

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nonacog beta pegol (Refixia®)

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 26.10.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	34

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol (Refixia®) auf Endpunktebene	22
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	28
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	28
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	29
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABR	Annualisierte Blutungsrate
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AP	Aktivierungspeptid
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Fläche unter der Kurve (area under the curve)
BÄK	Bundesärztekammer
BE	Bethesda-Einheiten
CHO	Ovar des chinesischen Hamsters (Chinese Hamster Ovary)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimension
EU	Europäische Union
FIX	(Blutgerinnungs-)Faktor IX
FIXa	Aktivierter (Blutgerinnungs-)Faktor IX
FVIIa	Aktivierter (Blutgerinnungs-)Faktor VII
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Haem-A-QoL	Hemophilia-Specific Quality of Life for Adults
Haemo-QoL	Hemophilia-Specific Quality of Life
I.E.	Internationale Einheiten
kDa	Kilodalton
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
PEG	Polyethylenglycol
QoL	Lebensqualität (Quality of Life)
rDNA	Ribosomal deoxyribonucleic acid (Ribosomale Desoxyribonukleinsäure)
rFIX	Rekombinanter (Blutgerinnungs-)Faktor IX
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	Unerwünschte/s Ereignis/e
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

WFH	Weltverband der Hämophilie-Patienten (World Federation of Hemophilia)
ZG	Zielgelenke
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novo Nordisk Pharma GmbH
Anschrift:	Brucknerstraße 1 D-55127 Mainz

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

Name:	Dr. Katharina Thiele
Position:	Director Market Access & Public Affairs
Adresse:	Brucknerstraße 1 D-55127 Mainz
Telefon:	+49 6131 903-1330
Fax:	+49 6131 903-1250
E-Mail:	KTTL@novonordisk.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novo Nordisk A/S
Anschrift:	Novo Allé 2880 Bagsværd Denmark

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Nonacog beta pegol
Handelsname:	Refixia®
ATC-Code:	B02BD04

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

Nonacog beta pegol (Refixia®) gehört der pharmakotherapeutischen Gruppe der Antihämorrhagika an und substituiert mangelnden oder fehlenden Blutgerinnungsfaktor IX (FIX) bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor IX-Mangel). Es wird zur akuten Behandlung und zur Prophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit erblich bedingter Hämophilie B eingesetzt.

Faktor IX ist ein Koagulation-Vitamin (Vitamin K)-abhängiges einkettiges Glykoprotein und eine entscheidende Protease des hämostatischen Systems. Im Verlauf der Gerinnungskaskade erfolgt die Aktivierung von Faktor IX (FIXa) durch den aktivierten Faktor XI und den aktivierten Faktor VII (FVIIa) / Gewebefaktor (Tissue Factor, TF)-Komplex.

Nonacog beta pegol (Refixia®) ist ein gereinigtes rekombinantes humanes Faktor IX-Molekül (rFIX), dessen inaktiver Anteil (AP) mit einem 40 Kilodalton (kDa) Polyethylenglycol (PEG)-Molekül kovalent verbunden ist. Nach Aktivierung von Nonacog beta pegol (Refixia®) wird das Aktivierungspeptid (AP), zusammen mit dem PEG-Anteil, abgespalten und das native Faktor IX-Molekül zurückbehalten. Durch das PEG-Molekül wird verhindert, dass sich Nonacog beta pegol (Refixia®) in demselben Umfang im extravaskulären Bereich anlagert. Zudem verlängert das PEG-Molekül die Halbwertszeit von Nonacog beta pegol (Refixia®).

Für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B sind in Deutschland neben Nonacog beta pegol (Refixia®) derzeit acht plasmatische und vier

rekombinante Faktor IX-Präparate zugelassen. Das pharmakokinetische Profil von Nonacog beta pegol (Refixia[®]) zeigt ebenfalls eine deutlich verlängerte Halbwertszeit gegenüber den konventionellen Faktor IX-Präparaten sowie mittlere Faktoraktivitätslevel im zugelassenen Dosierungsbereich. Derartige Talspiegel sind mit anderen Faktor IX-Produkten in zulassungskonformer Dosierung nicht erzielbar und liegen zwischen den Injektionszeitpunkten kontinuierlich im bzw. sogar über dem Zielwertbereich von 15 %, der vom Weltverband für Hämophilie als ideal zur Vermeidung von Gelenkblutungen genannt wird. Die verlängerte Halbwertszeit und die beobachteten hohen Faktoraktivitätslevel erlauben zudem eine prophylaktische Verabreichung einmal pro Woche. Auch entwickelte kein Patient in den bisherigen klinischen Studien zu Nonacog beta pegol (Refixia[®]) Hemmkörper gegen Faktor IX.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B (angeborener Faktor IX-Mangel)	02.06.2017	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

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

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B (angeborener Faktor IX-Mangel)	Rekombinante oder aus humanen Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Am 22. Juni 2017 fand unter der Vorgangsnummer 2017-B-054 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit dem G-BA unter anderem zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) statt. Der G-BA hat als Ergebnis dieser Beratung für Nonacog beta pegol (Refixia[®]) folgende ZVT bestimmt:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B sind rekombinante oder aus humanen Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate“. Der G-BA führt hierzu in der Niederschrift zum Beratungsgespräch weiter aus, dass vorausgesetzt wird, „dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor IX substituierungspflichtige Patienten mit Hämophilie handelt“.

Novo Nordisk sieht die Vergleichbarkeit vor allem mit niedrigfrequenten rekombinanten Präparaten gegeben, die sich aufgrund ähnlicher Charakteristika sowie ähnlicher Zielgruppen als geeignete ZVT für Nonacog beta pegol (Refixia[®]) erweisen.

Für die Behandlung substitutionspflichtiger Patienten mit Hämophilie B sind hochfrequente plasmatische, hochfrequente rekombinante und niedrigfrequente rekombinante Faktor IX-Präparate zugelassen. In der Praxis sind niedrigfrequente rekombinante Präparate besonders dann indiziert, wenn individuelle Faktoren gegen die hochfrequente Gabe sprechen. Aufgrund dessen stimmen die Anwendungsgebiete von Nonacog beta pegol (Refixia[®]) und den bereits zugelassenen niedrigfrequenten rekombinanten Präparaten besonders gut überein. Der G-BA hat 2016 bereits zwei niedrigfrequente rekombinante Faktor IX-Präparate, Alprolix[®] und Idelvion[®], gemäß der Orphan Drug Vorgaben bewertet. Der allgemein verfügbaren Evidenz zufolge sind diese im Rahmen längerfristiger Therapien aufgrund des höheren Faktor IX-Aktivitätslevels, der höheren Talspiegel sowie der geringeren Applikationsfrequenz gegenüber hochfrequenten Präparaten vorzuziehen. Aufgrund ähnlicher Charakteristika sowie ähnlicher Zielgruppen erweisen sich niedrigfrequente rekombinante Präparate somit als geeignete ZVT für Nonacog beta pegol (Refixia[®]).

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Auflösung von Zielgelenken

In der Gesamtpopulation der Studie NN7999-3747 wiesen zwei von 15 Patienten mit Zielgelenken zu Baseline (13,3 %) nach 12-monatiger Prophylaxebehandlung (40 I.E./kg Körpergewicht (KG) einmal pro Woche) mit Nonacog beta pegol (Refixia®) je ein Zielgelenk auf.

Zum Ende der 12-monatigen Behandlung in Studie NN7999-3775 wurden bei drei von 30 Patienten mit Zielgelenken vor Beginn der Studie (10 %) noch ein bis zwei Zielgelenke beobachtet.

Nach insgesamt 24 Monaten Therapie mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche konnte für 15 Patienten eine 100 %ige Auflösung aller Zielgelenke gezeigt werden.

Die Subpopulation der prophylaktisch vorbehandelten Patienten zeigte nach insgesamt 24-monatiger Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche ebenfalls eine vollständige Auflösung ihrer Zielgelenke.

Faktor IX-Aktivität

Der Faktor IX-Talspiegel persistierte sowohl bei der Gesamtpopulation als auch bei den Patienten unter Prophylaxe in der Vorbehandlung und den EU-Patienten nach 12 und 24 Monaten Therapie mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche im Bereich von 20 % oder darüber.

Der Faktor IX-Spiegel im Verlauf von 168 Stunden nach Injektion ließ einen sehr langsamen Rückgang der Aktivität erkennen. Nach Einzeldosis wurde erst zwischen 96 und 168 Stunden nach Injektion eine Konzentration knapp unter 20 % gemessen, während die Faktor IX-Aktivität im Steady State auch 168 Stunden nach Injektion noch 31 % betrug.

Vermeidung von Blutungsepisoden

In der Gesamtpopulation lag die annualisierte Blutungsrate (ABR) nach 12-monatiger Behandlung mit Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche im Median bei 1,04 (Studie NN7999-3747 und ging während der 12 Monate Therapie in Studie NN7999-3775 auf 1,00

zurück. Die Patienten mit einer Behandlungsdauer von insgesamt 24 Monaten erreichten einen deutlichen Rückgang der ABR auf einen medianen Wert von 0,47.

Bei den prophylaktisch vorbehandelten Patienten ging die individuelle mediane ABR von 4,00 im letzten Jahr vor Beginn der Studie NN7999-3747 nach 12 bzw. 24 Monaten Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche im Median über 1,93 auf 1,00 zurück.

Die Anzahl der Blutungen reduzierte sich nach 12-monatiger Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche in der Gesamtpopulation von 70 bei 16 Patienten (Studie NN7999-3747) auf 26 bei 11 Patienten nach insgesamt 24-monatiger Therapie (Studie NN7999-3775). Im gesamten Studienverlauf waren die Blutungen zu einem höheren Prozentsatz traumatischer als spontaner Natur, traten überwiegend als Gelenkblutungen auf und wurden ausschließlich als leicht bis mäßig klassifiziert.

Pharmakokinetik

Für Gesamtpopulation, prophylaktisch vorbehandelte Patienten und EU-Patienten wurden im Verlauf der 12-monatigen Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche (Studie NN7999-3747) vergleichbare Ergebnisse der pharmakokinetischen Parameter erzielt. Die geometrischen Mittelwerte für Faktor IX-Talspiegel, Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC) und Halbwertszeit fielen im Steady State gegenüber den Messungen nach Einzeldosis zum Teil deutlich höher aus. Für FIX-Talspiegel, AUC und Halbwertszeit erreichten die drei Gruppen Konzentrationen über 20 %, 80 I.E.*h/mL bzw. 100 Stunden. Wiederfindungsrate und Clearance zeigten dagegen mit 0,02 [I.E./mL/I.E./kg] bzw. knapp über 0,4 mL/h/kg keine nennenswerten Unterschiede zwischen Einzeldosis und Steady State in den drei Gruppen.

European Quality of Life 5 Dimension (EQ-5D) – Utility Index

In den jeweils 12-monatigen Behandlungsphasen in den beiden Studien NN7999-3747 und NN7999-3775 mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche steigerte sich der Utility Index des generischen Fragebogens der gesundheitsbezogenen Lebensqualität EQ-5D in der Gesamtpopulation auf 0,85 und lag damit im oberen Bereich des subjektiven Wohlbefindens.

Die Patienten mit insgesamt 24-monatiger Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche erreichten den bestmöglichen medianen Gesamtscore von 1,0.

Das gleiche Ergebnis wurde für die prophylaktisch vorbehandelten Patienten nach 12 und 24 Monaten Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche erzielt.

EQ-5D – Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale, VAS)

Für die Gesamtpopulation sowie für die über insgesamt 24 Monate mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche behandelten Patienten lag der mediane Gesamtscore der VAS des generischen EQ-5D-Fragebogens der gesundheitlichen Lebensqualität nach 12

und 24 Monaten stabil bei jeweils 90,0 und damit knapp unterhalb des bestmöglichen subjektiven Wohlbefindens.

Auf demselben Niveau befand sich der VAS-Score nach 12 Monaten Therapie mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche in der Gruppe der prophylaktisch vorbehandelten Patienten, während er nach insgesamt 24 Monaten einen Endwert im Median von 87,5 erreichte. Dieser niedrigere Score lässt sich in erster Linie auf die Beurteilung durch einen Patienten zurückführen, der seine Lebensqualität zum Ende der 24-monatigen Therapie mit lediglich 10,0 beurteilte, ohne dass eine Begründung für diesen niedrigen Score hergeleitet werden könnte.

Hemophilia-Specific Quality of Life (Haemo-QoL)

Der gesundheitsbezogene Fragebogen Haemo-QoL ergab für die 13- bis 16-jährigen Patienten der Gesamtpopulation zum Ende der 12-monatigen Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche eine Verbesserung der subjektiven Lebensqualität im Mittel um -4,3 auf einen Gesamtscore von 26,0 (Studie NN7999-3747). Nach 12 Monaten Therapie in der Extensionsstudie NN7999-3775 betrugen die mittlere Veränderung -7,6 und der Gesamtscore 21,4. Die deutlichsten Verbesserungen wurden von den jugendlichen Patienten in der Dimension „Familie“ mit -15,5 (Studie NN7999-3747) und in der Dimension „Unterstützung“ mit -22,9 (Studie NN7999-3775) angegeben.

Vergleichbare Ergebnisse berichteten die prophylaktisch vorbehandelten 13- bis 16-jährigen Patienten sowohl nach 12 als auch nach insgesamt 24 Monaten Therapie mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche. Mit den stärksten Verbesserungen um -15,6 bzw. um -39,1 ebenfalls in den Dimensionen „Familie“ (Studie NN7999-3747) und „Unterstützung“ (Studie NN7999-3775) lag der Gesamtscore zum Ende der 24-monatigen Behandlung im Mittel bei 20,7 und damit stabil im oberen Bereich des subjektiven Wohlbefindens.

Hemophilia-Specific Quality of Life for Adults (Haem-A-QoL)

Die erwachsenen Patienten der Gesamtpopulation beurteilten ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Haem-A-QoL-Fragebogens nach jeweils 12 Monaten Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche insgesamt mit 29,4 (Studie NN7999-3747) bzw. 34,5 (Studie NN7999-3775). Die mittleren Veränderungen betrugen -6,4 bzw. -3,4. Die deutlichsten Verbesserungen wurden mit -15,3 in der Dimension „Sport“ und -17,3 in der Dimension „körperliche Gesundheit“ genannt. Nach insgesamt 24-monatiger Behandlung war die Verbesserung des subjektiven Wohlbefindens mit -1,2 etwas geringer ausgeprägt. Bei einem mittleren Gesamtscore von 33,4 persistierte die gesundheitsbezogene Lebensqualität im oberen Bereich.

In der Gruppe der erwachsenen Patienten mit Prophylaxe in der Vorbehandlung wurden die deutlichsten Verbesserungen des subjektiven Wohlbefindens nach 12-monatiger Therapie mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche ebenfalls in der Dimension „Sport“ mit -15,7 (Studie NN7999-3747) und nach 24-monatiger Therapie in der Dimension „körperliche Gesundheit“ mit -12,5 erreicht (Studie NN7999-3775). Insgesamt verbesserte sich

die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 24 Monaten mit mittleren -6,3 auf einen Gesamtscore von 29,7 deutlicher als in der Gesamtpopulation nach jeweils 12-monatiger Therapie.

Sicherheit

Das Sicherheitsprofil von 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche war ausgezeichnet. Im Verlauf von 12 Monaten Behandlung in Studie NN7999-3747 traten bei 25 Patienten insgesamt 107 unerwünschte Ereignisse (UE) auf, entsprechend einer Gesamtrate von 3,83 UE pro Patientenjahr unter Therapie. Lediglich drei UE, entsprechend einer Gesamtrate von 0,11, wurden als schwer eingestuft und acht UE, entsprechend einer Gesamtrate von 0,29, in möglichem oder wahrscheinlichem Zusammenhang mit Nonacog beta pegol (Refixia®) beurteilt. Letztere wurden ausnahmslos als UE des Schweregrad leicht eingestuft. Drei Patienten erlitten jeweils ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE), entsprechend einer Gesamtrate von 0,11, keines stand in kausalem Zusammenhang mit Nonacog beta pegol (Refixia®).

Nach insgesamt 24 Monaten Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche (Studie NN7999-3775) reduzierte sich die Gesamtzahl an UE auf 43, entsprechend einer Gesamtrate von 1,92 UE pro Patientenjahr unter Therapie. Nur ein UE wurde mit der Intensität schwer und ein weiteres als schwerwiegend beurteilt, keines mit kausalem Bezug zum Prüfpräparat.

Ein Patient verstarb im Verlauf der Studie NN7999-3775 an einem Leberzellkarzinom, das ebenfalls ohne Relation zu Nonacog beta pegol (Refixia®) bewertet wurde. Die übrigen UE / SUE führten nicht zum Studienabbruch.

Im gesamten Studienverlauf von 24 Monaten traten unter 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) keine thromboembolischen Ereignisse oder allergische Reaktionen auf.

Im Verlauf der 12- bzw. 24-monatigen Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche entwickelte kein Patient Hemmkörper gegen FIX, bei einem Patienten wurden bindende Antikörper ohne inhibitorischen Effekt gegen Nonacog beta pegol (Refixia®) und bei insgesamt drei Patienten Antikörper gegen Ovar des chinesischen Hamsters (Chinese Hamster Ovary, CHO) -Wirtszellprotein gemessen. Sicherheitsbedenken ergaben sich bei keinem dieser Patienten.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B (angeborener Faktor IX-Mangel)	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen; Ausmaß mindestens beträchtlich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Die eingereichten Unterlagen zu dem zu bewertenden Arzneimittel basieren auf den Zulassungsstudien von Nonacog beta pegol (Refixia[®]). Die Studien folgten den Leitlinien der EMA für die Durchführung klinischer Zulassungsstudien mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor IX-Präparaten, die eine Vergleichstherapie aufgrund der begrenzten Anzahl an Patienten mit Hämophilie B nicht explizit fordern. Der Verzicht auf aktiv kontrollierte Studien bei dieser seltenen Erkrankung erscheint darüber hinaus gerechtfertigt, da alle verfügbaren plasmatischen oder rekombinanten Faktor IX-Präparate den fehlenden Gerinnungsfaktor substituieren und damit dem körpereigenen Protein in der Wirkweise vergleichbar sind. Der hämostatische Effekt ergibt sich aus der Therapie mit einem Faktor IX-Präparat folglich ebenso wie die Wahl der patientenrelevanten Endpunkte.

Alle Zulassungsstudien von Nonacog beta pegol (Refixia[®]) wurden ohne Vergleichsarm konzipiert. Nach der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) entsprechen die Studien somit der Evidenzstufe IV. Für die Aussagen zum Zusatznutzen von Nonacog beta pegol (Refixia[®]) bei Patienten im Alter ab 12 Jahren mit Hämophilie B wird basierend auf den im Dossier vorgelegten Daten bezüglich Aussagekraft und Ergebnissicherheit der Status eines „Anhaltspunkts“ beansprucht.

Für die Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist es notwendig, die vorgelegten Ergebnisse zum Wirkstoff, in diesem Fall Nonacog beta pegol (Refixia[®]), zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B im Kontext der

Versorgungssituation in Deutschland zu betrachten. Da im Fall von Studien ohne einen Kontrollarm die Durchführung eines indirekten Vergleichs methodisch nicht zielführend ist, werden folgende Ansätze zur Darstellung des Zusatznutzens verfolgt:

- 1) Es wird die absolute Höhe des Effekts als Maßstab für den Zusatznutzen herangezogen. Dafür bieten sich primär solche Endpunkte an, in denen die zu bewertende Substanz einen dramatischen Effekt im Sinne einer bisher in der Versorgungsrealität noch nicht erreichten Verbesserung aufweist. Um entsprechende Effekte zu identifizieren, wurden für alle patientenrelevanten Endpunkte systematische Literaturrecherchen durchgeführt.
- 2) Betrachtung des Behandlungseffekts von Nonacog beta pegol (Refixia®) bei Patienten, die vor Studienbeginn eine prophylaktische Behandlung mit einem rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor IX-Präparat erhalten haben. Bei diesem Ansatz stellt jeder Patient seine eigene Kontrolle dar. Dadurch wird zum einen eine maximale Vergleichbarkeit hinsichtlich der Patientencharakteristika zwischen den Patienten der ZVT und der Intervention gewährleistet, was insbesondere bei Studien mit wenigen Teilnehmern und unterschiedlichen Vorbehandlungen von großem Vorteil ist. Zum anderen kann der Vergleich jedoch nicht im Parallelgruppen-Design erbracht werden, wodurch eine Verzerrung durch die zeitliche Abfolge der Therapien nicht ausgeschlossen werden kann. In Summe überwiegen jedoch die Vorteile die Nachteile dieses Ansatzes zum Nachweis des Zusatznutzens.

Zur Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol (Refixia®) werden nachfolgend die patientenrelevanten Endpunkte „Auflösung von Zielgelenken“ und „Faktor IX-Aktivität / Pharmakokinetik“ für die Morbidität sowie die krankheitsspezifischen Fragebögen „Haemo-QoL“ und „Haem-A-QoL“ für die gesundheitsbezogene Lebensqualität herangezogen.

Auflösung von Zielgelenken

Die Patienten mit einer mindestens 12-monatigen prophylaktischen Vorbehandlung mit einem anderen Faktor IX-Präparat, hatten zu Baseline noch 49 spontane Zielgelenkblutungen. Im Verlauf der Studie ging im Verlauf der 24 Monate Prophylaxe mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche die Anzahl der Blutungen in ihre Zielgelenke auf insgesamt Null zurück. Damit konnte gezeigt werden, dass eine prophylaktische Behandlung mit Nonacog beta pegol (Refixia®) auch bei Patienten, die vorher mit einem rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor IX-Präparat behandelt worden waren, zu einer deutlichen Absenkung der Zielgelenksblutungen führt und letztendlich die Zielgelenke auflöst. Dieser Vergleich kann als direkter Nachweis der verbesserten Morbidität von Nonacog beta pegol (Refixia®) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gesehen werden.

Zusammenfassend konnte für Nonacog beta pegol (Refixia®) eine mit einem Faktor IX-Präparat in konstanter Dosis bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens beobachtet werden. Hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands der Patienten, gemessen am Endpunkt Auflösung von Zielgelenken, kann ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet werden. Da der Vergleich jedoch nicht in einer

Studie, die diesen Zusammenhang im Parallelgruppen-Design untersucht hat, erbracht wurde, ergibt sich daraus ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der von mindestens beträchtlichem Ausmaß ist.

Faktor IX-Aktivität / Pharmakokinetik

Der Faktor IX-Talspiegel nach 12 Monaten Behandlung (Studie NN7999-3747) mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) wurde im Mittel auf 27,3 % (95 % KI: [24,8; 30,0]) berechnet, nach weiteren 12 Monaten auf 21,3 % (95 % KI: [18,9; 24,1]) und nach insgesamt 24 Monaten Therapie auf 19,9 % (95 % KI: [15,9; 24,9]) (Studie NN7999-3775). Im Verlauf der beiden Studien lag der niedrigste Faktor IX-Talspiegel im geometrischen Mittel auf 25,1 % bzw. auf 19,5 %. Ein vergleichbarer Minimalwert wurde mit 20,8 % (geometrisches Mittel) für die Patienten mit insgesamt 24-monatiger Behandlung gemessen. Bei den Visiten 5 und 6 waren von lediglich fünf bzw. einem Patienten Werte verfügbar, die Talspiegel dieser Visiten bleiben daher unberücksichtigt (Studie NN7999-3775). Der supportive Endpunkt Faktor IX-Aktivität bis zu sieben Tage nach Injektion bestätigte die hohen Faktor IX-Aktivitäten, die im geometrischen Mittel nach Einzeldosis bis zu 96 Stunden nach Injektion über 30 % und im Steady State auch 168 Stunden nach Injektion stabil über 30 % lagen.

Mit Faktor IX-Aktivitäten in allen untersuchten Patientenpopulationen dauerhaft im Bereich von 20% bzw. darüber werden mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche Faktor IX-Talspiegel gemessen, die noch oberhalb des vom Weltverband der Hämophilie-Patienten (WFH) als ideal angesehenen Wertes von 15 % liegen (Skinner 2012). Derart hohe Faktor IX-Talspiegel konnten bisher mit keinem anderen rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor IX-Präparat in zulassungskonformer Dosierung erreicht werden.

Wiederfindungsrate und AUC lagen nach Injektion von 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) sowohl nach Einzeldosis als auch im Steady State stabil bei Konzentrationen im geometrischen Mittel von 0,02 I.E./mL pro I.E./kg bzw. über 80 I.E.*h/mL. Die Halbwertszeit betrug im geometrischen Mittel nach Einzeldosis rund 80 Stunden und stieg im Steady State auf über 100 Stunden an. Damit wurden für Nonacog beta pegol (Refixia®) in der zugelassenen Dosierung von 40 I.E./kg KG im Vergleich zu anderen rekombinanten oder plasmatischen Faktor IX-Präparaten deutlich höhere Wiederfindungsraten und AUC-Werte sowie längere Halbwertszeiten erreicht.

Die kontinuierlich hohen Faktor IX-Spiegel sowie die gegenüber anderen Faktor IX-Präparaten längere Verweildauer von Nonacog beta pegol (Refixia®) im Körper bedeuten für den Patienten eine länger anhaltende Prophylaxe von Spontanblutungen und ermöglichen gleichzeitig ein längeres Injektionsintervall. Die wirksame Prophylaxe und die damit einhergehende Verbesserung des Gesundheitszustands spiegeln sich in der Abnahme der jährlichen Blutungsrate wider. Die prophylaktisch vorbehandelten Patienten verzeichneten einen medianen ABR-Rückgang von 4,00 zu Baseline auf 1,93 nach 12 Monaten und auf 1,00 nach insgesamt 24 Monaten Therapie mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche.

Zusammenfassend konnte für Nonacog beta pegol (Refixia®) eine mit einem Faktor IX-Präparat in konstanter Dosis bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens beobachtet werden. Hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands der Patienten, gemessen an den Endpunkten Faktor IX-Aktivität und Pharmakokinetik, kann ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet werden. Da der Vergleich jedoch nicht in einer Studie, die diesen Zusammenhang im Parallelgruppen-Design untersucht hat, erbracht wurde, ergibt sich daraus ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der von mindestens beträchtlichem Ausmaß ist.

Haemo-QoL

Für die jugendlichen Patienten, die vor der Behandlung mit Nonacog beta pegol (Refixia®) bereits über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten mit einem plasmatischen oder rekombinanten Faktor IX-Präparat prophylaktisch therapiert worden waren, fallen die Ergebnisse nach der gesamten Behandlungsdauer von 24 Monaten mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche noch besser aus. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität insgesamt verbesserte sich um mittlere -6,6 auf 20,7. Die deutlichste Verbesserung zeigte sich mit -39,1 für die Dimension „Unterstützung“. Auch in der Dimension „Sport“, die vor allem Patienten mit schwerer Hämophilie als eine der am stärksten beeinträchtigt empfinden (Ferreira et al. 2013), wurde mit -11,0 eine ausgeprägte Verbesserung berichtet.

Für den Endpunkt Verbesserung der Lebensqualität, gemessen an einer Verbesserung des Haemo-QoL, ergibt sich hieraus ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Da der Vergleich jedoch nicht in einer Studie, die diesen Zusammenhang im Parallelgruppen-Design untersucht hat, erbracht wurde, ergibt sich daraus ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der von mindestens geringem Ausmaß ist.

Haem-A-QoL

Die Patienten, die bereits 12 Monate oder länger mit einem rekombinanten oder plasmatischen Faktor IX-Präparat in der Prophylaxe vorbehandelt waren, erzielten unter anschließender 12-monatiger Therapie mit 40 I.E/kg KG Nonacog beta pegol (Refixia®) einmal pro Woche vergleichbare Ergebnisse wie die Gesamtpopulation der Patienten. Die Verbesserungen des Gesamtscores betrugen im Mittel -4,4, die deutlichsten Verbesserungen lagen in den Dimensionen „Gefühle“ und „Sport“ bei -16,4 und -15,7 (Studie NN7999-3747). Nach insgesamt 24 Monaten Behandlung verbesserte sich der Gesamtscore im Mittel sogar um -6,3 auf 29,7 und zeigte damit eine noch stärker ausgeprägte Verbesserung als der Gesamtscore nach 24 Monaten unter Nonacog beta pegol (Refixia®), ungeachtet der Vortherapie. Dieses Ergebnis ist auch in den Dimensionen „Körperliche Gesundheit“ und „Sport“ mit mittleren Verbesserungen um -12,5 und -8,1 zu beobachten.

In der Zusammenschau konnten anhand des krankheitsspezifischen Haem-A-QoL-Fragebogens klinisch relevante Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der erwachsenen Patienten mit Hämophilie B demonstriert werden. Für den Endpunkt Verbesserung der Lebensqualität, gemessen an einer Verbesserung des Haem-A-QoL, ergibt sich hieraus ein

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Da der Vergleich jedoch nicht in einer Studie, die diesen Zusammenhang im Parallelgruppen-Design untersucht hat, erbracht wurde, ergibt sich daraus ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der von mindestens geringem Ausmaß ist.

Verträglichkeit und Sicherheit

Das Sicherheitsprofil von 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche war ausgezeichnet. Insgesamt wurde während der 12 Monate Behandlungsphase (Studie NN7999-3747) bei drei Patienten jeweils ein SUE dokumentiert. Dies entspricht einer Gesamtrate von 0,11, keines stand in kausalem Zusammenhang mit Nonacog beta pegol (Refixia[®]).

Nach insgesamt 24 Monaten Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche (Studie NN7999-3775) wurde ein weiteres schwerwiegendes UE, das in keinem mit kausalem Bezug zum Prüfpräparat stand, dokumentiert.

Im gesamten Studienverlauf von 24 Monaten traten unter 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) keine thromboembolischen Ereignisse oder allergische Reaktionen auf.

Vergleichbare Ergebnisse des Endpunkts Sicherheit wurden für die prophylaktisch vorbehandelten Patienten sowie die Patienten der EU-Population nach 12 bzw. 24 Monaten Therapie mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche erzielt.

Insgesamt ergibt sich daraus für Behandlung mit 40 I.E./kg KG Nonacog beta pegol (Refixia[®]) einmal pro Woche kein Hinweis auf einen Sicherheitsaspekt, der positiv oder negativ bei der Bestimmung des Zusatznutzens berücksichtigt werden müsste.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die zusätzlich durchgeführte Analyse für die Patienten der EU-Population ergab für alle Endpunkte mit denen der Gesamtpopulation in Prophylaxe-Arm 40 I.E./kg KG vergleichbare Ergebnisse. Von einer Übertragbarkeit der Endpunktergebnisse auf den deutschen

Nachfolgend werden die Aussagen zur Herleitung des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol (Refixia[®]) tabellarisch zusammengefasst (Tabelle 1-9).

Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol (Refixia®) auf Endpunktebene

Morbidity			Ableitung des Ausmaßes
Endpunkt Auflösung von Zielgelenken (ZG)			
	Baseline vs. 12 Monate Gesamtpopulation / Vorbehandlung Prophylaxe	Baseline vs. 24 Monate Gesamtpopulation / Vorbehandlung Prophylaxe	
Anzahl ZG (N)	24 vs. 2 / 9 vs. 2	17 vs. 0 / 4 vs. 0	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Blutungen in ZG (N)	192 vs. 19 / 87 vs. 15	136 vs. 1 / 49 vs. 0	
Endpunkt Faktor IX-Aktivität			
	12 Monate Gesamtpopulation / Vorbehandlung Prophylaxe	24 Monate Gesamtpopulation / Vorbehandlung Prophylaxe	
Talspiegel	27,3 % / 25,0 %	19,9 % / 22,5 %	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Endpunkt Pharmakokinetik ^a			
	Einzeldosis Gesamtpopulation / Vorbehandlung Prophylaxe	Steady State Gesamtpopulation / Vorbehandlung Prophylaxe	
Wiederfindungsrate (I.E./mL)/[I.E./kg])	0,02 / 0,02	0,02 / 0,02	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
AUC (I.E. *h/mL)	86,89 / 81,62	92,10 / 88,36	
Halbwertszeit (t_{1/2}) (Std.)	85,09 / 80,81	110,0 / 106,4	

Gesundheitsbezogene Lebensqualität			Ableitung des Ausmaßes
Endpunkt krankheitsspezifischer Fragebogen Haemo-QoL			
	12 Monate (Änderung zu Baseline) Gesamtpopulation / Vorbehandlung Prophylaxe	24 Monate (Änderung zu Baseline) Gesamtpopulation / Vorbehandlung Prophylaxe	
• Gesamtscore	26,0 (-4,3) / 25,9 (-4,2)	21,4 (-7,4) / 20,7 (-6,6)	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
• Körperliche Gesundheit	29,5 (-11,5) / 29,5 (-11,6)	28,2 (-5,0) / 31,3 (1,8)	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
• Selbsteinschätzung	15,8 (-14,3) / 15,6 (-14,4)	16,4 (-16,0) / 12,5 (-4-4)	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
• Familie	21,3 (-15,5) / 21,1 (-16,6)	17,8 (-5,6) / 14,8 (-8,6)	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
• Unterstützung	52,6 (-3,8) / 52,5 (-3,8)	39,6 (-22,9) / 32,8 (-39,1)	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
• Sport	32,0 (-5,5) / 31,9 (-5,6)	27,4 (-8,8) / 25,8 (-11,0)	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Endpunkt krankheitsspezifischer Fragebogen Haem-A-QoL			
	12 Monate (Änderung gegenüber Baseline) Gesamtpopulation / Vorbehandlung Prophylaxe	24 Monate (Änderung gegenüber Baseline) Gesamtpopulation / Vorbehandlung Prophylaxe	
• Gesamtscore	29,4 (-6,4) / 35,4 (-4,4)	34,5 (-3,4) / 36,0 (-6,3)	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
• Körperliche Gesundheit	27,5 (-8,1) / 28,8 (0,9)	24,9 (-17,3) / 17,5 (-12,5)	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
• Gefühle	18,1 (-15,0) / 18,8 (-16,4)	14,3 (-6,7) / 11,5 (-6,3)	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
• Sport	47,4 (-15,3) / 51,3 (-15,7)	35,8 (-10,5) / 36,7 (-8,1)	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
a: Geometrische Mittelwerte Abkürzungen: AUC: Fläche unter der Kurve (area under the curve); Haem-A-QoL: Hemophilia-Specific Quality of Life for Adults; Haemo-QoL: Hemophilia-Specific Quality of Life; I.E.: Internationale Einheiten; N: Anzahl; QoL: Lebensqualität (quality of life); t: Zeit; ZG: Zielgelenke			

Zusammenschau

Zusammenfassend ergab sich für Nonacog beta pegol (Refixia®) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer Behandlung mit einem rekombinanten oder aus humanen Plasma gewonnenen Faktor IX-Präparat, im Anwendungsgebiet Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B (angeborener Faktor IX-Mangel) ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Der Zusatznutzen basiert auf der dramatischen, bisher in diesen Patienten nicht erreichten Zielgelenksauflösung, der hohen Faktor IX-Aktivität und der Verbesserung in der Lebensqualität, gemessen an Haemo-QoL und Haem-A-QoL. Die Ergebnisse werden durch weitere konsistente Vorteile hinsichtlich einer Reduktion der annualisierten Blutungsrate und supportiven Ergebnisse aus dem perioperativen Management unterstützt. In der Zusammenschau von SUEs und UEs, die zum Studienabbruch führten, ergibt sich, dass Nonacog beta pegol (Refixia®) als sehr verträglich angesehen werden kann. Da die Ergebnisse jedoch nicht in einer Studie, die diese Zusammenhänge im Parallelgruppen-Design untersucht hat, erbracht wurden, ergibt sich daraus ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der von mindestens beträchtlichem Ausmaß ist.

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

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

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

Die Zielpopulation umfasst Faktor IX substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B.

Der in Modul 4 beschriebene Zusatznutzen weist keine Unterschiede für Teilpopulationen bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens auf und erstreckt sich demnach auf die gesamte Zielpopulation.

Nonacog beta pegol (Refixia®) ist gemäß Fachinformation angezeigt „zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel)“. Aufgrund des X-chromosomal rezessiven Erbgangs der Hämophilie B ergeben sich als Zielpopulation in der Regel männliche Patienten jeden Alters. Die Therapie erfolgt durch Substitution des mangelnden oder fehlenden Faktor IX mit Nonacog beta pegol (Refixia®) in der zulassungskonformen Dosierung.

Die Schlüsselsymptome der Hämophilie B sind spontane oder traumatische Blutungsepisoden. Innere Blutungen kommen in Gelenken oder Muskeln vor, äußere Blutungen resultieren aus kleineren Schnittwunden, dentalen Vorgängen oder Traumata. Wie oft und wie schwerwiegend die Blutungen auftreten, hängt weitestgehend vom Aktivitätslevel des Faktor IX im Plasma ab. Durch wiederholte Gelenkblutungen kann es zu spezifischen Veränderungen und schließlich zur Zerstörung des Gelenkes und zur deutlichen Einschränkung der Lebensqualität und Mobilität kommen.

Die medikamentöse Therapie der Hämophilie B beruht auf einer lebenslangen und individuellen Substitution des mangelnden oder fehlenden Faktor IX

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

Bei der Therapie von Patienten mit Hämophilie B gibt es mehrere Aspekte eines ungedeckten therapeutischen Bedarfs. Da bisher keine Therapieoption für die Heilung der Erkrankten zur Verfügung steht, beispielsweise in Form einer Gentherapie, müssen Patienten mit Hämophilie B lebenslang behandelt werden. Auf Basis dieser Situation werden folgende Therapieziele in den Leitlinien formuliert:

- die Vermeidung von Blutungen,
- die erfolgreiche Stillung von Blutungen,
- die Reduktion oder Vermeidung von blutungsbedingten Komplikationen,
- die Prävention von langfristigen Folgeschäden bzw. die Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen sowie
- die Integration des Patienten in ein normales soziales Leben (BÄK 2014).

Nonacog beta pegol (Refixia®) bietet im Rahmen einer Prophylaxe einen effektiven Schutz gegen Blutungen bei einer einmal wöchentlichen Anwendung ohne die Notwendigkeit einer zusätzlichen präventiven Dosierung und reduziert somit das Risiko der Entwicklung und Progression von Zielgelenken bis hin zur Auflösung von Zielgelenken. Auch in der Bedarfsbehandlung ist Nonacog beta pegol (Refixia®) ein effektives Präparat. Mit einer einzelnen Dosis konnten in den klinischen Studien nahezu alle Durchbruchblutungen effektiv behandelt werden (98,6 % in NN7999-3747). Die verlängerte Halbwertszeit von Nonacog beta pegol (Refixia®) ermöglicht hohe Faktor IX-Aktivitätslevel durch eine einzige Injektion in der Woche und führt zu einer geringeren Belastung des Patienten im Alltag bei gleichzeitig verbesserter Lebensqualität. Für Nonacog beta pegol (Refixia®) sind bisher ist es in den klinischen Studien bei keinem Patienten zu einer Hemmkörperbildung gekommen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B	504 – 570
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B im Alter von 12 Jahren und älter	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen; Ausmaß mindestens beträchtlich	504 - 570
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B, Prophylaxe (12 Jahre und älter)	425.425 € - 595.595 €	289.629.340 € - 327.151825 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
289.629.340 € - 327.151825 €

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Prophylaxe (≥ 18 Jahre)	595.595 €	263.252.990 € - 297.797.500 €
		Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Prophylaxe (12 –< 18 Jahre)	425.425 €	26.376.350 € - 29.354.325 €
		Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Bedarfsbehandlung (12 Jahre und älter)	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
289.629.340 € - 327.151.825 €

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahresthera- piekosten pro Patient in Euro	Jahresthera- piekosten GKV insgesamt in Euro
Kodie- rung ^a	Kurzbezeichnung				
Rekombinante Blutgerinnungsfaktor IX-Konzentrate mit verlängerter Halbwertszeit					
A	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B	Eftrenonacog alfa (Alprolix®)	Substitutions- pflichtige Patienten mit Hämophilie B, Prophylaxe (≥ 18 Jahre)	385.280 € - 548.284 €	170.293.760 € - 274.142.000 €
			Substitutions- pflichtige Patienten mit Hämophilie B, Prophylaxe (12 –< 18 Jahre)	294.626 € - 403.150 €	18.266.812 € - 27.817.350 €
			Substitutions- pflichtige Patienten mit Hämophilie B, Bedarfsbehandlung (alle Altersstufen)	Patienten- individuell unterschied- lich	Patienten- individuell unterschiedlich
		Albutrepenonacog alfa (Idelvion®)	Substitutions- pflichtige Patienten mit Hämophilie B, Prophylaxe (≥ 18 Jahre)	371.280 € - 572.390 €	164.105.760 € - 286.195.000 €
			Substitutions- pflichtige Patienten mit Hämophilie B, Prophylaxe (12 –< 18 Jahre)	278.460 € - 418.285 €	17.264.520 € - 28.861.665 €
			Substitutions- pflichtige Patienten mit Hämophilie B, Bedarfsbehandlung (alle Altersstufen)	Patienten- individuell unterschied- lich	Patienten- individuell unterschiedlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Rekombinante Blutgerinnungsfaktor IX-Konzentrate					
		Benefix®	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Prophylaxe (≥ 18 Jahre)	136.310 € - 986.825 €	60.249.020 € - 493.412.500 €
			Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Prophylaxe (12 –< 18 Jahre)	186.939 € € - 730.981 €	11.590.218 € - 50.437.689 €
			Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Bedarfsbehandlung (alle Altersstufen)	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
		Rixubis®	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Prophylaxe (≥ 18 Jahre)	363.854 € - 731.707 €	160.823.468 € - 365.853.500 €
			Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, (12 –< 18 Jahre)	259.896 € - 522.648 €	16.113.552 € - 36.062.712 €
			Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Bedarfsbehandlung (alle Altersstufen)	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
Plasmatische Blutgerinnungsfaktor IX-Konzentrate					
		Berinin® P	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Prophylaxe (≥ 18 Jahre)	169.582 € - 454.704 €	74.955.244 € - 227.352.000 €
			Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, (12 –< 18 Jahre)	169.582 € - 378.920 €	10.514.084 € - 26.145.480 €
			Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Bedarfsbehandlung (alle Altersstufen)	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		Haemonine®	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Prophylaxe (≥ 18 Jahre)	173.264 € - 406.504 €	76.582.688 € - 203.252.000 €
			Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Prophylaxe (12 – < 18 Jahre)	129.948 € - 290.360 €	8.056.776 € - 20.034.840 €
			Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Bedarfsbehandlung (alle Altersstufen)	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
		Immunine®	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Prophylaxe (≥ 18 Jahre)	146.192 € - 391.986 €	64.616.864 € - 195.993.000 €
			Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Prophylaxe (12 – < 18 Jahre)	146.192 € - 326.655 €	9.063.904 € - 22.539.195 €
			Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Bedarfsbehandlung (alle Altersstufen)	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
		Mononine®	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Prophylaxe (≥ 18 Jahre)	188.425 € - 442.073 €	83.283.850 € - 221.036.500 €
			Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Prophylaxe (12 – < 18 Jahre))	141.318 € - 315.767 €	8.761.716 € - 21.787.923 €
			Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Bedarfsbehandlung (alle Altersstufen)	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		Octanine®	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Prophylaxe (≥ 18 Jahre)	181.927 € - 426.829 €	80.411.734 € - 213.414.500 €
			Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Prophylaxe (12 – < 18 Jahre)	136.445 € - 304.878 €	8.459.590 € - 21.036.582 €
			Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Bedarfsbehandlung (alle Altersstufen)	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Aus der Fachinformation von Nonacog beta pegol (Refixia®) ergeben sich folgende Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung.

Die Behandlung sollte unter Aufsicht eines in der Behandlung der Hämophilie erfahrenen Arztes erfolgen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nonacog beta pegol (Refixia®) bei zuvor unbehandelten Patienten ist bisher noch nicht erwiesen.

Eine routinemäßige Untersuchung der Faktor IX-Aktivität zur Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich. Im klinischen Studienprogramm wurde keine Dosisanpassung vorgenommen. In allen Altersgruppen konnten mittlere Faktor IX-Talspiegel im Steady State von über 15% beobachtet werden.

Aufgrund der Interferenz des Polyethylenglycols (PEG) mit verschiedenen aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT)-Reagenzien im Einstufen-Gerinnungstest wird empfohlen, bei einer erforderlichen Überwachung einen chromogenen Test (z. B. Rox Factor IX oder Biophen) einzusetzen. Falls ein chromogener Test nicht verfügbar ist, wird empfohlen, einen Einstufen-Gerinnungstest mit einem aPTT-Reagenz, das für die Verwendung mit Refixia geeignet ist, durchzuführen. Falls ein chromogener Test oder ein geeigneter Einstufen-Gerinnungstest vor Ort nicht verfügbar ist, wird die Verwendung eines Referenzlabors empfohlen.

Im Rahmen der Prophylaxe wird eine Dosierung von 40 I.E./kg Körpergewicht (KG) einmal wöchentlich empfohlen. Die Dosisempfehlungen für Jugendliche (12–18 Jahre) sind dieselben wie für Erwachsene: Die Langzeitsicherheit von Nonacog beta pegol (Refixia®) bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher nicht erwiesen. Basierend auf erzielten Faktor IX-Spiegeln und individuellen Blutungsneigungen, können Anpassungen der Dosis und des Verabreichungsintervalls in Betracht gezogen werden. Die mit dem Dosierungsschema wöchentlich 40 I.E./kg erzielten Talspiegel sind in Abschnitt 5.2 der Fachinformation zusammengefasst. Dosis und Dauer der Bedarfsbehandlung hängen von Ort und Schweregrad der Blutung ab. Die zu verabreichende Dosis und Dosierungsintervalle für chirurgische Eingriffe hängen vom Verfahren der lokalen Praxis ab. Allgemeine Empfehlungen richten sich nach der Art des chirurgischen Eingriffs.

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen auf Nonacog beta pegol (Refixia®) sind möglich. Das Produkt enthält Spuren von Hamsterprotein. Patienten sollten angewiesen werden, bei Auftreten von Symptomen einer Überempfindlichkeit die Anwendung des Arzneimittels sofort zu unterbrechen und ihren Arzt aufzusuchen. Patienten sollten über die ersten Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Nesselsucht, generalisierter Urtikaria, Engegefühl im Brustbereich, pfeifenden Atmens, Hypotonie sowie Anaphylaxie, aufgeklärt werden. Im Falle eines Schocks sollte eine Schocktherapie entsprechend des medizinischen Standards durchgeführt werden.

Nach wiederholter Behandlung mit humanen Gerinnungsfaktor IX- (ribosomale Desoxyribonukleinsäure (rDNA))-Produkten, sollten Patienten auf die Bildung neutralisierender Antikörper (Hemmkörper) hin überwacht werden, die unter Verwendung geeigneter biologischer Testverfahren in Bethesda-Einheiten (BE) quantifiziert werden sollten. In der Literatur finden sich Berichte, die einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Faktor IX-Hemmkörpers und allergischen Reaktionen zeigen. Daher sollten Patienten, die eine allergische Reaktion entwickeln, auf das Vorhandensein eines Hemmkörpers getestet werden. Es sollte beachtet werden, dass Patienten mit Faktor IX-Hemmkörpern ein erhöhtes Anaphylaxie-Risiko bei späterer Provokation mit Faktor IX aufweisen können. Aufgrund des Risikos allergischer Reaktionen auf Faktor IX-Produkte sollte die initiale Anwendung von Faktor IX, nach Ermessen des behandelnden Arztes, unter medizinischer Beobachtung durchgeführt werden, sodass gegebenenfalls eine angemessene Therapie allergischer Reaktionen erfolgen kann. Im Falle residualer Faktor IX-Aktivitäts-Spiegel besteht ein Interferenzrisiko bei der Durchführung der Nijmegen-Modifikation des Bethesda-Tests auf Inhibitoren. Daher ist ein Vorwärmsschritt oder eine Auswaschung zu empfehlen, um die Erkennung der niedrigtitrigen Inhibitoren sicherzustellen.

Wegen des möglichen Risikos thrombotischer Komplikationen sollte bei der Anwendung dieses Produktes bei Patienten mit Lebererkrankung, postoperativen Patienten, Säuglingen oder Patienten mit Risiko für thrombotische Erscheinungen oder Verbrauchskoagulopathie (disseminierte intravaskuläre Gerinnung, DIC) eine klinische Überwachung mit geeigneten biologischen Testverfahren eingeleitet werden, um frühe Symptome einer thrombotischen Koagulopathie und einer Verbrauchskoagulopathie festzustellen. In jeder dieser Situationen muss der Nutzen einer Behandlung mit Nonacog beta pegol (Refixia®) gegen die Risiken dieser Komplikationen abgewogen werden.

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

Ausführlichere Informationen sind der vollständigen Fachinformation zu entnehmen.