.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-436/2014-01-14_Modul3A_Turoctocog%20alfa.pdf.
71. DHR Ausschuss (2015): Protokoll der 14. Sitzung des DHR Ausschusses vom 24.02.2015. [Zugriff: 21.01.2016]. URL: http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/dhr-deutsches-haemophilieregister/deutsches-haemophilieregister-dhr-protokoll-ausschusssitzung-150224.pdf?__blob=publicationFile&v=1.
72. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (gbe-bund) (2016): Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus 2011). [Zugriff: 28.01.20116]. URL: www.gbe-bund.de.

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 3-28 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen Tabelle 3-20 bis Tabelle 3-28 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

Eine konsequente Prophylaxe ist für viele Patienten oder junge Familien eine große Herausforderung (s. Beschreibung des therapeutischen Bedarfs in Abschnitt 3.2.2). Darüber hinaus ist eine dauerhafte Behandlung kurzfristig betrachtet mit hohen Kosten verbunden. Langfristig betrachtet ist eine dauerhafte Prophylaxe jedoch höchstwahrscheinlich kostensparend, da die Gelenkfunktion erhalten bleibt, eine normale Ausbildung (ohne Unterbrechungen) möglich wird und ein normaler Beruf erlernt werden kann [1]. Diese Aspekte, die notwendiger Bestandteil einer vollständigen ökonomischen Evaluation sind, werden im vorliegenden Dossier allerdings nicht betrachtet.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 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.

Vorbetrachtungen

Langzeitprophylaxe als Berechnungsgrundlage

Die tatsächlichen Kosten der Bedarfsbehandlung für Patienten mit Hämophilie B sind patientenindividuell sehr verschieden und können daher im Rahmen der im Modul 3.3 vorgesehenen standardisierten Kostenberechnung nicht adäquat quantifiziert werden. Aus diesem Grund wird beim zu bewertenden Arzneimittel beispielhaft der Verbrauch für die Langzeitprophylaxe von Patienten mit schwerer Hämophilie B dargestellt und der Kostenberechnung zugrunde gelegt (dies betrifft z. B. Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-20). Dieses Vorgehen führt zu einer Überschätzung der Jahrestherapiekosten, da nicht alle „substitutionspflichtigen Patienten“ in der Realität eine Langzeitprophylaxe erhalten, folgt jedoch dem Vorgehen des Gemeinsamen Bundesausschusses im Rahmen der Nutzenbewertungen zu Turoctocog alfa [2, 3] und Simoctocog alfa [4, 5] in der Indikation Hämophilie A. Ein analoges Vorgehen in der Indikation Hämophilie B wird als adäquat angesehen.

Differenzierung der Therapiekosten nach verschiedenen Altersgruppen

Die Berechnung der Therapiekosten erfolgt analog zum Vorgehen des IQWiG und G-BA in den Nutzenbewertungen zu Turoctocog alfa und Simoctocog alfa jeweils für die folgenden vier Altersgruppen (vgl. Abschnitt 3.2.3.2) [2-5]:

- Erwachsene (≥ 18 Jahre),
- 12 bis unter 18 Jahre,
- 6 bis unter 12 Jahre und
- < 6 Jahre.

Der Behandlungsmodus ergibt sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Eftrenonacog alfa und beträgt je Behandlung 1 Tag [6].

Tabelle 3-20: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®)	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B			
	Erwachsene 12 – < 18 Jahre 6 – < 12 Jahre < 6 Jahre	1x pro Woche bis alle 10 Tage alle 7 Tage alle 7 Tage (kontinuierlich)	36,5 – 52 36,5 – 52 52 52	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Entfällt. Es wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (s. Abschnitt 3.1)				
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.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels wurde der aktuellen Fachinformation (Anhang I des EPAR: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) entnommen [6].

Im Rahmen einer Langzeitprophylaxe (für erwachsene und jugendliche Patienten) sind je nach individuellem Ansprechen des Patienten entweder:

- 50 I.E/kg 1x pro Woche oder
- 100 I.E./kg alle 10 Tage notwendig[17].

Der Behandlungsmodus liegt folglich zwischen 1x alle 10 Tage und 1x pro Woche [6]. Ausgehend von einer kontinuierlichen Behandlung ergeben sich pro Patient 36,5 (= 365 Tage/ 10 Tage) bis 52 (= 52 Wochen/ 1 Woche) Behandlungen pro Jahr. Die Berechnung der Anzahl an Behandlungstagen pro Jahr für ALPROLIX® mit dem ungerundeten Wert in

[17] Bei einer Dosis von 50 I.E./kg einmal wöchentlich kann die Dosis weiter an das Ansprechen des Patienten angepasst werden, bei einer Dosierung von 100 I.E./kg einmal alle 10 Tage ist eine Anpassung des Dosierungsintervalls möglich. In der Studie B-LONG war eine äquivalente Anpassung möglich, am Ende der Studie wurden individuell Dosierungsintervalle von bis zu 14 Tagen erreicht. Für die standardisierte Kostendarstellung wird an dieser Stelle die in der Fachinformation empfohlene Startdosierung zugrunde gelegt.

Höhe von 36,5 erfolgt analog zum Vorgehen des G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung von Vedolizumab [7][18].

Zu beachten ist, dass die beiden unterschiedlichen Dosierungsintervalle (alle 7 Tage bzw. alle 10 Tage) abhängig von der jeweils eingesetzten Dosierung sind, d. h. eine Dosierung von 100 I.E. einmal pro Woche oder eine Dosierung von 50 I.E. alle 10 Tage entsprechen **nicht** der Empfehlung.

Für Kinder unter 12 Jahren schreibt die Fachinformation eine Dosierung von 50 – 60 I.E./kg alle 7 Tage vor [6]. Es resultieren 52 Behandlungen pro Patient und Jahr (= 365 Tage/7 Tage = 52).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 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 3-20). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®)	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B		
	Erwachsene 12 – < 18 Jahre 6 – < 12 Jahre < 6 Jahre	1x pro Woche bis alle 10 Tage alle 7 Tage alle 7 Tage (kontinuierlich)	36,5 – 52 36,5 – 52 52 52
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Entfällt. Es wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (s. Abschnitt 3.1)			
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.			

[18] Die Fachinformation von Vedolizumab (Entyvio®) schreibt 300 mg alle 4 oder alle 8 Wochen vor [8]. Für die untere Spanne ergeben sich 6,5 (= 52 Wochen/8 Wochen) Behandlungen pro Patient pro Jahr. Die Kostenberechnung wurde auf Basis dieses ungerundeten Wertes vorgenommen [7].

Die Anzahl der Behandlungen pro Patient und pro Jahr beträgt beim zu bewertenden Arzneimittel Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®) rechnerisch 36,5 bis 52 [6].

Da die Behandlungsdauer je Behandlung 1 Tag entspricht, resultieren aus den angegebenen Dosierungsintervallen für Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®) 36,5 bis 52 Behandlungstage pro Patient und Jahr.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 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.

Vorbetrachtungen

Berechnung mit dem durchschnittlichen Körpergewicht (männlich) laut Mikrozensus 2013

Gerinnungsfaktorkonzentrate zur Behandlung der Hämophilie B wie Eftrenonacog alfa werden in Abhängigkeit vom Körpergewicht eines Patienten dosiert. Zur Berechnung der Therapiekosten für die jeweiligen Altersgruppen wird analog zum Vorgehen des G-BA im Rahmen der Nutzenbewertungen von Turoctocog alfa und Simoctocog alfa das durchschnittliche Körpergewicht für Männer[19] laut Mikrozensus 2013 herangezogen [2-5, 9]. Für Erwachsene liegen publizierte Auswertungen des Mikrozensus 2013 zum Thema „Körpermaße der Bevölkerung“ vom Statistischen Bundesamt vor. Die Werte für Jugendliche und Kinder aus dem Mikrozensus 2013 wurden den Veröffentlichungen der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund) entnommen (s. Tabelle 3-22) [10]. Auch dies ist eine Annahme im Rahmen der standardisierten Kostenberechnung und schließt nicht aus, dass die erforderliche Menge an I.E. pro Injektion patientenindividuell bzw. je nach Gewicht des einzelnen Hämophilie B-Patienten unterschiedlich hoch ausfallen kann.

[19] Es wird davon ausgegangen, dass der Anteil an weiblichen substitutionspflichtigen Hämophilie B-Patienten vernachlässigbar klein ist.

Tabelle 3-22: Durchschnittliches Körpergewicht laut Mikrozensus 2013

Altersgruppen	**Durchschnittliches Gewicht laut Mikrozensus 2013 (männlich)**
Erwachsene	84,30 kg
12 – < 18 Jahre	61,70 kg
6 – < 12 Jahre	32,50 kg[20]
< 6 Jahre	15,00 kg
Quelle: Mikrozensus 2013 [9, 10]	

Darstellung der wirtschaftlichsten Stückelung der benötigten I.E. pro Injektion

Die Angabe des Jahresdurchschnittsverbrauchs an Durchstechflaschen wurde auf Basis des gewichtsadjustierten Bedarfs an I.E. Faktor IX auf die wirtschaftlichste Stückelung der benötigten I.E. pro Injektion, d.h. packungsgrößenoptimiert[21], bezogen.

Berücksichtigung von Verwurf pro Injektion

Nach Rekonstitution muss die fertige Injektionslösung mit Eftrenonacog alfa entsorgt werden, wenn sie nicht innerhalb von 6 Stunden verbraucht wird, da nur für diesen Zeitraum die chemische und physikalische Stabilität nachgewiesen wurde [6]. Deswegen ist in der Berechnung des Verbrauchs Verwurf zu berücksichtigen, eine detaillierte Darstellung der Verbrauchsberechnung findet sich in [11].

[20] Das Gewicht für die Altersgruppe der 6 bis < 12-Jährigen weicht rundungsbedingt von der Angabe des G-BA im Rahmen der Nutzenbewertungen von Turoctocog alfa und Simoctocog alfa ab (34,4 kg) [2, 5]. Der Mittelwert aus dem Gewicht der einzelnen Altersklassen 6 bis unter 7 Jahre (24,0 kg), 7 bis unter 8 Jahre (27,0 kg), 8 bis unter 9 Jahre (30,4 kg), 9 bis unter 10 Jahre (33,8 kg), 10 bis unter 11 Jahre (37,6 kg) und 11 bis unter 12 Jahre (42,4 kg) beträgt 32,53333333 kg und wurde kaufmännisch auf 32,5 kg gerundet [10].

[21] Der Begriff „packungsgrößenoptimiert“ bezieht sich auf die Ermittlung der minimalen *Kosten*, nicht auf minimalen *Verwurf* aus Sicht der GKV und orientiert sich am Wirtschaftlichkeitsgebot § 12 SGB V.

Tabelle 3-23: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) [I.E.]**	**Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) [Anzahl an Durchstech-flaschen nach wirtschaftlichster Stückelung][22]**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®)	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B			
	Erwachsene 12 – < 18 Jahre 6 – < 12 Jahre < 6 Jahre	36,5 – 52 36,5 – 52 52 52	4.215 – 8.430[23] 3.085 – 6.170 1.625 – 1.950 750 – 900	146 – 156 104 – 110 52 – 156 52 – 104
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Entfällt. Es wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (s. Abschnitt 3.1)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 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 Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs von Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®) basiert auf den Angaben der aktuellen Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) [6]. Diese sieht für Patienten ab 12 Jahren eine Dosierung von 50 I.E. 1x pro Woche bis 100 I.E. 1x alle 10 Tage vor. Es resultieren 36,5 bis 52 Behandlungstage pro Patient und Jahr. Patienten unter 12 Jahren erhalten eine Dosierung von 50 bis 60 I.E. alle 7 Tage. Für diese Altersgruppen (6 bis < 12 und < 6 Jahre) ergeben sich 52 Behandlungstage pro Patient und Jahr.

Erwachsene mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 84,3 kg benötigen entsprechend 4.215 I.E. (= 84,3 kg x 50 I.E.) bis 8.430 I.E. (= 84,3 kg x 100 I.E.). Für die untere Spanne

[22] Die Anzahl an benötigten Durchstechflaschen ist unabhängig von der enthaltenen Dosis (I. E.) angegeben. Eine genaue Herleitung wie viele Flaschen welcher Packungsgröße für die Behandlung jeweils benötigt werden, findet sich in [11].

[23] Hinweis: die höheren Dosierungen pro Gabe werden beim längeren Dosierungsintervall, d. h. bei einer Anzahl von jährlichen Behandlungen von 36,5 gegeben, die niedrigeren Dosierungen kommen bei einer häufigeren Anwendung (einmal wöchentlich) zur Anwendung.

werden insgesamt 3 Durchstechflaschen (1x 250 I.E. + 2x 2.000 I.E.) und für die obere Spanne insgesamt 4 Durchstechflaschen benötigt (1x 500 I.E. + 1x 2.000 I.E. + 2x 3.000 I.E.).

Dieser Berechnung liegt die wirtschaftlichste Stückelung pro Injektion zugrunde (s. detaillierte Ausführungen in [11]). Es ergibt sich ein durchschnittlicher Verbrauch in Höhe von 156 (= 3x 52) und 146 (= 4x 36,5) Durchstechflaschen pro Jahr. Dies entspricht inklusive Verwurf 221.000 I.E. (= 4.250 I.E. x 52 Behandlungen) bis 310.250 I.E. (8.500 I.E. x 36,5 Behandlungen) pro Patient und Jahr.

Die Berechnung des Verbrauches für die anderen Altersgruppen folgt der gleichen Vorgehensweise. Der ermittelte Jahresdurchschnittsverbrauch liegt zwischen 52 und 156 Durchstechstechflaschen pro Patient.

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

Geben Sie in Tabelle 3-24 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 3-24: 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)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel		
Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®) *Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung*	PZN: 11711098.; Packung (N1) mit 1 Durchstechflasche à 250 I.E. AVP: 706,36 €	666,09 €
	PZN: 11711106.; Packung (N1) mit 1 Durchstechflasche à 500 I.E. AVP: 1.401,72 €	1.322,95 €
	PZN: 1171112.; Packung (N1) mit 1 Durchstechflasche à 1.000 I.E.	2.598,09 €

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)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
	AVP: 2.753,86 €	
	PZN: 11711135.; Packung (N1) mit 1 Durchstechflasche à 2.000 I.E. AVP: 5.450,40 €	5.140,63 €
	PZN: 11711158.; Packung (N1) mit 1 Durchstechflasche à 3.000 I.E. AVP: 8.146,94 €	7.683,17 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Entfällt. Es wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (s. Abschnitt 3.1)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Vorgehen zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten zu Lasten der GKV

Aufgrund der in der Regel individuell getroffenen nicht öffentlichen Verträge zwischen Krankenkassen bzw. Hämophiliezentren und pharmazeutischen Unternehmern und der rechtlichen Besonderheiten[24] listet die Lauer-Taxe bzw. der ABDA-Artikelstamm[25] nicht zwangsläufig alle für die Kostenberechnung nach Dossiervorlage relevanten Informationen. Auch wenn die Gerinnungsfaktorpräparate **nicht** dem Geltungsbereich der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) unterliegen, wird der Ansatz gewählt, die Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung *näherungsweise* unter deren Anwendung zu bestimmen.

Dies folgt der alleinigen Zielsetzung, im Rahmen einer standardisierten Kostenberechnung Jahrestherapiekosten zu erhalten, die in verschiedenen Bewertungsverfahren mit vergleichbarer Problemstellung in einer analogen Art und Weise berechnet werden. Dies schafft zwar Konsistenz zwischen den verschiedenen Bewertungsverfahren, es bleibt jedoch hervorzuheben, dass die *tatsächlichen* Preise aufgrund der individuellen Verträge zwischen den Leistungserbringern von den mit Hilfe der AMPreisV berechneten Kosten abweichen.

Im Rahmen dieser näherungsweisen Kostenbestimmung werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten vom jeweiligen AVP folgende Rabatte abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (aktuell 7 % für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers) und

[24] Blutgerinnungsfaktorpräparate sind von der Geltung der Arzneimittelpreisverordnung ausgenommen [12].
[25] Der ABDA-Artikelstamm liefert in der Regel alle für die Abgabe und Abrechnung von Arzneimitteln erforderlichen Informationen. Die Daten des ABDA-Artikelstamms basieren weitestgehend auf den Meldungen der Hersteller gegenüber der IFA GmbH (Informationsstelle für Arzneispezialitäten GmbH) und werden vom ABDATA Pharma-Daten-Service redaktionell bearbeitet und ergänzt.

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (aktuell 1,77 Euro für verschreibungspflichtige Präparate).

Handelsformen und Preisinformationen für das zu bewertende Arzneimittel entsprechen den Angaben in der Lauer-Taxe.

Hinweis: Es besteht **keine Abschlagspflicht (!)** für Faktor-IX-Präparate, die Rabatte werden hier nur zur standardisierten Berechnung der Kosten angegeben, um Konsistenz mit dem Vorgehen des G-BA in den Nutzenbewertungen zu Turoctocog alfa [2] und Simoctocog alfa [5] zu schaffen.

Zu bewertendes Arzneimittel: Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®)

Der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) von Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®) beträgt für die 250 I.E.-Handelsform 550,00 Euro. Nach Berücksichtigung der Handelsstufen und der damit verbundenen Aufschläge (Großhandelszuschlag, Apothekenzuschlag sowie die gesetzlich vorgeschriebene Mehrwertsteuer) ergibt sich ein Apothekenverkaufspreis (AVP) in Höhe von 706,36 Euro. Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (38,50 Euro) und des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 Euro) resultieren tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 666,09 Euro.

Das gleiche Vorgehen wird auch für die vier weiteren Handelsformen (500 I.E., 1.000 I.E., 2.000 I.E. und 3.000 I.E.) gewählt. Die tatsächlich entstehenden Kosten zu Lasten der GKV liegen für diese Packungen zwischen 1.322,95 Euro für die 500 I.E. und 7.683,17 Euro für die 3.000 I.E.

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 3-25 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 3-25: 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**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®)	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B			
	Erwachsene 12 – < 18 Jahre 6 – < 12 Jahre < 6 Jahre	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Entfällt. Es wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (s. Abschnitt 3.1)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Entsprechend den Vorgaben des G-BA sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur bei Vorliegen folgender Voraussetzungen anzusetzen:

- Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformationen *regelhafte* Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder der Verordnung sonstiger Leistungen.

- Die berücksichtigten Kosten müssen mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen.

Ärztliche Behandlungskosten, für Routineuntersuchungen anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht abgebildet.

Es handelt sich bei Eftrenonacog alfa um ein Arzneimittel 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. Daher ist keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Ein Vergleich zur Identifizierung regelhafter Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfällt daher.

Trotz dieser Alleinstellung von Eftrenonacog alfa werden in der Kostenberechnung für das zu bewertende Arzneimittel keine zusätzlichen GKV-Leistungen berücksichtigt. Grund hierfür ist, dass die Fachinformation Monitoring- und Sicherheitsmaßnahmen vorschreibt, die im Rahmen der Behandlung eines Hämophilie-Patienten zu den Routinemaßnahmen gehören [6]. Diese Monitoring- und Sicherheitsmaßnahmen werden nachfolgend genauer beschrieben.

Regelhafte Leistungen im Indikationsgebiet

Bestimmungen der Faktor-IX-Plasmaspiegel

Die Fachinformation schreibt zur Festlegung bzw. zur Überwachung der Behandlung geeignete Bestimmungen der Faktor-IX-Spiegel vor. Vor diesem Hintergrund müssen die jeweiligen Dosierungen der Patienten unter Umständen angepasst werden [6]. Dieses individuelle Monitoring ist für die Substitutionstherapie bei Patienten mit schwerer Hämophilie B grundsätzlich vorgeschrieben und findet sich auch in den Fachinformationen anderer Präparate, die im gleichen Indikationsgebiet zugelassen sind [13-20].

Die Häufigkeit der Bestimmung der Faktor-IX-Plasmaspiegel ist abhängig vom jeweiligen Behandlungsregime und kann patientenindividuell unterschiedlich sein. Die quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems – in diesem Fall Faktor IX – kann mit der Gebührenordnungsposition (GOP) 32218 in Höhe von 24,10 Euro abgerechnet werden [21].

Hemmkörperuntersuchungen

Die Bildung neutralisierender Antikörper (Hemmkörper bzw. Inhibitoren) gegen Faktor IX ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Hämophilie B-Patienten. Aus diesem Grund schreiben alle Fachinformationen von Präparaten, die im Anwendungsgebiet zugelassen sind, die regelmäßige Überwachung auf die Bildung von Hemmkörpern vor [6, 13-20]. Hemmkörperuntersuchungen (z.B. Bethesda-Assay) können mit Hilfe der GOP 32227 in Höhe von 20,70 Euro abgerechnet werden [21].

Maßnahmen zur Applikation

Da die Präparate zur Behandlung der Hämophilie B dem jeweiligen Patienten als intravenöse Injektion verabreicht werden, können Maßnahmen zur Pflege und zum Wechsel eines zentralen Venenkatheters zur Applikation nötig sein. Aufgrund der deutlich niedrigeren Applikationsfrequenz des zu bewertenden Arzneimittels Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®) ist zu erwarten, dass die Einführung des neuen Arzneimittels an dieser Stelle zu Einsparungen im Vergleich zu konventionellen Therapien führt.

Gegebenenfalls kann eine Schulung der Patienten zur Anwendung und Pflege dieses Venenkatheters erforderlich sein.

Alle beschriebenen Leistungen zählen zu den Routinemaßnahmen in der Indikation Hämophilie B. Sie fallen bei der Substitutionstherapie mit Faktor-IX-Präparaten grundsätzlich an, so dass sie, obwohl keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt wurde, nicht als regelhafte Unterschiede im Sinne der Modulvorlage des G-BA gewertet werden. Diese

Leistungen sind primär der Indikation und nicht dem einzelnen Arzneimittel zuzuschreiben. Das Vorgehen entspricht dem Vorgehen des G-BA bei den bereits abgeschlossenen Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V im Indikationsgebiet Hämophilie A [2-5].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-25 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 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro**
Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es konnten keine zusätzlichen GKV-Leistungen identifiziert werden, die als regelhafte Unterschiede entsprechend der Vorgaben des G-BA zu werten sind.

Geben Sie in Tabelle 3-27 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 3-25 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-26 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-16 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-19 (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 3-27: 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**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**	**Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®)	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B			
	Erwachsene 12 – < 18 Jahre 6 – < 12 Jahre < 6 Jahre	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Entfällt. Es wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (s. Abschnitt 3.1)				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-28 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie 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 3.2.3, Tabelle 3-16, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-19) 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 3-28: 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			
Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®)	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit 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 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Entfällt. Es wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (s. Abschnitt 3.1)			
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-16, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-19 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Erläuterung zu den Jahrestherapiekosten

Tabelle 3-28 zeigt die Jahrestherapiekosten, wie sie sich aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 ergeben. Die ausgewiesenen Kosten pro Patient resultieren aus den Dosierungsempfehlungen zur Langzeitprophylaxe und dem Jahresdurchschnittsverbrauch an Durchstechflaschen auf Basis des gewichtsadjustierten Bedarfs an I.E. Eftrenonacog alfa entsprechend der wirtschaftlichsten Stückelung der auf dem Markt verfügbaren Packungen.

Die Ermittlung der Jahrestherapiekosten für die Zielpopulation insgesamt beruht auf der in der folgenden Tabelle 3-29 dargestellten Verteilung der einzelnen Alterskohorten (vergleiche auch Tabelle 3-18 in Abschnitt 3.2.4).

Tabelle 3-29: Verteilung der Zielpopulation nach Schweregrad und Altersgruppe

Patientenzahlen	**Schweregrad**					
	Leicht + mittelschwer		**schwer**		**Gesamt**	
	Minimum	**Maximum**	**Minimum**	**Maximum**	**Minimum**	**Maximum**
Erwachsene	231	263	255	290	486	553
12 - < 18 Jahre	16	19	18	20	34	39
6 - < 12 Jahre	14	16	16	18	30	34
< 6 Jahre	14	16	16	18	30	34
Gesamt	275	314	305	346	580	660

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.

3.3.6.1 Vorbetrachtungen

3.3.6.1.1 Grundlage für die Schätzung (gegebene Versorgungssituation)

Die Kosten für die Zielpopulation in der GKV, die im vorangegangenen Abschnitt 3.3.5 angegeben sind, sind aus mehreren Gründen überschätzt:

- Für alle substitutionspflichtigen Hämophilie-B-Patienten wurde eine dauerhafte Langzeitprophylaxe angenommen
- Für die Aufteilung auf die Alterskohorten wurde die Verteilung der Gesamtbevölkerung herangezogen, eine Gleichverteilung unter den substitutionspflichtigen Hämophilie-B-Patienten ist jedoch nicht anzunehmen (s. auch Ausführungen in Abschnitt 3.2.4)
- Auch die konsequente Annahme von Verwurf bei der Behandlung mit Gerinnungsfaktorpräparaten kann zu einer Überschätzung des Verbrauchs führen.

Die Überschätzung wird an den berechneten theoretischen Kosten im Vergleich zu dokumentierten tatsächlichen Daten sehr deutlich:

Die Kosten in Tabelle 3-28 beruhen auf der Ableitung der Kosten nach Annahme von Langzeitprophylaxe für alle Patienten und mit Überschätzung des Anteils der Erwachsenen beim Altersaufbruch. Konsequenz ist die Annahme, dass pro Jahr zwischen 116.437.000 I.E. und 184.885.125 I.E. Eftrenonacog alfa verbraucht werden müssten (für andere Faktor-IX-Präparate liegt der theoretische Verbrauch unter den gemachten Annahmen sogar noch deutlich darüber) [22].

Die Realität sieht jedoch anders aus: Da die Verwendung von Faktor-IX-Präparaten nach § 14 TFG dokumentationspflichtig ist [23], bildet der im DHR angegebene Verbrauch den wahren Verbrauch gut ab. Dieser tatsächliche Jahresverbrauch liegt in einem Bereich von 60 Millionen I. E. in Gesamtdeutschland über alle Patienten [24] und beträgt damit nur einen

Bruchteil von dem, was unter dem formalen Vorgehen für die Kostendarstellung im vorliegenden Dossier berechnet worden ist.

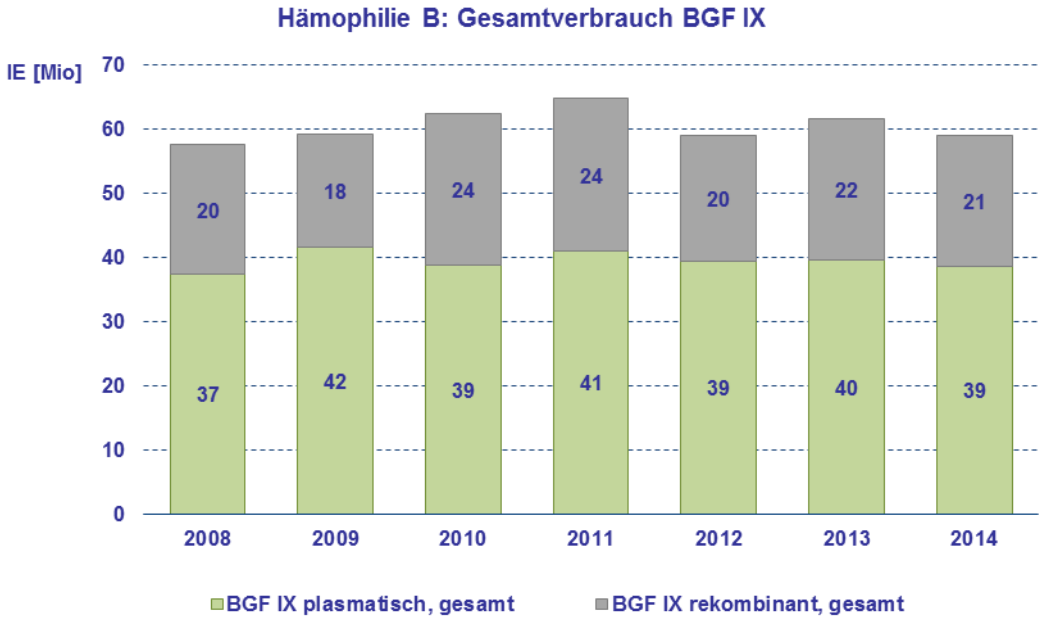

Abbildung 2: Gesamtverbrauch an Blutgerinnungsfaktor IX in Deutschland (Daten aus dem deutschen Hämophilieregister, DHR) [24]

3.3.6.1.2 Kontraindikationen und Therapieabbrüche

In der vorliegenden Betrachtung der Versorgungsanteile sind entsprechend der Vorgaben mögliche Kontraindikationen und Therapieabbrüche zu berücksichtigen. Es liegen jedoch weder Kontraindikationen noch Informationen über Therapieabbrüche vor, die zu einer Einschränkung der Versorgung mit Eftrenonacog alfa führen würden.

Kontraindikationen

Unter medizinischen Gründen, die gegen eine Behandlung mit Eftrenonacog alfa sprechen, werden in der Fachinformation lediglich eine Überempfindlichkeit gegen Eftrenonacog alfa oder gegen einen sonstigen Bestandteil des Präparates angeführt [6].

Therapieabbrüche

Zu Therapieabbrüchen liegen keine Daten vor.

3.3.6.1.3 Patientenpräferenzen

Die prophylaktische Gabe von Faktor-IX-Präparaten ist das Therapieregime der Wahl für die Therapie der schweren Hämophilie B, um Blutungsepisoden und deren Folgeschäden wirksam zu vermeiden (s. Abschnitt 3.2).

Die bisher verfügbaren Wirkstoffe erfordern in der Langzeitprophylaxe alle 3 – 4 Tage eine Injektion [13-20, 25, 26]. Da die Häufigkeit der notwendigen Injektionen für Patienten mit Hämophilie B einen wesentlichen Einfluss auf ihre selbstempfundene Krankheitslast hat, ist davon auszugehen, dass ein großer Anteil der Patienten, die zur Zeit prophylaktisch therapiert werden, die Behandlung mit Eftrenonacog alfa ihrer bisherigen Therapie vorziehen, da eine Injektion einmal pro Woche, bzw. bei höherer Dosierung auch einmal in 10 Tagen, ausreichend ist [6].

Eine aktuelle Studie der Deutschen Hämophiliegesellschaft (DHG) bestätigt diese Einschätzung, dass ein Großteil der Patienten zugunsten eines halbwertszeitverlängerten Präparates das verwendete Produkt wechseln würde [27][26].

3.3.6.2 Erwartete Versorgungsanteile

Die Bereitstellung von Faktor-IX-Präparaten mit längerer Halbwertszeit, die als Konsequenz längere Dosierungsintervalle erlauben, deckt einen wesentlichen therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet (s. Abschnitt 3.2.2). Sowohl Patienten als auch Behandler versprechen sich von diesen Präparaten eine Verbesserung ihrer Therapie, damit einen besseren Schutz und einen besseren Gesundheitszustand über längere Zeit.

Wie viele Patienten tatsächlich eine dauerhafte Prophylaxe mit Eftrenonacog alfa bekommen und therapieadhärent sein werden, kann nur geschätzt werden. Darüber hinaus wird erwartet, dass Eftrenonacog alfa nicht das einzige Präparat sein wird, das 2016 in Deutschland eingeführt wird[27]. Dementsprechend ist jede Schätzung mit großen Unsicherheiten verbunden. Aufgrund der großen Hoffnung, die mit den Präparaten mit verlängerter Halbwertszeit verbunden ist, und den resultierenden Patientenpräferenzen, wird jedoch erwartet, dass langfristig ein hoher Anteil von 70 – 80 % der Patienten mit Langzeitprophylaxe auf diese Präparate umgestellt wird.

Unter Abwägung aller Unsicherheiten[28] ist eine interne Schätzung des pU, dass langfristig maximal ein Anteil von 40 % der Patienten der gesamten Zielpopulation mit Eftrenonacog alfa behandelt werden wird. Bei einer GKV-Zielpopulation von 580 – 660 Patienten entspricht dies einer maximalen Versorgung von 232 – 264 Patienten, die nach 3 – 5 Jahren erreicht werden könnte.

[26] Die Studie ist in Modul 4 unter „Weitere Untersuchungen“ (Abschnitt 4.3.2.3) im Detail dargestellt.
[27] Aktuell (Stand: Februar 2016) laufen bei der EMA neben der Bewertung von Eftrenonacog alfa auch eine Bewertung der Zulassungsanträge zu Albutrepenonacog alfa sowie zu Nonacog beta pegol [28]; Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) hat nun nahezu zeitgleich (Zulassungsdatum 11.05.2016) mit Eftrenonacog alfa die zentrale europäische Zulassung erhalten.
[28] Unter Berücksichtigung, dass nur ein Teil der Zielpopulation tatsächlich eine Langzeitprophylaxe erhält, neu einzustellende und umzustellende Patienten mehrere Therapiealternativen zur Wahl haben und dass Patienten, die gut eingestellt sind, wahrscheinlich nicht umgestellt werden.

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.

Die in Abschnitt 3.3.5 dargestellten Kosten sind – wie bereits ausgeführt – keine realistischen Jahrestherapiekosten. Die formale Vorgehensweise nach Vorgaben des G-BA dient lediglich der Standardisierung der Kostendarstellung wie vom G-BA gefordert. Die in Abschnitt 3.3.5 dargestellten Jahrestherapiekosten sind stark überschätzt und können somit nicht zur Einschätzung der finanziellen Belastung der GKV durch die Therapie mit Eftrenonacog alfa herangezogen werden.

Auf Basis der geschätzten Versorgungsanteile (s. o.) kann davon ausgegangen werden, dass die der GKV durch Eftrenonacog alfa entstehenden Kosten innerhalb von 5 Jahren einen Wert von maximal 20 Millionen Euro pro Jahr nicht überschreiten werden.

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 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2, die das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 zitierten Quellen beschreibt, findet sich unter 3.2.6 (Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2).

Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.3

Die Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt (Abschnitt 3.3) diente dem Ziel, Quellen zu Behandlungsmodus und -dauer, Verbrauch und Preisen des zu bewertenden Arzneimittels

Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®) zu identifizieren, um eine Einschätzung der zu erwartenden Jahrestherapiekosten zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung zu gewährleisten. Eine realistische Einschätzung der GKV-Belastung ist im speziellen Indikationsgebiet der Hämophilie B über das formale Vorgehen des G-BA (vorgegeben durch Dossiervorlage und Beschlüsse in anderen abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V) nicht möglich. Daher erfolgte in Abschnitt 3.3.6 nicht nur eine Darstellung der Anzahl der Patienten, für die eine Versorgung mit Eftrenonacog alfa angezeigt ist, sondern auch eine realistische Abschätzung der maximal zu erwartenden Therapiekosten für die GKV. Quelle hierfür sind die Angaben zum Verbrauch aus dem DHR [24].

Die Behandlungsdauer und der durchschnittliche Jahresverbrauch an Durchstechflaschen des zu bewertenden Arzneimittels wurde auf Basis der Angaben in der Fachinformation ermittelt [6].

Zur Abbildung der in der Fachinformation vorgeschriebenen Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht, wurde in den jeweiligen Altersgruppen auf das durchschnittliche Körpergewicht für Männer laut Mikrozensus 2013 zurückgegriffen [9].

Die Berechnung des Verbrauchs und der Kosten erfolgt analog zum Vorgehen des Gemeinsamen Bundesausschusses im Rahmen der Nutzenbewertungen zu Turoctocog alfa und Simoctocog alfa. Es wird unterstellt, dass die Rahmenbedingungen von Hämophilie A auch auf Hämophilie B übertragbar sind [2-5].

Zur Beschreibung der regelhaften Leistungen im Indikationsgebiet und damit verbundenen gegebenenfalls entstehenden ambulanten Kosten zu Lasten der GKV wurde der Einheitliche Bewertungsmaßstab [Stand: 22.12.2015] hinzugezogen [21].

Die Angaben im Abschnitt Jahrestherapiekosten (Abschnitt 3.3.5) resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

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. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ (2003): Haemophilias A and B. Lancet (London, England); 361(9371):1801-9.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Turoctocog alfa. [Zugriff: 21.01.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2026/2014-07-03_AM-RL-XII_Turoctocog%20alfa_2014-01-15-D-092_BAnz.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der

Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Turoctocog alfa. [Zugriff: 20.01.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2871/2014-07-03_AM-RL-XII_Turoctocog%20alfa_2014-01-15-D-092_TrG.pdf.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Simoctocog alfa. [Zugriff: 21.01.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3220/2015-05-07_AM-RL-XII_Simoctocog%20alfa_2014-11-15-D-140_TrG.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Simoctocog alfa. [Zugriff: 21.01.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2245/2015-05-07_AM-RL-XII_Simoctocog%20alfa_2014-11-15-D-140_BAnz.pdf.
6. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi) (2016): Alprolix Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vedolizumab. (08.02.2016)
8. Takeda (2014): ENTYVIO 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 11/2015 [Zugriff: 15.02.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
9. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2013): Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. (08.02.2016)
10. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (gbe-bund) (2013): Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). [Zugriff: 10.02.2016]. URL: http://www.gbe-bund.de/.
11. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (2016): Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels pro Patient und Jahr.
12. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJ) (1980): Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV). Bundesgesundheitsblatt: I: 2147.
13. Pfizer (1997): BeneFIX 250/500/1000/2000/3000; Fachinformation. Stand: 10/2015 [Zugriff: 17.11.2015]. URL: http://www.fachinfo.de.
14. Baxalta (2014): RIXUBIS; Fachinformation. Stand: 05/2015 [Zugriff: 17.11.2015]. URL: http://www.fachinfo.de.
15. Grifols (1985): AlphaNine 500/1000; Fachinformation. Stand: 08/2014 [Zugriff: 16.11.2015]. URL: http://www.fachinfo.de.
16. CSL Behring (1993): Berinin P 600/1200; Fachinformation. Stand: 10/2015 [Zugriff: 20.05.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
17. CSL Behring (1993): Mononine 500/1000; Fachinformation. Stand: 09/2015 [Zugriff: 20.05.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
18. Biotest (2008): Haemonine 500/1000; Fachinformation. Stand: 05/2015 [Zugriff: 16.11.2015]. URL: http://www.fachinfo.de.
19. Baxalta (2008): IMMUNINE 600 I.E./1200 I.E.; Fachinformation. Stand: 07/2015 [Zugriff: 20.05.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.

20. Octapharma (2000): OCTANINE F 500/1000; Fachinformation. Stand: 02/2016 [Zugriff: 20.05.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
21. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2016): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 2.Quartal 2016. [Zugriff: 20.05.2016]. URL: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt__Stand_2._Quartal_2016.pdf.
22. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (2016): Übersicht zu den Kosten & Gesamtverbrauch an I. E.
23. Bundesregierung (2007): Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz - TFG). [Zugriff: 19.02.2016]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/tfg/BJNR175200998.html.
24. Paul-Ehrlich-Institut (PEI) (2015): 151102 DHR Pat 2008 bis 2014. [Zugriff: 02.12.2015]. URL: http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/dhr-deutsches-haemophilieregister/deutsches-haemophilieregister-dhr-tabellen-abbildungen-tfg21-2008-2013.zip?__blob=publicationFile&v=8.
25. Sanquin (2001): Nonafact 100 IU/ml. [Zugriff: 17.11.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000348/WC500028296.pdf.
26. LFB-BIOMEDICAMENTS (2000): BETAFACT 250/500/1000. [Zugriff: 16.11.2015]. URL: https://portal.dimdi.de/amispb/doc/pei/Web/2601682-spcde-20140501.pdf.
27. Deutsche Hämophiliegesellschaft (DHG) (2015): DHG Umfrage zu Produkten mit verlängerter Halbwertszeit.
28. European Medicinal Agency (EMA) (2016): Applications for new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use; February 2016. [Zugriff: 19.02.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2016/02/WC500201754.pdf.

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 Quelle für die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung von Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®) ist die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) [1].

Qualifikationen von Ärzten und Ärztinnen/Diagnostik

Die Fachinformation von ALPROLIX® empfiehlt die Behandlung durch einen im Anwendungsgebiet der Hämophilie erfahrenen Arzt.

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. Im Falle eines anaphylaktischen Schocks muss die Behandlung nach den aktuellen medizinischen Leitlinien zur Schocktherapie erfolgen.

Die Fachinformation von ALPROLIX® enthält keine weiteren Angaben zu Anforderungen hinsichtlich Behandlungsdauer, Infrastruktur oder Notfallmaßnahmen.

Überwachungsmaßnahmen

Faktor-IX-Spiegel

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

Wenn zur Bestimmung der Faktor-IX-Aktivität in den Blutproben der Patienten ein Einstufen-Gerinnungstest auf Basis der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) in vitro verwendet wird, können die Ergebnisse für die Faktor-IX-Aktivität im Plasma sowohl von der Art des verwendeten aPTT-Reagenzes als auch vom verwendeten Referenzstandard erheblich beeinflusst werden. Dies ist insbesondere dann von Bedeutung, wenn das Labor und/oder die im Test verwendeten Reagenzien gewechselt werden.

Messungen mit einem Einstufen-Gerinnungstest auf Basis eines Kaolin-haltigen aPTT-Reagenzes liefern wahrscheinlich zu niedrige Aktivitätswerte.

Hemmkörper

Nach wiederholter Behandlung mit humanen Blutgerinnungsfaktor-IX-Produkten sollten die Patienten auf die Bildung neutralisierender Antikörper (Inhibitoren) hin überwacht werden, die unter Verwendung geeigneter biologischer Testverfahren in Bethesda-Einheiten (B.E.) quantifiziert werden sollten.

Thromboembolie

Wegen des möglichen Risikos thromboembolischer Komplikationen sollte bei der Anwendung von Faktor-IX-Produkten bei Patienten mit Lebererkrankungen, postoperativen Patienten, Neugeborenen oder Patienten mit Risiko für thrombotische Ereignisse oder einer Verbrauchskoagulopathie (disseminierten intravaskulären Gerinnung, DIC) eine klinische Überwachung mit geeigneten biologischen Testverfahren erfolgen, um Frühzeichen einer thrombotischen Komplikation oder einer Verbrauchskoagulopathie festzustellen.

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.

<u>Interaktionen</u>

Entsprechend der Fachinformation von ALPROLIX® sind keine Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln bekannt. Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

<u>Anwendung</u>

Bei Selbstverabreichung oder Verabreichung durch eine Betreuungsperson ist eine entsprechende Schulung erforderlich.

<u>Besondere Patientenpopulationen</u>

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa bei zuvor unbehandelten Patienten wurde bisher nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

Für ältere Patienten ≥ 65 Jahren liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

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

Die Zielpopulation von Eftrenonacog alfa und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind identisch. Es gelten 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.

Gemäß dem EPAR von ALPROLIX® ergeben sich für eine qualitätsgesicherte Anwendung spezielle Anforderungen an Abgabe und Gebrauch des Arzneimittels:

Es handelt sich um ein Arzneimittel mit eingeschränkter medizinischer Verordnungsfähigkeit [2].

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

Die Zielpopulation von Eftrenonacog alfa und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind identisch. Es gelten 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, da der EPAR von ALPROLIX® keinen Anhang IV (bzw. Annex gemäß Artikel 127a) enthält [2].

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

Die Zielpopulation von Eftrenonacog alfa und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind identisch. Es gelten 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.

Tabelle 3-30: Maßnahmen zur Risikominimierung, die im EPAR veröffentlicht sind

Sicherheitsbedenken	**Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)**
Hemmkörperbildung	**Routine** **<u>Abschnitt 4.4 und 4.8 der Fachinformation</u>** *Abschnitt 4.4(Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)* „Nach wiederholter Behandlung mit humanen Blutgerinnungsfaktor IX-Produkten sollten die Patienten auf die Bildung neutralisierender Antikörper (Inhibitoren) hin überwacht werden, die unter Verwendung geeigneter biologischer Testverfahren in Bethesda-Einheiten (B.E.) quantifiziert werden sollten. In der Literatur wurde über einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Faktor IX Inhibitors und allergischen Reaktionen berichtet. Deshalb sollten Patienten, die eine allergische Reaktion entwickeln, auf die Anwesenheit eines Inhibitors untersucht werden. Weiterhin sollte bedacht werden, dass Patienten mit Faktor IX Inhibitoren ein erhöhtes Anaphylaxie-Risiko bei fortgesetzter Faktor IX Behandlung aufweisen können. 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.“ *Abschnitt 4.8 (Zusammenfassung des Sicherheitsprofils)* „Patienten mit Hämophilie B können neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) gegen Faktor IX entwickeln. Bei Auftreten solcher Inhibitoren, manifestiert sich der Zustand in einem unzureichenden klinischen Ansprechen. In solchen Fällen wird empfohlen, ein spezialisiertes Hämophilie-Zentrum aufzusuchen.“ **<u>Gebrauchsinformation (Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen)</u>** „Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie der Meinung sind, dass die Blutung mit der Dosis, die Sie erhalten, nicht kontrolliert wird, da dies verschiedene Gründe haben kann. So ist zum Beispiel die Bildung von Antikörpern (auch als Hemmkörper bezeichnet) gegen Faktor IX eine bekannte Komplikation, die bei der Behandlung der Hämophilie B auftreten kann. Die Antikörper verhindern eine erfolgreiche Behandlung. Dies wird von ihrem Arzt kontrolliert. Erhöhen Sie die Gesamtdosis von ALPROLIX zur Kontrolle Ihrer Blutung nicht, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.“ **Zusätzlich** Keine zusätzliche Maßnahmen
Schwere Überempfindlichkeits-reaktionen, schwere allergische Reaktionen	**Routine** **<u>Abschnitt 4.4 und 4.8 der Fachinformation</u>** *Abschnitt 4.4(Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)*

und/oder Anaphylaxie	„Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen auf ALPROLIX sind möglich. Falls Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, sollten Patienten angewiesen werden, die Anwendung des Arzneimittels sofort zu unterbrechen und ihren Arzt aufzusuchen. Die Patienten sollten über frühe Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Nesselsucht, generalisierte Urtikaria, Engegefühl im Brustbereich, Giemen, Hypotonie und Anaphylaxie aufgeklärt werden. Im Falle eines anaphylaktischen Schocks muss die Behandlung nach den aktuellen medizinischen Leitlinien zur Schocktherapie erfolgen.“ <u>Inhibitoren</u> „In der Literatur wurde über einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Faktor IX Inhibitors und allergischen Reaktionen berichtet. Deshalb sollten Patienten, die eine allergische Reaktion entwickeln, auf die Anwesenheit eines Inhibitors untersucht werden. Weiterhin sollte bedacht werden, dass Patienten mit Faktor IX Inhibitoren ein erhöhtes Anaphylaxie-Risiko bei fortgesetzter Faktor IX Behandlung aufweisen können. 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.“ *Abschnitt 4.8 (Zusammenfassung des Sicherheitsprofils)* „Selten wurden Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen (z.B. Angioödem, brennendes und stechendes Gefühl an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Hitzegefühl, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Engegefühl im Brustbereich, Kribbeln, Erbrechen, keuchende Atmung) beobachtetet, die in manchen Fällen zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) führen können. In einigen Fällen führten diese Reaktionen zu einer schweren Anaphylaxie und traten in einem engen zeitlichen Zusammenhang mit der Entwicklung von Faktor IX Inhibitoren auf (siehe auch Abschnitt 4.4).“ **<u>Gebrauchsinformation (Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen)</u>** „Es besteht die geringe Möglichkeit, dass bei Ihnen eine anaphylaktische Reaktion (eine schwere, plötzliche allergische Reaktion) gegen ALPROLIX auftritt. Anzeichen allergischer Reaktionen können Jucken am ganzen Körper, Nesselsucht, Engegefühl im Brustbereich, Atemschwierigkeiten und niedriger Blutdruck sein. Wenn eines dieser Symptome auftritt, beenden Sie unverzüglich die Injektion und wenden Sie sich an Ihren Arzt.“ „Patienten mit Antikörper gegen Faktor IX haben möglicherweise bei einer zukünftigen Behandlung mit Faktor IX ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer anaphylaktischen Reaktion. Deshalb sollten Sie, wenn bei Ihnen allergischen Reaktionen wie oben beschriebenen auftreten, auf Antikörper getestet werden.“ **Zusätzlich** Keine zusätzliche Maßnahmen
Vaskuläre thromboembolische Ereignisse	**Routine** **<u>Abschnitt 4.4 und 4.8 der Fachinformation</u>** *Abschnitt 4.4(Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)* „Wegen des möglichen Risikos thromboembolischer Komplikationen sollte bei

	der Anwendung von Faktor IX Produkten bei Patienten mit Lebererkrankungen, postoperativen Patienten, Neugeborenen oder Patienten mit Risiko für thrombotische Ereignisse oder einer Verbrauchskoagulopathie (disseminierten intravaskulären Gerinnung, DIC) eine klinische Überwachung mit geeigneten biologischen Testverfahren erfolgen, um Frühzeichen einer thrombotischen Komplikation oder einer Verbrauchskoagulopathie festzustellen. In den genannten Fällen muss der Nutzen einer Behandlung mit ALPROLIX gegen die Risiken dieser Komplikationen abgewogen werden." *Abschnitt 4.8 (Zusammenfassung des Sicherheitsprofils)* „Es besteht ein potenzielles Risiko für das Auftreten thromboembolischer Ereignisse nach der Verabreichung von Faktor IX Produkten, wobei das Risiko bei weniger gut gereinigten Produkten höher ist. Die Verwendung weniger gut gereinigter Faktor IX Produkte wurde mit Fällen von Myokardinfarkt, disseminierter intravaskulärer Gerinnung, Venenthrombose und Lungenembolie in Zusammenhang gebracht. Bei hochgereinigten Faktor IX Produkten wurden thromboembolische Komplikationen nur selten beobachtet." Bei ALPROLIX handelt es sich um ein hochgereinigtes Faktor-IX-Produkt. **<u>Gebrauchsinformation (Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen)</u>** „Faktor IX-Produkte können das Risiko für das Auftreten unerwünschter Blutgerinnsel in Ihrem Körper erhöhen, vor allem, wenn Sie Risikofaktoren für die Bildung von Blutgerinnseln aufweisen. Symptome eines möglichen unerwünschten Blutgerinnsels können sein: schmerzende und/oder druckempfindliche Venen, ungewöhnliche Schwellung eines Arms oder Beins, plötzliche Kurzatmigkeit oder Schwierigkeiten beim Atmen." **Zusätzlich** Keine zusätzliche Maßnahmen
Medikationsfehler	**Routine** **<u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation</u>** *Abschnitt 4.2(Dosierung und Art der Anwendung)* „Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung der Hämophilie durchgeführt werden." „Zur Festlegung der benötigten Dosis und Infusionshäufigkeit werden im Verlauf der Behandlung geeignete Bestimmungen der Faktor-IX-Spiegel empfohlen. Das Ansprechen der jeweiligen Patienten auf Faktor IX kann variieren, was sich an unterschiedlichen Halbwertszeiten und Wiederfindungsraten zeigt. Die Dosierung auf Basis des Körpergewichts- muss bei unter- oder übergewichtigen Patienten eventuell angepasst werden. Vor allem bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue gerinnungsanalytische Überwachung (Faktor IX-Aktivität im Plasma) der Substitutionstherapie unerlässlich. Wenn zur Bestimmung der Faktor IX-Aktivität in den Blutproben der Patienten ein Einstufen-Gerinnungstest auf Basis der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) in vitro verwendet wird, können die Ergebnisse für die Faktor IX-Aktivität im Plasma sowohl von der Art des verwendeten aPTT-Reagenzes als auch vom verwendeten Referenzstandard erheblich beeinflusst werden. Dies ist insbesondere dann von Bedeutung, wenn das Labor und/oder die im Test verwendeten Reagenzien gewechselt werden. Messungen mit einem Einstufen-Gerinnungstest auf Basis eines Kaolin-haltigen aPTT-Reagenzes liefern wahrscheinlich zu niedrige Aktivitätswerte."

	<u>Gebrauchsinformation (Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen)</u> „3. Wie ist ALPROLIX anzuwenden? Die Behandlung mit ALPROLIX wird von einem Arzt begonnen, der Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie hat. Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an (siehe Abschnitt 7). Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind." „7. Anleitung zur Zubereitung und Verabreichung […] Überprüfen Sie den Namen und die Stärke auf der Packung, um sicherzustellen, dass diese das richtige Arzneimittel enthält." **Zusätzlich** Keine zusätzliche Maßnahmen
Sicherheit bei Patienten ≥ 65 Jahre	**Routine** **<u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation</u>** *Abschnitt 4.2(Dosierung und Art der Anwendung)* „Für Patienten ≥ 65 Jahren liegen nur begrenzte Erfahrungen vor." **Zusätzlich** Keine zusätzliche Maßnahmen
Anwendung bei weiblichen Patienten (beinhaltet Schwangerschaft und Stillzeit)	**Routine** **<u>Abschnitt 4.6 Fachinformation</u>** *Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit)* „<u>Schwangerschaft und Stillzeit</u> Es wurden keine Reproduktionsstudien am Tier wurden mit ALPROLIX durchgeführt. In einer Studie wurde die Plazentagängigkeit bei Mäusen untersucht (siehe Abschnitt 5.3). Wegen des seltenen Auftretens von Hämophilie B bei Frauen gibt es keine Erfahrungen zur Anwendung von Faktor IX während der Schwangerschaft und Stillzeit. Daher sollte Faktor IX in der Schwangerschaft und Stillzeit nur bei eindeutiger Indikationsstellung angewendet werden. <u>Fertilität</u> Es liegen keine Daten zur Fertilität vor. Fertilitätsstudien am Tier wurden mit ALPROLIX nicht durchgeführt." **<u>Gebrauchsinformation (Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen)</u>** „Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat." **Zusätzlich** Keine zusätzliche Maßnahmen
Zuvor unbehandelte Patienten	**Routine** **<u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation</u>** *Abschnitt 4.2(Dosierung und Art der Anwendung)*

	„Die Sicherheit und Wirksamkeit von ALPROLIX bei zuvor unbehandelten Patienten wurde bisher nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor." **Zusätzlich** Keine zusätzliche Maßnahmen
Immuntoleranztherapie	**Routine** Pharmakovigilanz-Routine **Zusätzlich** Keine zusätzliche Maßnahmen

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

Die Zielpopulation von Eftrenonacog alfa und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind identisch. Es gelten 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.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen, die sich hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung von Eftrenonacog alfa ergeben.

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

Die Zielpopulation von Eftrenonacog alfa und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind identisch. Es gelten 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 Fachinformation zu Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®) sowie Information aus dem EPAR beschreiben, was für eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels gemäß den Vorgaben der EMA berücksichtigt werden sollte und bildeten entsprechend die Informationsgrundlage für den Abschnitt 3.4 [1, 2].

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. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi) (2016): Alprolix Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).
2. European Medicinal Agency (EMA) (2016): European public assessment report (EPAR) Alprolix; Procedure No. EMEA/H/C/004142/0000. [Zugriff: 27.05.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004142/WC500207016.pdf.