

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nonacog beta pegol (Refixia[®])

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 3 A

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

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

Stand: 26.10.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	17
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	17
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	20
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	20
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	34
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	39
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	45
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	47
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	48
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	51
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	59
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	60
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	68
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	80
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	84
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	89
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	93
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	95
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	96
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	99
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	99
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	106
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	107
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	108
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	111
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	112
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	112

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Darstellung der vom G-BA festgelegten ZVT in der jeweiligen Patientenpopulation mit Nonacog beta pegol (Refixia®)	10
Tabelle 3-2: Darstellung der zugelassenen Arzneimittel im Anwendungsgebiet gemäß G-BA	11
Tabelle 3-3: Approximative Häufigkeit der Blutungen an verschiedenen Stellen.....	21
Tabelle 3-4: Überblick der Faktor IX-Produkte	31
Tabelle 3-5: Morbidität – Identifizierter therapeutischer Bedarf	36
Tabelle 3-6: Mortalität – Identifizierter therapeutischer Bedarf	37
Tabelle 3-7: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Resultierender therapeutischer Bedarf .	38
Tabelle 3-8: Sicherheit – Identifizierter therapeutischer Bedarf	39
Tabelle 3-9: Männliche Geburten und Inzidenz in Deutschland von 2011 bis 2015.....	41
Tabelle 3-10: Patientenzahlen von Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen in den Jahren 2008 bis 2015 (PEI 2017).....	41
Tabelle 3-11: Prävalenz von männlichen Patienten mit Hämophilie B in Deutschland im Jahr 2014 auf Basis der Angaben des Orphanet.....	43
Tabelle 3-12: Entwicklung der Inzidenz bei Patienten mit Hämophilie B bis 2021.....	44
Tabelle 3-13: Entwicklung der Patientenzahlen der Patienten mit Hämophilie B bis 2021	44
Tabelle 3-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	45
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten mit Hämophilie B nach Altersgruppe und Schweregrad	46
Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	47
Tabelle 3-17: In Deutschland verfügbare Präparate zur Behandlung der Hämophilie B, die generell als zweckmäßige Vergleichstherapie für Nonacog beta pegol (Refixia®) in Frage kommen.....	60
Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-19: Dosierungsschema für die Bedarfsbehandlung der Hämophilie B mit Nonacog beta pegol (Refixia®)	65
Tabelle 3-20: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	66
Tabelle 3-21: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-22: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für Nonacog beta pegol (Refixia®)	76
Tabelle 3-23: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für Alprolix®	76

Tabelle 3-24: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für Idelvion®	77
Tabelle 3-25: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für Benefix®	77
Tabelle 3-26: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für Rixubis®	78
Tabelle 3-27: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für Berinin® P.....	78
Tabelle 3-28: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für Haemonine®	79
Tabelle 3-29: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für Immunine®	79
Tabelle 3-30: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für Mononine®	80
Tabelle 3-31: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für Octanine® F	80
Tabelle 3-32: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	81
Tabelle 3-33: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	85
Tabelle 3-34: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	87
Tabelle 3-35: 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)	88
Tabelle 3-36: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	90
Tabelle 3-37: Behandlung von Blutungsepisoden mit Nonacog beta pegol (Refixia®).....	100
Tabelle 3-38: Behandlung mit Nonacog beta pegol (Refixia®) während eines chirurgischen Eingriffs.....	101
Tabelle 3-39: Häufigkeit der Nebenwirkungen in klinischen Studien.....	105
Tabelle 3-40: Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung	107
Tabelle 3-41: Maßnahmen zur Risikominimierung, die im EPAR veröffentlicht sind	108
Tabelle 3-42: Laufende und geplante Studien im Pharmakovigilanz-Plan.....	109
Tabelle 3-43:: Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung aus dem Assessment Report.....	110

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Störung der Blutgerinnungskaskade bei Hämophilie Bolton-Maggs, Pasi und Bowen.....	22
Abbildung 3-2: Vererbung von Genen bei einem an Hämophilie erkrankten Mann und gesunder Frau (Rotes X = Chromosom mit Hämophilie-Gen)	23
Abbildung 3-3: Vererbung von Genen bei gesundem Mann und Konduktorin (Rotes X = Chromosom mit Hämophilie-Gen).....	24
Abbildung 3-4: Vererbung von Genen bei einem an Hämophilie erkrankten Mann und Konduktorin (Rotes X = Chromosom mit Hämophilie-Gen).....	24
Abbildung 3-5: Auswirkungen einer Gelenkblutung auf Synovium, Knorpel und Knochen. ECM, extrazelluläre Matrix	27
Abbildung 3-6: Wiederholte Hämarthrose führt zur Arthropathie.....	28

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AHDCD	Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada
AIDS	Erworbenes Immundefektsyndrom (Acquired Immunodeficiency Syndrome)
AMG	Arzneimittelgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
aPPT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ApU	Abgabepreis des Pharmazeutischen Unternehmers
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
AWG	Anwendungsgebiet
BÄK	Bundesärztekammer
BE	Bethesda-Einheiten
BGF	Blutgerinnungsfaktor
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMJV	Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz
CD	Unterscheidungsgruppe (Cluster of Differentiation)
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CNS	Zentralnervensystem
CTR	Klinischer Studienbericht (Clinical Trial Report)
DDD	Definierte Tagesdosis (Defined Daily Dose)
DHG	Deutsche Hämophiliegesellschaft
DHR	Deutsches Hämophilierregister
DIC	Disseminierte intravaskuläre Gerinnung
DNA	Desoxyribonuclein Säure (Deoxyribonucleic Acid)
ECM	Extrazelluläre Matrix (Extracellular Matrix)
EHAD	European Association for Haemophilia and Associated Disorders
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (European Public Assessment Report)

EU	Europäische Union
EURD	European Union Reference Dates
FIX	(Blutgerinnungs-)Faktor IX
FIXa	Aktivierter (Blutgerinnungs-)Faktor IX
FVIII	(Blutgerinnungs-)Faktor VIII
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE	Gesundheitsberichterstattung
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GTH	Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung e.V.
HBV	Hepatitis B-Virus
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HMG	Hierarchische Morbiditätsgruppen
I.E.	Internationale Einheit
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme - 10 (International Classification of Diseases - 10)
ICH	Interkraniale Blutungen
IGH	Interessengemeinschaft Hämophiler e.V.
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISTH	Internationale Gesellschaft für Thrombose und Hämostase (International Society on Thrombosis and Haemostasis)
ITI	Immuntoleranz Induktion
KG	Körpergewicht
KV	Kassenärztliche Vereinigung
Morbi-RSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
NHF	National Hemophilia Foundation
NSAID	Nichtsteroidale Entzündungshemmer (Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs)
ORPHA-Code	Kennnummer für seltene Erkrankungen
PARV	Parvovirus
PASS	Post-Authorisation Safety Study
PEG	Polyethylenglycol
PEI	Paul-Ehrlich-Institut

PK	Pharmakokinetik
PUP	Unbehandelten Patienten (Previously Untreated Patient)
PZN	Pharmazentralnummer
rDNA	Ribosomale DNA
RMP	Risikomanagement Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SHG	Schweizerische Hämophiliegesellschaft
SOBI	Swedish Orphan Biovitrum GmbH
SSC	Scientific and Standardization Committee
UTR	Untranslatierter Bereich (Untranslated Region)
VerfO	Verfahrensordnung
WFH	Weltverband der Hämophilie-Patienten (World Federation of Hemophilia)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)
ZVK	Zentraler Venenkatheter
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Das Anwendungsgebiet von Nonacog beta pegol (Refixia®) lautet gemäß der Zulassung vom 02.06.2017 wie folgt:

„Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B (angeborener Faktor IX-Mangel)“ (Novo Nordisk 2017).

Vom G-BA wurde im Beratungsgespräch am 22.06.2017 für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B die Behandlung mit rekombinanten oder aus humanen Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor IX-Präparate als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) empfohlen (G-BA 2017b).

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“ (G-BA 2017b).

Tabelle 3-1: Darstellung der vom G-BA festgelegten ZVT in der jeweiligen Patientenpopulation mit Nonacog beta pegol (Refixia®)

Intervention	ZVT laut G-BA	Bezeichnung im Dossier
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
Quelle: (G-BA 2017b) G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie		

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Am 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 ZVT statt (G-BA 2017b). 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“ (G-BA 2017b).

Die Herleitung der ZVT erfolgt anhand der Kriterien gemäß Kapitel 5, § 6 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA und beruht auf folgender Rationale (G-BA 2017a):

Der Gesetzgeber hat in § 6 (2) der AM-NutzenV folgende Feststellungen zur Bestimmung der ZVT getroffen (BMG 2010):

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

Gemäß § 6 im 5. Kapitel der VerfO des G-BA sind bei der Bestimmung der ZVT insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

Kriterium 1 - Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

„Derzeit sind in Deutschland verschiedene plasmatische und auch rekombinante Faktor IX-Präparate für die Behandlung der Hämophilie B zugelassen.“ (G-BA 2017b). Die Übersicht der zugelassenen Arzneimittel befindet sich in Tabelle 3-2.

Tabelle 3-2: Darstellung der zugelassenen Arzneimittel im Anwendungsgebiet gemäß G-BA

Handelsname/ Wirkstoff	Anwendungsgebiet(e) laut Fachinformation
Zu bewertendes Arzneimittel	
Refixia® / Nonacog beta pegol	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B (angeborener Faktor IX-Mangel).
Faktor IX-Präparate	
Plasmatische Präparate	
AlphaNine®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor IX-Mangel).
Berinin P®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor IX-Mangel).
Mononine®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor IX-Mangel).
Octanine®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor IX-Mangel).

Handelsname/ Wirkstoff	Anwendungsgebiet(e) laut Fachinformation
Haemonine®	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor IX-Mangel). Haemonine wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 6 Jahren und älter.
Immunine®	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor IX-Mangel). IMMUNINE ist für die Anwendung in allen Altersgruppen – bei Kindern älter als 6 Jahre bis hin zu Erwachsenen – indiziert. Die Anwendung von IMMUNINE bei Kindern unter 6 Jahren kann nicht empfohlen werden, da hierzu nur unzureichende Daten vorliegen.
Rekombinante Präparate	
BeneFIX® / Nonacog alfa	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Mangel an Faktor IX). BeneFIX® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.
RIXUBIS® / Nonacog gamma	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor IX-Mangel). RIXUBIS® ist für Patienten aller Altersgruppen indiziert.
IDELVION® / Albutrepenonacog alfa	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor IX-Mangel). IDELVION® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.
ALPROLIX® / Eftrenonacog alfa	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor IX-Mangel). ALPROLIX® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.
Kombinationen verschiedener Gerinnungsfaktoren	
Cofact®	Kombinationspräparat aus den Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X. Behandlung von Blutungen und perioperative Vorbeugung von Blutungen bei erworbenem Mangel an Gerinnungsfaktoren des Prothrombinkomplexes, wie beispielsweise bei einem Mangel infolge einer Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten oder im Falle einer Überdosis Vitamin-K-Antagonisten, wenn eine schnelle Korrektur des Mangels erforderlich ist. Behandlung von Blutungen und perioperative Vorbeugung bei erblichem Mangel an einem der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, wenn kein gereinigtes spezifisches Gerinnungsprodukt zur Verfügung steht.
Beriplex®	Kombinationspräparat aus den Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X. Behandlung von Blutungen und perioperative Vorbeugung von Blutungen bei erworbenem Mangel an Gerinnungsfaktoren des Prothrombinkomplexes, wie beispielsweise bei einem Mangel infolge einer Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten oder im Falle einer Überdosis Vitamin-K-Antagonisten, wenn eine schnelle Korrektur des Mangels erforderlich ist. Behandlung von Blutungen und perioperative Vorbeugung bei erblichem Mangel an einem der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, wenn kein gereinigtes spezifisches Gerinnungsprodukt zur Verfügung steht.

Handelsname/ Wirkstoff	Anwendungsgebiet(e) laut Fachinformation
Prothromplex®	Kombinationspräparat aus den Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X. Behandlung und perioperative Prophylaxe von Blutungen bei erworbenem Mangel der Gerinnungsfaktoren des Prothrombinkomplexes, wenn eine schnelle Korrektur des Mangels erforderlich ist, wie z. B. bei einem durch die Behandlung mit Vitamin K-Antagonisten verursachten Mangelzustand oder bei einer Überdosierung mit Vitamin K-Antagonisten. Behandlung und perioperative Prophylaxe von Blutungen bei angeborenem Mangel von Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, wenn das gereinigte, spezifische Gerinnungsfaktoren-Konzentrat nicht zur Verfügung steht. Prothromplex NF 600 ist indiziert für Erwachsene. Da nur unzureichende pädiatrische Daten vorliegen, kann die Anwendung von Prothromplex NF 600 bei Kindern nicht empfohlen werden.
Feiba NF®	Eine mit Faktor VII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion. Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-A-Patienten mit FVIII-Inhibitor. Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-B-Patienten mit Faktor IX-Inhibitor. Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei nicht Hämophiliekranken mit einem erworbenen Inhibitor gegen die Faktoren VIII, IX oder XI. In einzelnen Fällen wurde FEIBA erfolgreich bei von-Willebrand-Patienten mit einem Inhibitor eingesetzt. FEIBA wurde außerdem in Kombination mit Faktor VIII-Konzentrat für eine Langzeittherapie eingesetzt, um eine vollständige und dauerhafte Eliminierung des FVIII-Inhibitors zu erreichen und so eine regelmäßige Behandlung mit FVIII-Konzentrat wie bei Patienten ohne Inhibitor zu ermöglichen.
Weitere Präparate	
NovoSeven® / Eptacog alfa	Rekombinanter Faktor VIIa. NovoSeven® wird angewendet zur Behandlung von Blutungen und Prophylaxe von Blutungen im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen bei folgenden Patientengruppen: - bei Patienten mit angeborener Hämophilie mit Hemmkörpern gegen Blutgerinnungsfaktoren VIII oder IX > 5 Bethesda Einheiten (BE) - bei Patienten mit angeborener Hämophilie, bei denen mit einem starken Anstieg des Hemmkörpers bei Verabreichung von Faktor VIII oder Faktor IX zu rechnen ist - bei Patienten mit erworbener Hämophilie - bei Patienten mit angeborenem Faktor VII-Mangel - bei Patienten mit Thrombasthenie Glanzmann mit Antikörpern gegen Glykoprotein IIb/IIIa und/oder HLA und mit früherem oder aktuellem Refraktärzustand auf Transfusion von Thrombozytenkonzentraten.
Quelle: (Baxalta - Shire 2016a, 2016b, 2016c, 2016d; Biotest 2017; CSL Behring 2015, 2016a, 2016b, 2016c; G-BA 2017b; Grifols 2016; Novo Nordisk 2016, 2017; Octapharma 2016; Pfizer 2017; SOBI 2016) BE: Bethesda Einheiten; HLA: Humane Leukozytenantigen	

Kriterium 2 - Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar sein.

„Eine nicht-medikamentöse Therapie ist nicht angezeigt.“ (G-BA 2017b)

Kriterium 3 - Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.

„Es liegen folgende Beschlüsse über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) vor:

- Anlage XII – Nutzenbewertung von Albutrepenonacog alfa nach § 35a SGB V (Beschluss vom 01. Dezember 2016): nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
- Anlage XII – Nutzenbewertung von Eftrenonacog alfa nach § 35a SGB V (Beschluss vom 15. Dezember 2016): nicht quantifizierbarer Zusatznutzen“ (G-BA 2017b)

Kriterium 4 - Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im AWG gehören.

Der G-BA bestimmt „für die Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B [...] entsprechend rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor IX-Präparate als zweckmäßige Vergleichstherapie [...]“. (G-BA 2017b)

Dies begründet der G-BA durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation. Übermittelt wurde die „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ an den pharmazeutischen Unternehmer mit der Niederschrift. Zusammenfassend wurde jedoch wenig Evidenz für die Behandlung von Hämophilie B identifiziert. Ein direkter Vergleich von plasmatischen und rekombinanten Faktor IX-Präparaten liegt, gemäß Angaben des G-BA, nicht vor.

Novo Nordisk sieht die Vergleichbarkeit vor allem mit niedrigfrequenten rekombinanten Präparaten, die sich aufgrund ähnlicher Charakteristika sowie ähnlicher Zielgruppen als geeignete ZVT für Nonacog beta pegol (Refixia®) erweisen. Diese Auswahl wird wie folgt begründet:

Nach dem allgemeinen Stand der medizinischen Evidenz gelten sowohl rekombinante als auch plasmatische Faktor IX-Konzentrate als wirksame Therapieoption bei der Behandlung von Menschen mit Hämophilie B. In der Praxis sprechen jedoch viele Faktoren für die Gabe von rekombinanten Präparaten. Plasmatische und rekombinante Konzentrate werden nach allgemeiner Evidenzlage gleichermaßen als Standardtherapie erachtet (BÄK 2014; Collins 2013; IQWiG 2015; Keeling 2008; Pabinger 2015; WFH 2012). Die Recovery des rekombinanten Faktor IX scheint um circa 40–50 % geringer als die des Plasmafaktors zu

sein. Die Halbwertszeit wurde in der Vergangenheit als identisch erachtet. Lediglich eine Leitlinie empfiehlt die Wahl von rekombinanten Faktor IX-Präparaten (Level IV, Grade C). Falls diese nicht vorhanden sind, wird auf hochgereinigte Plasmapräparate verwiesen. Auch an dieser Stelle wird auf die Reduktion des Risikos thrombotischer Ereignisse abgezielt (Level Ib, Grade A) (Keeling 2008). Gefrorenes Frischplasma wird aufgrund von Sicherheits- und Qualitätskriterien der World Federation of Hemophilia (WFH) nicht empfohlen (Level IV) (WFH 2012).

Die Befragung von Mondorf et al. untersucht die Patientenpräferenz zwischen entweder rekombinant hergestellten oder aus Plasma gewonnenen Faktor XI-Präparaten bei der Behandlung von Hämophilie. In der Versorgungspraxis sprechen sich 87 % der Patienten, die rekombinant hergestellte Faktor IX-Präparate erhalten, weiterhin für eine Einnahme rekombinanter Präparate aus, 13 % würden gern von plasmatischen zu rekombinanten Produkten wechseln und kein Patient sprach sich für einen Wechsel zu einem aus Plasma gewonnenen Faktor IX-Präparat aus. Demnach ergeben die Ergebnisse der Befragung eine eindeutige Patientenpräferenz für rekombinant hergestellte Faktor IX-Präparate. Diese eindeutige Patientenpräferenz wurde ebenfalls bei Faktor VIII-Präparaten gezeigt (Mondorf 2013). Hinzu kommt, dass plasmatische Produkte eine größere Konzentration an Proteinen enthalten. Diese könnte einen pro-anaphylaktischen Effekt haben (Brodde 2010). Zudem sind bei der Anwendung von plasmatischen Produkten höhere Lösungsvolumina notwendig, was für eine höhere Therapietreue bei rekombinanten Präparaten spricht (Hermans 2012). Auch besteht aufgrund des Herstellungsprozesses aus Humanplasma ein potentielles Infektionsrisiko (Modrow 2011; Soucie 2013).

Aufgrund ihrer niedrigen Applikationsfrequenz sind Blutgerinnungsfaktor IX-Konzentrate mit verlängerter Halbwertszeit für Patientengruppen, bei denen eine lebenslange prophylaktische Behandlung notwendig ist, besonders zweckmäßig. Aufgrund dessen eignen sich niedrigfrequente rekombinante Präparate besonders gut als ZVT für Nonacog beta pegol (Refixia®). Zudem unterscheidet das BÄK im Bereich der Hämophilie nach rekombinanten Präparaten verschiedener Generationen. Das IQWiG bezeichnet diese Präparate entsprechend ihrer Applikationsfrequenz im Gegensatz zu hochfrequenten Therapiestrategien als niedrigfrequent (IQWiG 2015). Niedrigfrequente rekombinante Blutgerinnungsfaktor IX-Präparate zur Behandlung einer Hämophilie B finden über alle Leitlinien hinweg noch keine Berücksichtigung. Präparate mit verlängerter Halbwertszeit, wie Idelvion® und Alprolix®, waren zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinien noch nicht auf dem Markt verfügbar (EMA 2016a, 2016b). Aufgrund dessen werden Leitlinien und Fachinformationen an dieser Stelle durch Evidenz aktueller Literatur ergänzt.

Bei einigen Kindern kann die hochfrequente Therapie, z. B. bei schlechten Venenverhältnissen, dazu führen, dass ein zentraler Venenkatheter benötigt wird. Dies könnte durch ein niedrigfrequentes Produkt wahrscheinlich vermieden werden. Auch eine langfristige Injektionstherapie kann aufgrund der häufigen intravenösen Applikation zu einer hohen Krankheitslast führen (Carcao 2014; Carcao 2016).

Demgegenüber führen niedrigfrequente Präparate durch eine deutliche Steigerung der Halbwertszeit zu einer Halbierung der Applikationsfrequenz gegenüber hochfrequenten Präparaten. Letztere müssen in der Regel alle 3 bis 4 Tage verabreicht werden, während Nonacog beta pegol (Refixia®) als niedrigfrequentes Präparat nur einmal wöchentlich angewendet werden muss. Trotz dieser verringerten Verabreichungsfrequenz werden höhere Faktor IX-Aktivitätsspiegel erreicht und über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten. Hierdurch können zudem höhere Talspiegel bis zum Zeitpunkt der nächsten Applikation erreicht werden. Diese verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften führen zu einer besseren Abdeckung des Patienten mit dem benötigten Faktor IX und dies führt nachweislich zu einem verringerten Gesamtrisiko für Spontanblutungen (Peyvandi 2016). Ein weiterer Vorteil der geringeren Injektionsfrequenz besteht in der zu erwartenden höheren Therapietreue (Carcao 2014; Peyvandi 2016). Aufgrund der genannten Faktoren kann insgesamt auf eine verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten mit Hämophilie B geschlossen werden.

Für die Behandlung substitutionspflichtiger Patienten mit Hämophilie B sind hochfrequente plasmatische, hochfrequente rekombinante und niedrigfrequente rekombinante Blutgerinnungsfaktor 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 Blutgerinnungsfaktor 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®).

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.

Zur Auswahl der ZVT wurde auf die Leitlinie der Bundesärztekammer (BÄK) und auf den Rapid Report des IQWiG zurückgegriffen. Des Weiteren dienen Angaben aus den Fachinformationen der zur Behandlung der Hämophilie B eingesetzten Präparate zur Herleitung.

Darüber hinaus wird die Niederschrift zur Beratungsanforderung des G-BA zitiert. Die gesetzlichen Rahmenbedingungen und formalen Vorgaben werden durch § 35 a SGB V, die Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) und die Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) 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. Baxalta - Shire 2016. *Fachinformation FEIBA: Stand Juli 2016*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014881>, abgerufen am: 20.07.2017.
2. Baxalta - Shire 2016. *Fachinformation Prothromplex: Stand Juli 2016*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021024>, abgerufen am: 20.07.2017.
3. Baxalta - Shire 2016a. *Fachinformation IMMUNINE 600 I.E. / 1200 I.E.: Stand Juli 2016*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/pdf/014314>, abgerufen am: 21.03.2017.
4. Baxalta - Shire 2016b. *Fachinformation RIXUBIS: Stand März 2016*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014881>, abgerufen am: 21.02.2017.
5. Biotest 2017. *Fachinformation Haemonine® 500/1000: Stand Februar 2017*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014881>, abgerufen am: 21.02.2017.
6. Brodde M. F. und Kehrel B. E. 2010. *Markers of Blood Cell Activation and Complement Activation in Factor VIII and von Willebrand Factor Concentrates*. Transfusion medicine and hemotherapy 37 (4), S. 175–184.
7. Bundesärztekammer (BÄK) 2014. *Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten - 4. aktualisierte und überarbeitete Auflage, 2014: Herausgegeben vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats*. Verfügbar unter: http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf, abgerufen am: 10.08.2017.
8. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2010. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b*

SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>, abgerufen am: 14.02.2017.

9. Carcao M. 2014. *Changing paradigm of prophylaxis with longer acting factor concentrates*. Haemophilia 20 (Suppl 4), S. 99–105.
10. Carcao M., Zak M., Abdul Karim F. et al. 2016. *Nonacog beta pegol in previously treated children with hemophilia B: results from an international open-label phase 3 trial*. Journal of thrombosis and haemostasis 14 (8), S. 1521–1529.
11. Collins P., Chalmers E., Hart D. P. et al. 2013. *Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition)*. Br J Haematol 160 (2), S. 153–170.
12. CSL Behring 2015. *Fachinformation Mononine® 500/1000: Stand September 2015*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014881>, abgerufen am: 21.02.2017.
13. CSL Behring 2016. *Fachinformation BERIPLEX® P/N 250/500/1000: Stand Mai 2016*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/007703>, abgerufen am: 20.07.2017.
14. CSL Behring 2016. *Fachinformation IDELVION 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Stand März 2016*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/021086>, abgerufen am: 23.08.2017.
15. CSL Behring 2016a. *Fachinformation Berinin® P 600/1200: Stand April 2016*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014881>, abgerufen am: 21.02.2017.
16. European Medicines Agency (EMA) 2016. *EPAR summary for the public: IDELVION, INN-albutrepenonacog alfa*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003955/WC500207383.pdf, abgerufen am: 27.03.2017.
17. European Medicines Agency (EMA) 2016. *Summary of opinion: Alprolix, eftrenonacog alfa*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004142/human_med_001973.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, abgerufen am: 27.03.2017.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008: zuletzt geändert am 20. April 2017, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 04.08.2017 B2, in Kraft getreten am 05. August 2017*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1436/VerfO_2017-04-20_iK-2017-08-05.pdf, abgerufen am: 25.10.2017.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. *Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV*. Data on file.
20. Grifols 2016. *Fachinformation AlphaNine® 500/1000: Stand Dezember 2016*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014881>, abgerufen am: 21.02.2017.
21. Hermans C., Brackmann H.-H., Schinco P. et al. 2012. *The case for wider use of recombinant factor VIII concentrates*. Critical reviews in oncology/hematology 83 (1), S. 11–20.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015. *Therapie von Hämophilie-Patienten: IQWiG-Berichte - Nr. 305. A13-07 - Rapid Report*. Verfügbar

unter: https://www.iqwig.de/download/A13-07_Rapid-Report_Therapie-von-Haemophilie-Patienten.pdf, abgerufen am: 19.01.2017.

23. Keeling D. M., Tait C. und Markris D. 2008. *Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders*. Haemophilia 14 (14), S. 671–684.
24. Modrow S., Wenzel J. J., Schimanski S. et al. 2011. *Prevalence of nucleic acid sequences specific for human parvoviruses, hepatitis A and hepatitis E viruses in coagulation factor concentrates*. Vox sanguinis 100 (4), S. 351–358.
25. Mondorf W., Kalnins W. und Klamroth R. (Hrsg.) 2013. *Recombinant or plasma derived factor concentrates – results of a self evaluation in patients with haemophilia in Germany*.
26. Novo Nordisk 2016. *Fachinformation NovoSeven: Stand Dezember 2016*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011256>, abgerufen am: 20.07.2017.
27. Novo Nordisk 2017. *Fachinformation Refixia® (Nonacog beta pegol): Stand 06.2017*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021778>, abgerufen am: 25.10.2017.
28. Octapharma 2016. *Fachinformation OCTANINE® 500/1000: Stand Februar 2016*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014881>, abgerufen am: 21.02.2017.
29. Pabinger I., Heisteringer M., Muntean W. et al. 2015. *Hämophiliebehandlung in Österreich*. Wiener klinische Wochenschrift 2015 (127), S. 115–130.
30. Peyvandi F., Garagiola I. und Young G. 2016. *The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications*. Lancet 388 (10040), S. 187–197.
31. Pfizer 2017. *Fachinformation BeneFIX® 250/500/1000/1500/2000/3000 I.E.: Stand Juni 2017*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/004652>, abgerufen am: 23.08.2017.
32. Soucie J. M., Staercke C. de, Monahan P. E. et al. 2013. *Evidence for the transmission of parvovirus B19 in patients with bleeding disorders treated with plasma-derived factor concentrates in the era of nucleic acid test screening*. Transfusion 53 (6), S. 1217–1225.
33. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (SOBI) 2016. *Fachinformation ALPROLIX: Stand September 2016*. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160512134493/anx_134493_de.pdf, abgerufen am: 21.03.2017.
34. World Federation of Hemophilia (WFH) 2012. *Guidelines for the Management of Hemophilia: 2nd edition*. Verfügbar unter: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1472.pdf>, abgerufen am: 23.03.2017.

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.

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)“ (Novo Nordisk 2017). 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 Gerinnungsfaktors IX mit Nonacog beta pegol (Refixia®) in der zulassungskonformen Dosierung.

Beschreibung der Erkrankung

Hämophilie ist eine angeborene, genetisch bedingte und seltene Blutgerinnungsstörung (Olivieri 2014). Durch den Mangel oder das Fehlen von Gerinnungsfaktoren kann das Blut bei den Erkrankten nicht normal gerinnen (Bolton-Maggs 2003). In Abhängigkeit davon, welcher Blutgerinnungsfaktor betroffen ist, unterscheidet man zwischen Hämophilie A und B. Hämophilie A basiert auf einem Mangel an Blutgerinnungsfaktor VIII (FVIII), wohingegen Hämophilie B aus einem Mangel an Faktor IX (FIX bzw. Christmas-Faktor) resultiert (Coppola 2010).

Nach gegenwärtigem Stand der Medizin handelt es sich bei der Hämophilie B um eine unheilbare Erkrankung, die lebenslang mit unterschiedlich schweren Auswirkungen einhergeht. Vor Einführung der Behandlung mit Faktorpräparaten Ende der 1960er Jahre hatten Patienten mit Hämophilie eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität und eine nur geringe Lebenserwartung (Coppola 2010).

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 Blutgerinnungsfaktor IX im Plasma ab (NHF 2014). Dabei variieren die Auswirkungen patientenindividuell in Abhängigkeit vom Schweregrad der Hämophilie B zwischen einer gesteigerten Neigung der Hämatombildung und spontanen Blutungen bis zu starken, lebensbedrohlichen Einblutungen in Gelenke, Muskulatur, Schleimhäute (Mund, Zahnfleisch, Nase und Urogenitaltrakt), sowie lebensbedrohlichen Situationen wie Gehirnblutungen

(intracranial hemorrhage, ICH) oder exzessiven Blutungen in Folge von Traumata oder Operationen (Bernardi 2009; Mannucci 2001; WFH 2012) (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Approximative Häufigkeit der Blutungen an verschiedenen Stellen

Ort der Blutung	Ungefähre Häufigkeit
Hämarthrose • Häufiger in Scharniergelenken: Sprunggelenk, Knie, Ellbogen • Seltener in multi-axialen Gelenken: Schulter, Handgelenk, Hüfte	70 % – 80 %
Muskel	10 % – 20 %
Andere starke Blutungen	5 % – 10 %
Zentralnervensystem (CNS)	<5 %
CNS: Zentralnervensystem Quelle: (WFH 2012)	

Aus aktuellen Studien geht hervor, dass das Risiko einer intrakraniellen Blutung bei Patienten mit Hämophilie gegenüber Gesunden zehnfach erhöht ist (Li-McLeod 2013). Des Weiteren ist ICH die am zweithäufigsten auftretende Blutung bei Kleinkindern mit Hämophilie. Die Inzidenz ist damit gegenüber gesunden Kleinkindern 40–80 mal höher und tritt meistens in der ersten Woche nach der Geburt in Folge eines Traumas auf (Singleton 2012).

Rolle von Faktor IX in der Blutgerinnungskaskade

Im Rahmen der Hämostase (Blutgerinnung) wird bei Beschädigung eines Blutgefäßes eine komplexe Gerinnungskaskade aktiviert. An deren Ende steht, unter Mitwirkung zahlreicher Faktoren, die Bildung eines stabilen Fibringerinnsels.

Essentielle Komponenten dieser Kaskaden sind die beiden Gerinnungsfaktoren VIII und IX, die einen Komplex bilden (Abbildung 3-1). Dieser Komplex aktiviert anschließend Faktor X (aktivierter Faktor X, FXa) und wandelt Prothrombin in Thrombin um. Thrombin, das als Katalysator dient, bildet schließlich den stabilen Thrombus, indem es Fibrinogen in Fibrin umwandelt.

Bei Faktor IX handelt es sich um eine relativ kleine Serinprotease, die in der Leber Vitamin-K-abhängig synthetisiert wird (Bolton-Maggs 2003) und eine Halbwertszeit von ca. 20–24 Stunden aufweist (BÄK 2014).

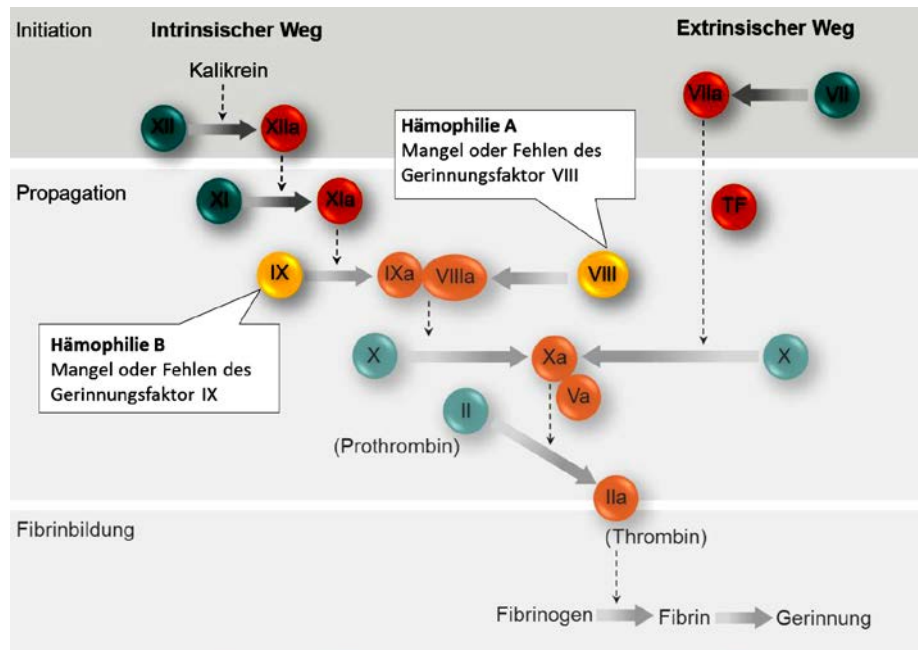


Abbildung 3-1: Störung der Blutgerinnungskaskade bei Hämophilie Bolton-Maggs, Pasi und Bowen

Quelle: (Bolton-Maggs 2003; Bowen 2002)

Genetische Grundlage

Die Pathophysiologie der Hämophilie B geht auf eine vererbte oder in der Keimbahn neu entstandene Mutation im Faktor IX-Gen zurück. Die Mutation führt zu einem Mangel oder Defekt des Genproduktes Faktor IX. Sowohl der Schweregrad der Erkrankung als auch die Neigung zur Hemmkörperbildung sind abhängig von der Art der zugrunde liegenden Mutation. Es sind bereits mehr als 1.000 verschiedene Mutationen weltweit bekannt und in Datenbanken erfasst worden (Li 2014). In bestimmten Populationen treten spezifische Mutationen häufiger als andere auf (sog. Founder Effekt) (Thompson 1990).

Mutationen können in allen Regionen (Exon, Intron, Promoter und Untranslatierter Bereich (Untranslated Region, UTR) des Faktor IX-Gens nachgewiesen werden (Li 2014). Der Austausch eines Basenpaars ist mit 70 % (Li 2014) die am häufigsten auftretende Mutation. Seltener werden Deletionen (16 %), Inversionen oder Insertionen beobachtet.

Die Hemmkörperbildung bei Hämophilie B-Patienten ist mit 1,5–3 % generell geringer als bei Patienten mit Hämophilie A und überwiegend mit großen Deletionen (Hemmkörperprävalenz 60 %) und Stoppmutationen (Hemmkörperprävalenz 6 %) im Faktor IX-Gen assoziiert.

Vererbungsgang

Die phänotypisch manifestierte Erkrankung Hämophilie B tritt fast ausschließlich bei Männern auf, da sie einem X-chromosomal rezessiven Erbgang folgt. Von den erfassten Patienten mit Hämophilie B sind 87 % männlich und 3 % weiblich. Bei den restlichen 10 % ist das Geschlecht nicht bekannt (WFH 2015).

Männer sind bezüglich aller Merkmale auf dem X-Chromosom hemizygot (d. h. es liegt nur eine Form eines Merkmals vor). Im Gegensatz dazu können Frauen den Defekt durch das zweite gesunde X-Chromosom weitestgehend ausgleichen (sogenannte heterozygote Merkmalsträger), das die Bereitstellung von ausreichenden Faktormengen gewährleistet. Somit sind Frauen in der Regel asymptomatisch erkrankt und gelten als Überträgerinnen (sog. Konduktorinnen) der Hämophilie. Konduktorinnen weisen ein Restaktivitätslevel von etwa 50 % im Vergleich zu einem gesunden Mensch auf (Lee 2006; Rizza 1975). Dennoch wird bei 10 % der Konduktorinnen ein erhöhtes Blutungsrisiko beobachtet, das sich durch Komplikationen z. B. dem häufigen Auftreten von blauen Flecken, Nachblutungen nach Operationen wie Zahntentfernungen oder durch Nasenbluten äußern kann (Mannucci 2014).

Als Tochter eines an Hämophilie B erkrankten Vaters und einer gesunden Mutter liegt das Risiko bei 100 % eine Konduktorin zu werden, während Söhne zu 100 % gesund sind (Abbildung 3-2). Mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % sind die Töchter einer Konduktorin und eines gesunden Partners selbst auch Konduktorinnen. Die aus dieser Verbindung stammenden Söhne sind mit einer 50 %igen Wahrscheinlichkeit von Hämophilie B betroffen (Abbildung 3-3) (Kemkes-Matthes 2001). Sollte der unwahrscheinliche Fall eintreten, dass sowohl der Vater an Hämophilie B erkrankt ist als auch die Mutter Konduktorin der Hämophilie B ist, so ist es auch möglich, dass einer Tochter zwei betroffene X-Chromosomen vererbt werden und somit eine phänotypische Ausprägung der Hämophilie entsteht (Abbildung 3-4).

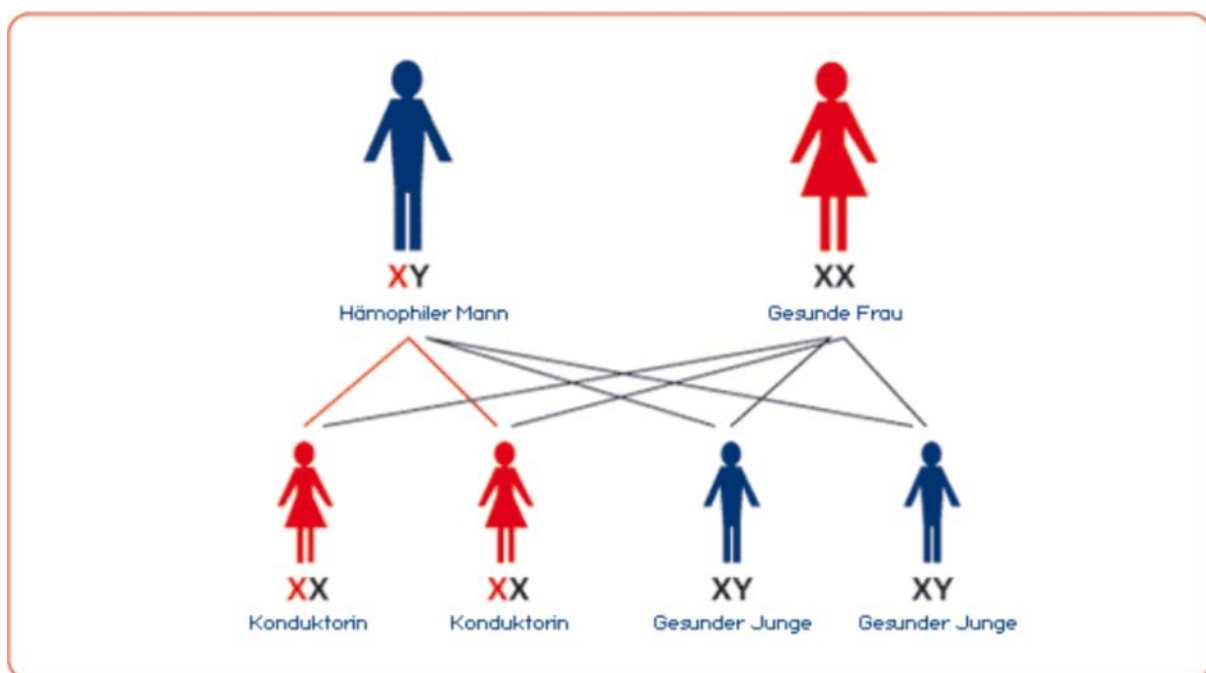


Abbildung 3-2: Vererbung von Genen bei einem an Hämophilie erkrankten Mann und gesunder Frau (Rotes X = Chromosom mit Hämophilie-Gen)

Quelle: (Novo Nordisk Österreich 2013)

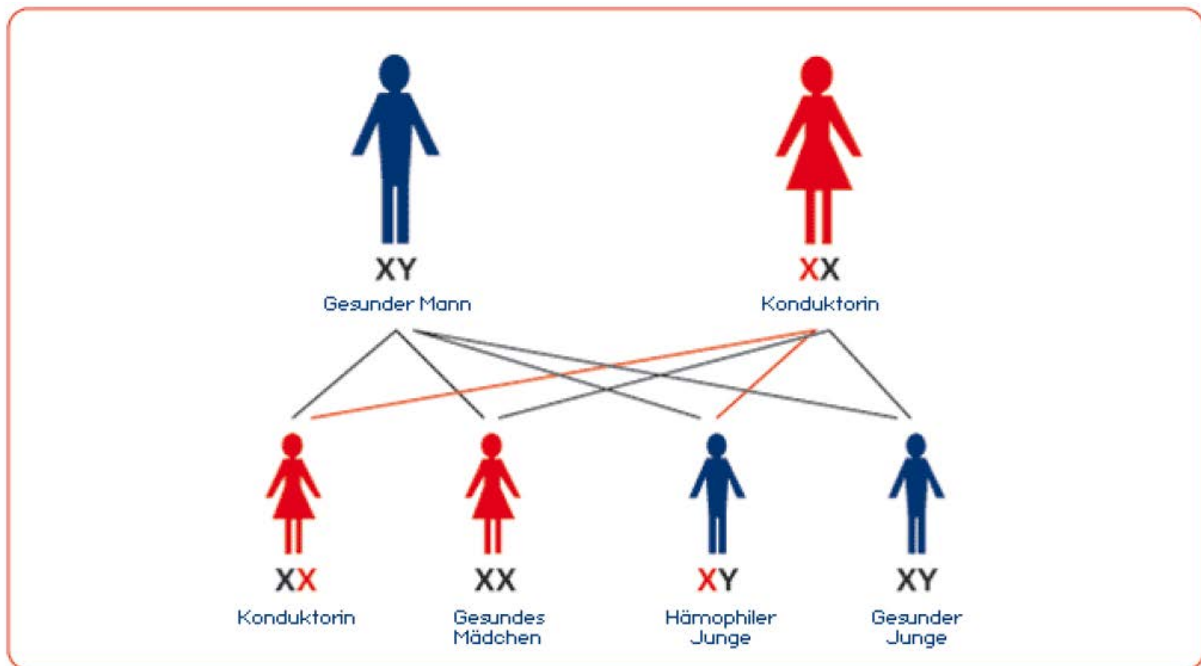


Abbildung 3-3: Vererbung von Genen bei gesundem Mann und Konduktorin (Rotes X = Chromosom mit Hämophilie-Gen)

Quelle: (Novo Nordisk Österreich 2013)

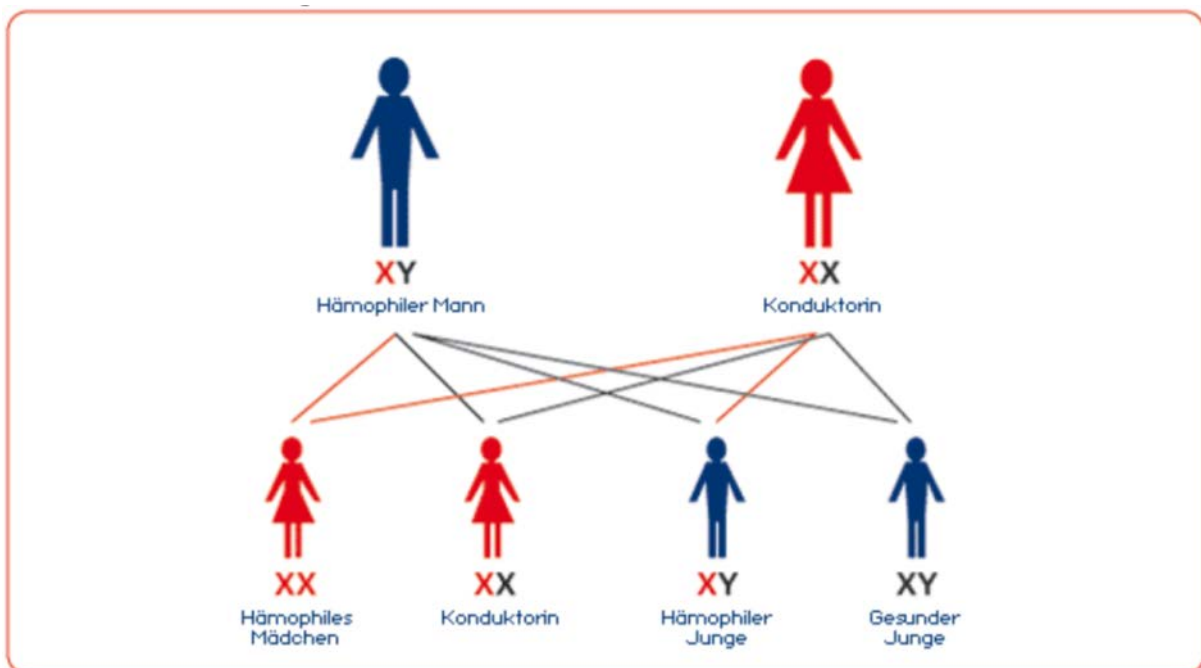


Abbildung 3-4: Vererbung von Genen bei einem an Hämophilie erkrankten Mann und Konduktorin (Rotes X = Chromosom mit Hämophilie-Gen)

Quelle: (Novo Nordisk Österreich 2013)

Diagnostik

Bei der diagnostischen Evaluierung von Erbkrankheiten ist vor allem die Familienanamnese von großer Bedeutung. Basierend auf einer von der WFH herausgegebenen Leitlinie wird empfohlen, nach Möglichkeit eine genetische Abklärung der weiblichen Familienmitglieder in betroffenen Familien hinsichtlich des Konduktorinnen-Status durchzuführen. Bei potentiell genetisch gefährdeten Kindern und Jugendlichen erfolgt auch ohne Blutungsneigung eine Diagnostik (Pabinger 2015; Srivastava 2013; WFH 2012).

Neben der Familienanamnese werden labordiagnostische Methoden, wie die Koagulometrie zur Bestimmung des Quick Wertes, die Thrombinzeit oder die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), verwendet. Außer den genannten Methoden zur Diagnostik kann anhand weiterführender Untersuchungen wie dem Faktor IX-Aktivitätstest die Restaktivität des Blutgerinnungsfaktors im Plasma bestimmt werden (Srivastava 2013).

Im Folgenden werden die wichtigsten Laboruntersuchungen für die initiale Diagnostik aufgeführt (Pabinger 2015):

- Gerinnungsglobaltests: Prothrombinzeit, aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPPT), Thrombinzeit und Fibrinogen (funktionell nach Clauss)
- Gerinnungsfaktor-Einzelanalyse (insbesondere Faktor VIII / Faktor IX [koagulometrisch, eventuell zusätzlich chromogen], von-Willebrand-Diagnostik [vor allem zum Ausschluss eines Typ Normandie]) (Endler 2010)
- Ausschluss von Inhibitoren gegen Faktor VIII und Faktor IX, Lupus-Antikoagulanz, Antikoagulanzienwirkung
- Komplettes Blutbild, Leber- und Nierenfunktionsparameter, C-reaktives Protein
- Blutgruppenserologie
- Infektionsstatus (Serologie Hepatitis A, B, C; HIV)
- Mutationsdiagnostik (Diagnosesicherung, Einschätzung eines Hemmkörperrisikos, Konduktorinnenstatus)

Darüber hinaus gilt es, neben der Initialdiagnostik auch kontinuierlich Verlaufskontrollen durchzuführen. Dazu gehören unter anderem körperliche Untersuchungen einschließlich des Gelenksstatus, Laboruntersuchungen und bildgebende Verfahren. Den Patienten wird außerdem empfohlen, die Behandlung in einem Hämophiliezentrum, sog. „Comprehensive Care Centre“, durchführen zu lassen (WFH 2012). Verlaufskontrollen sollten bei unbehandelten Patienten („Previously untreated Patients“, PUP) mit mittelschwerer oder schwerer Hämophilie B bis zum 50. Expositionstag zunächst alle fünf bis zehn Faktor IX-Expositionstage erfolgen. Die anschließenden Kontrollen finden alle drei bis sechs Monate statt. Im Gegensatz dazu wird bei leichter Hämophilie empfohlen, Kontrolluntersuchungen in Abhängigkeit von Blutungs- und Behandlungsfrequenz durchzuführen, jedoch mindestens einmal im Jahr (EMA 2015; Pabinger 2015).

Klassifikation/Einteilung des Schweregrads

Der Schweregrad von Hämophilie B wird anhand der Aktivität von Faktor IX gemessen. In Abhängigkeit der Menge des vorhandenen Faktor IX-Spiegels im Blutplasma wird die Hämophilie B in die drei Schweregrade mild, mittelschwer und schwer eingeteilt (BÄK 2014). Gemäß Bundesärztekammer (2014) ist die Nomenklatur zur Einteilung des Schweregrades bei Hämophilie A entsprechend zu übernehmen:

- milde Hämophilie ($> 5\%$ und $\leq 15\%$ Restaktivität)
- mittelschwere Hämophilie ($> 1\%$ und $\leq 5\%$ Restaktivität)
- schwerer Hämophilie ($\leq 1\%$ Restaktivität)

Die schwere Hämophilie zeichnet sich durch eine ausgeprägte Blutungsneigung aus. Dabei kommt es häufig zu Blutungen in Gelenke und Muskulatur (BÄK 2014; Kemkes-Matthes 2001). Die Restaktivität an Faktor IX bei einer schweren Hämophilie wird, abhängig von der Quelle, mit $< 1\%$ oder $< 2\%$ des normalen Plasmaspiegels definiert. Während das International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Scientific and Standardization Committee (SSC) ein Baseline-Level von $< 1\%$ definiert, wird in der Leitlinie der EMA (European Medicines Agency) von einem Wert von $< 2\%$ ausgegangen (Blanchette 2014; EMA 2015). Bei der mittelschweren Hämophilie B treten ebenfalls Spontan-, Gelenk- und Muskelblutungen auf, die jedoch weniger stark ausgeprägt sind als bei schwerer Hämophilie B. Bei einer Restaktivität von $> 2\%$ treten Gelenkblutungen nur noch selten auf (BÄK 2014).

Spontanblutungen treten bei leichter Hämophilie B und Subhämophilie selten auf. Die Blutungsneigung manifestiert sich hier meist nur bei schweren Verletzungen und bei chirurgischen sowie zahnärztlichen Eingriffen (BÄK 2014; Kemkes-Matthes 2001).

Natürlicher Krankheitsverlauf

Je nach Schweregrad der Hämophilie B wird das abnormale Blutungsverhalten eher früh oder erst im höheren Lebensalter diagnostiziert. Bei mittelschweren und schweren Ausprägungen der Hämophilie B wird die Diagnose meist im Kleinkindesalter gestellt (Bernardi 2009; Oldenburg 1999). Das mediane Alter beim Auftreten der ersten Symptome liegt bei ca. zwei Jahren. Bei einem Faktor IX-Plasmalevel von $> 5\text{--}20\%$ beläuft sich das mediane Alter auf sechs Jahre (Bernardi 2009).

Bei schwerer Hämophilie äußert sich die Blutungshäufigkeit symptomatisch im Laufe des ersten Lebensjahres, sobald das Kind zu krabbeln und laufen beginnt (Bernardi 2009; Bolton-Maggs 2003; Oldenburg 2008; Olivieri 2014). Erste Anzeichen sind Hämatome und Hautblutungen (Tallen 2014). Im weiteren Verlauf folgen Gelenkblutungen (Hämarthrose), welche die meisten Kinder bis zum vierten Lebensjahr erfahren haben (Bolton-Maggs 2003). Sie zählen zu den schwerwiegenden Blutungen. Diese führen langfristig zu Gelenkschädigungen und Gelenkentzündungen, sogenannten Arthropathien (Pergantou 2006).

Letztere gehen einher mit chronischen Schmerzen und Behinderungen des natürlichen Bewegungsablaufes bis hin zur Immobilität.

Einblutungen in Gelenke und Ausbildung von Zielgelenken (Target joints)

Eine Gelenkblutung hat einen raschen Verlust des Aktionsradius zur Folge, der von Symptomen wie Schmerz, einem ungewöhnlichen Empfinden im Gelenk, einer tastbaren Schwellung sowie einer Hauterwärmung über dem Gelenk begleitet wird. Patienten beschreiben, dass das Einsetzen der Blutungen mit einem Kribbeln und einem Spannungsgefühl im Gelenk einhergeht. Diese Anzeichen begleiten das Auftreten von klinischen Symptomen. Ein Rückfall wird als erneute Blutung bzw. Verschlimmerung der Kondition während der Therapie oder aber bis zu 72 h nach Beendigung dieser definiert. Als Zielgelenk bezeichnet man ein Gelenk, in welchem drei oder mehr spontane Einblutungen innerhalb von sechs Monaten auftraten (Blanchette 2014). Bei akuten Einblutungen wird die Krümmung des Gelenks meist als angenehmste Position empfunden. Eine Verlagerung führt zur Schmerzzunahme. Muskelkrämpfe sind die Folge, da der Patient Bewegungen vermeidet (WFH 2012).

Gelenkblutungen sind ein multifaktorielles Ereignis mit einem heterogenen Erscheinungsbild in Bezug auf Progression und Symptome. Die Auswirkungen sind synoviale Entzündungen, Knorpeldegeneration und Knochenveränderungen (siehe Abbildung 3-5). Man geht davon aus, dass Schäden an der Synovialis den Knorpelschäden vorausgehen (van Vulpen 2017).

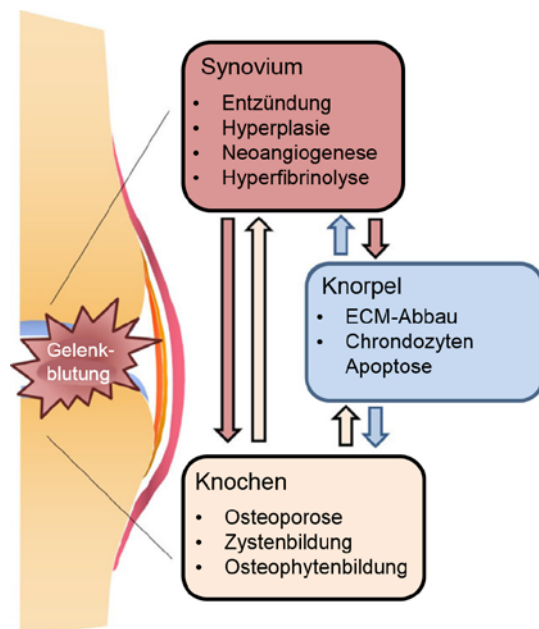


Abbildung 3-5: Auswirkungen einer Gelenkblutung auf Synovium, Knorpel und Knochen.

ECM, extrazelluläre Matrix

Quelle: (van Vulpen 2017)

Eine synovial-abhängige Knorpeldegeneration resultiert aus der Freisetzung von Zytokinen und Enzymen bzw. hyperfibrinolytischen Veränderungen. Das entzündliche hämosideritische

Synovium produziert knorpelzerstörende, entzündungshemmende Zytokine und Knorpelmatrix abbauende Proteasen. Darüber hinaus stimuliert eine Gelenkblutung das lokale fibrinolytische System, was zu einer erhöhten Produktion von Plasmin mit Knorpel abbauenden Eigenschaften führt. Während diese Synovialveränderungen nach einer einzigen Blutung als vorübergehend betrachtet werden, können die erzeugten Mediatoren einen langanhaltenden Knorpelschaden verursachen (Roosendaal 1999; van Vulpen 2017).

Durch wiederholte Gelenkblutungen kann es zu spezifischen Veränderungen und schließlich zur Zerstörung des Gelenkes kommen (siehe Abbildung 3-6). Die hämophile Arthropathie ist die häufigste Manifestation der Erkrankung bei Patienten mit Hämophilie und hat insofern große Relevanz für die Lebensqualität der Patienten (Fischer 2005; Roosendaal 1999). Die an den Knochenveränderungen bei hämophiler Arthropathie beteiligten pathophysiologischen Mechanismen bedürfen noch weiterer Aufklärung. Es ist beispielsweise noch unklar, ob die Knochenveränderungen bei Hämophilie eine Folge der Prozesse sind, die Knorpel und Synovium betreffen, oder diesen Prozessen vorangehen oder gleichzeitig auftreten (Barnes 2004; Gerstner 2009; van Vulpen 2017).



Abbildung 3-6: Wiederholte Hämarthrose führt zur Arthropathie

Quelle: (Lafeber 2008; Luck, Jr. 2004)

Es wird eine klinische Variabilität in der Häufigkeit von Gelenkblutungen sowie bei der Schädigung durch Gelenkblutung beobachtet. Dabei wird deutlich, dass Patienten, die ähnliche Blutungsmuster haben, eine beträchtliche Heterogenität bei der Entwicklung von Gelenkschäden haben. Die degenerativen Knorpel- und Knochenveränderungen können bei Patienten mit Hämophilie trotz prophylaktischer Gerinnungsfaktor-Ersatztherapie und intensiver Behandlung zum Zeitpunkt der Blutung auftreten. Auch bei klinisch asymptomatischen Verläufen werden trotz prophylaktischer Therapiestrategie frühzeitige Gelenkveränderungen beobachtet (Olivieri 2012). Das bedeutet, dass, wenn die Menge an Blut in einem Gelenk eine gewisse Schwelle überschreitet, eine Kaskade initiiert wird, die

letztlich zu einer fortschreitenden Knorpeldegeneration führt (van Vulpen 2017), auch wenn die Blutung klinisch asymptomatisch ist.

Ein gründliches Verständnis der Pathogenese und wesentlicher Faktoren bei der Entstehung von Gelenkschäden sind für die Entwicklung von Behandlungsstrategien zur Erhaltung der Lebensqualität von Patienten mit Hämophilie wichtig (van Vulpen 2017). Ziel sollte die Reduktion der Blutungsfrequenz sein, um damit dem Prozess des Gelenkverfalls bei hämophiler Arthropathie entgegenzuwirken.

Behandlung

Die medikamentöse Therapie der Hämophilie B beruht auf einer lebenslangen und individuellen Substitution des mangelnden oder fehlenden Blutgerinnungsfaktors IX (Bolton-Maggs 2003).

Im Rahmen einer **Bedarfsbehandlung**, auch therapeutische Faktorsubstitution genannt, wird die Behandlung auftretender Blutungsperioden sowie die Prophylaxe bei einem akuten Bedarf, z. B. einer Operation oder einer Zahnbehandlung, verstanden (Oldenburg 2008; Tallen 2014). Beim Auftreten einer Blutung wird mit dem Gerinnungsfaktor IX therapiert bis die Blutung gestillt, die Schmerzen gelindert und die funktionellen Symptome abgeklungen sind. Da akute Blutungen lebensbedrohlich sein können, sind diese schnellstmöglich (< 2h) zu behandeln (Berntorp 2006; Srivastava 2013). Die WFH empfiehlt daher, die akute Hämarthrose bereits beim Auftreten der ersten Anzeichen zu behandeln (WFH 2012).

Die zu verabreichende Dosis und Häufigkeit der Anwendung sollten sich gemäß Fachinformationen stets nach der individuellen klinischen Wirksamkeit richten. Dabei dienen die Angaben zur Dosierung von Faktor IX als Richtlinie für Blutungsepisoden und chirurgische Eingriffe. Die individuell benötigte Dosis berechnet sich über die folgende Formel:

Erforderliche Einheiten = Körpergewicht [kg] × gewünschter Faktor IX-Anstieg [% oder I.E./dl] × 1,0.

Im Falle einer schweren Hämophilie und kleineren Blutungen (z. B. Weichteilhämatom nicht Hämoglobin wirksam) beträgt die Einzeldosierung meist 20–40 I.E./kg Körpergewicht (KG). Mit 30–60 I.E./kg KG wird bei größeren Blutungen z. B. in Gelenke und Muskulatur, behandelt. Bei lebensbedrohlichen Blutungen wird gemäß Fachinformationen eine Dosis von 60–100 I.E./kg KG empfohlen. Schon bei ersten Anzeichen einer Blutung sollte die Substitution begonnen werden. Die Häufigkeit der Dosen hängt vom Schweregrad der Blutung ab und wird entsprechend dem klinischen Verlauf alle acht bis zwölf bzw. 24 Stunden gegeben (Pabinger 2015).

Die **Prophylaxe** umfasst bei Hämophilie die von Blutungen unabhängige regelmäßige Substitution des Blutgerinnungsfaktors mindestens einmal wöchentlich (Pabinger 2015). Ziel der Langzeitprophylaxe ist es, spontane Blutungen zu unterbinden (Bolton-Maggs 2003). Prophylaxe ist die Therapie der Wahl für Patienten mit schwerer Hämophilie B oder

Patienten, die trotz mittelschwerer Hämophilie B eine starke Blutungsneigung aufweisen. Die Langzeitprophylaxe zielt darauf ab, mögliche Behinderungen und chronische Schmerzen so lange wie möglich hinauszuzögern oder zu vermeiden. Auch die WFH empfiehlt eine solche Prophylaxe, da nur so eine normale muskuloskelettale Funktion aufrechterhalten werden kann (Srivastava 2013). Studienergebnisse zeigen, dass Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Hämophilie B ihre jährliche Rate der beobachteten Blutungen signifikant gegenüber Patienten mit Bedarfsbehandlung reduzieren können und darüber hinaus eine Verbesserung ihrer Lebensqualität erfahren (Collins 2014; Valentino 2014). Collins et al. zeigten bei der Messung der Lebensqualität mit dem EuroQol-5D eine Verbesserung im Median von 75 auf 90 bei Patienten, die prophylaktisch behandelt wurden (Collins 2014).

Im Rahmen des **perioperativen Managements**, zum Beispiel durchzuführender invasiver Eingriffe, soll die verstärkte Blutungsneigung durch den Einsatz von Faktorkonzentraten vermieden werden. Im Gegensatz zur Bedarfsbehandlung und zur Prophylaxe sind weder Dosierung noch Dosisintervalle der Faktorgaben wissenschaftlich untermauert. Derzeitige Behandlungsprinzipien basieren vorrangig auf klinischen Erfahrungen (Pabinger 2015). Gemäß Fachinformationen empfehlen die Hersteller zur Behandlung bei größeren Eingriffen prä- und postoperativ eine Dosierung der Infusionslösung von 80–100 I.E./dl. Außerdem wird empfohlen, die Infusion alle acht bis 24 Stunden zu wiederholen, bis eine ausreichende Wundheilung erreicht ist. Im Anschluss sollte die Therapie für mindestens weitere sieben Tage fortgesetzt werden, um eine Faktor IX-Aktivität von 30 % bis 60 % (I.E./dl) aufrechtzuerhalten. Auch allgemeingültige Definitionen zur Größenordnung des Eingriffs bei Hämophilie B konnten nicht festgelegt werden und existieren daher nicht (Blanchette 2014; Negrier 2008).

In einem **multidisziplinären Behandlungsansatz** wird neben der Kontrolle akuter Blutungen auch die Funktion des Muskel-Skelett-Apparates und die psychosoziale Gesundheit überwacht (Srivastava 2013). Grundsätzlich sollte diese Behandlung in oder in Zusammenarbeit mit einem Hämophiliezentrum (sog. „Comprehensive Care Center“) erfolgen (BÄK 2014; Seifried 2011). Die Behandlung umfasst (Tallen 2014):

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

Die sowohl chronisch als auch akut unter Schmerzen leidenden Hämophilie B Patienten sollten möglichst nicht mit blutungsfördernden nichtsteriodalen Entzündungshemmern (NSAIDs) behandelt werden (Srivastava 2013; Tallen 2014).

Der heutige Behandlungsstandard für Hämophilie B in Deutschland ist die Faktor IX-Ersatztherapie. Die Therapie kann sowohl in Form einer Bedarfsbehandlung als auch als

Prophylaxe verabreicht werden. Letzteres hat sich im Hinblick auf die hämophile Arthropathie und der Verbesserung der Lebensqualität als überlegene Therapiestrategie erwiesen (Franchini 2013). Faktor IX wird durch eine intravenöse Infusion durch die Vene oder einen zentralen Venenkatheter verabreicht. In Anlehnung an die Unterscheidungsmerkmale des IQWiG (IQWiG 2015) können die Präparate in drei Gruppen zusammengefasst werden. Dazu gehören die hochfrequenten plasmatischen, hochfrequenten rekombinanten und niedrigfrequenten rekombinanten Faktor IX-Konzentrate (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Überblick der Faktor IX-Produkte

Wirkstoff / Handelsname	Anwendungsgebiet(e) laut Fachinformation
Plasmatische Blutgerinnungsfaktor IX-Konzentrate	
Blutgerinnungsfaktor IX vom Menschen / AlphaNine®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor IX-Mangel)
Blutgerinnungsfaktor IX vom Menschen / Berinin P®	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor IX-Mangel)
Blutgerinnungsfaktor IX vom Menschen / Haemonine®	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor IX-Mangel). Haemonine wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 6 Jahren und älter.
Blutgerinnungsfaktor IX vom Menschen / Immunine®	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor IX-Mangel). IMMUNINE ist für die Anwendung in allen Altersgruppen – bei Kindern älter als 6 Jahre bis hin zu Erwachsenen – indiziert. Die Anwendung von IMMUNINE bei Kindern unter 6 Jahren kann nicht empfohlen werden, da hierzu nur unzureichende Daten vorliegen.
Blutgerinnungsfaktor IX vom Menschen / Mononine®	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor IX-Mangel)
Blutgerinnungsfaktor IX vom Menschen / OCTANINE® F	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor IX-Mangel)
Rekombinante Blutgerinnungsfaktor IX-Konzentrate	
Nonacog alfa / BeneFIX®	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Mangel an Faktor IX). BeneFIX kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.
Nonacog gamma / RIXUBIS®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor IX-Mangel). RIXUBIS ist für Patienten aller Altersgruppen indiziert.

Wirkstoff / Handelsname	Anwendungsgebiet(e) laut Fachinformation
Rekombinante Blutgerinnungsfaktor IX-Konzentrate mit verlängerter Halbwertszeit	
Albutrepenonacog alfa / IDELVION®	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor IX-Mangel). IDELVION kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.
Eftrenonacog alfa / ALPROLIX®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor IX-Mangel). ALPROLIX kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.
Nonacog beta pegol / REFIXIA® ^a	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B (angeborener Faktor IX-Mangel).
a: Zulassung am 02.06.2017 Quelle: (Baxalta - Shire 2016a, 2016b; Biotest 2017; CSL Behring 2016a, 2015, 2016; Novo Nordisk 2017; Octapharma 2016; Pfizer 2017; SOBI 2016)	

Therapierisiken

Trotz Optimierungen der letzten Jahre hinsichtlich der Sicherheit der Behandlung gibt es gegenwärtig potentielle Risiken und schwerwiegende Komplikationen bei der Therapie von Patienten mit Hämophilie B. Seit Ende der 1960er-Jahre gibt es **Faktorenkonzentrate** für die Behandlung von Patienten mit Hämophilie. Angesichts der Tatsache, dass regelmäßige Bluttransfusionen nicht auf HIV-Kontamination getestet wurden, kam es in den 1980er Jahren zu einer Vielzahl an Infektionen mit HIV oder Hepatitis C-Virus (HCV) (Franchini 2012; Manco-Johnson 2003; Mangiafico 2012). Es wird davon ausgegangen, dass zwischen 1979 und 1985 60–70% der Hämophilie-Patienten mit HIV infiziert wurden (Mannucci 2003). Entsprechend stellen HIV und HCV-Infektionen, insbesondere bei der älteren Patientengeneration, eine Begleiterkrankung vieler Patienten mit Hämophilie dar (Plug 2006).

Obwohl die Infektionsrate in diesem Bereich weitestgehend eingedämmt werden konnte, sind die Überprüfung der Qualität sowie die Wirksamkeit der Blutgerinnungsfaktorkonzentrate von besonderer Bedeutung. Durch Aufreinigung und Testung des Blutes wird das Risiko der Übertragung von Infektionserregern heutzutage minimal gehalten (EMA 2015; Gerety 1982). Jedoch können nicht-umhüllte Viren, wie der Parvovirus B19 oder die hiermit verwandte Variante PARV5 (auch PARV4 Genotyp 2), immer noch in den aus Plasma gewonnenen Faktorkonzentraten enthalten sein (Norja 2012; Srivastava 2013). Auch weisen die World Federation of Hemophilia (WFH) und die European Association for Haemophilia and Associated Disorders (EHAD) in ihren Empfehlungen auf das Risiko der Übertragung von Prionen (z. B. Creutzfeld-Jakob-Erkrankung) durch plasmatische Faktorpräparate hin. Grund hierfür ist, dass Prionen im Herstellungsprozess der Plasmapräparate nicht inaktiviert werden können (Colvin 2008; Srivastava 2013).

Auch von **rekombinanten Gerinnungsfaktorpräparaten** kann ein Therapierisiko ausgehen, da diese gentechnologisch in tierischen Zellkulturen hergestellt werden. Werden die Zellkulturproteine durch anschließende Bearbeitungs- und Reinigungsschritte nicht vollständig aus dem Faktorkonzentrat entfernt, kann es bei Verabreichung des Präparats beim Patienten zur Antikörperbildung gegen diese Proteine kommen (BÄK 2014). Aufgrund dessen empfiehlt die EMA die Untersuchung der Immunogenität der Blutgerinnungsfaktorkonzentrate für Hämophilie vor und nach Marktzulassung und bezieht sich bei Faktor IX auf die geltenden Empfehlungen für Faktor VIII bei Hämophilie A (EMA 2015).

Eine zentrale Problematik in der Therapie von Hämophilie B ist das Auftreten von Hemmkörpern, sogenannter Inhibitoren. Die Hemmkörperbildung ist die unerwünschte Reaktion des Körpers, Antikörper gegen den substituierten Blutgerinnungsfaktor zu bilden, der dadurch gehemmt bzw. unwirksam wird. Die Blutstillung wird dadurch wesentlich erschwert und besondere Behandlungsstrategien werden erforderlich (AHCDC 2010). Etwa 1–3 % aller Patienten mit Hämophilie B bilden Inhibitoren (High 1995; WFH 2015), während zeitgleich schwere allergische Reaktionen auftreten können (Warrier 1997). Hemmkörper-Titer werden allgemein in BE gemessen:

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

Hohe Antikörper-Titer stehen in Zusammenhang mit allergischen bzw. anaphylaktischen Reaktionen (Chitlur 2009).

Vorwiegend Patienten mit schwerer Hämophilie leiden unter der Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor IX-Präparate. So sind ca. 5–10 % der unter schwerer Hämophilie B leidenden Patienten von der Hemmkörperbildung betroffen (Fischer 2015; UKHCDO 2004). Sie manifestiert sich meistens nach fünf bis 20 Expositionstagen (Pabinger 2015). Darüber hinaus können genetische Faktoren, die Familienhistorie sowie Ethnie und Umwelt das Auftreten von Hemmkörpern beeinflussen (Oldenburg 2006). Die Hemmkörperbildung hat einen negativen Effekt auf die Lebensqualität der Patienten (Morfini 2007) und geht mit einer > 5-fach erhöhten Mortalitätsrate einher [altersbereinigte Mortalitätsrate 5,6 (95 %-KI)] (Eckhardt 2015).

Auswirkung von Hämophilie B auf die Lebensqualität

Die im Rahmen der Hämophilie B auftretenden Blutungen haben nicht nur akute medizinische Folgen, sondern beeinträchtigen die Lebensqualität der Patienten. Als stärkste Einflussfaktoren auf die körperliche Lebensqualität werden die Bewegungseinschränkungen und die Schmerzintensität angesehen (Elander 2009), während psychologische Aspekte wie Angst oder Depressionen sich am stärksten auf den allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten auswirken (Triemstra 1998). Buckner et al. berichten zusätzlich, dass die als Folge von Hämophilie B auftretenden Schmerzen, funktionellen Einschränkungen und Depressionen einen Einfluss auf die Ausbildung, Arbeitsfähigkeit, Aktivitäten und

Beziehungen der Betroffenen haben können. Auch Forsyth et al. stellen in einer Befragung von Menschen mit Hämophilie fest, dass sich die Erkrankung negativ auf das Beschäftigungsverhältnis auswirkt. Ein Anteil von 20 % der Befragten führte den Verlust der Stelle auf die Erkrankung zurück. Zudem äußerten viele Patienten den Wunsch, auch kontaktintensive Sportarten, wie z. B. Fußball, betreiben zu dürfen. Insgesamt wird die große Anzahl an Komorbiditäten als eine zusätzlichen Belastung der Lebensqualität im Alltag wahrgenommen (Forsyth 2012).

Zielpopulation

Die Zielpopulation für Nonacog beta pegol (Refixia®) sind Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B, bei denen eine Substitutionstherapie mit Faktor IX angezeigt ist.

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.

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 ist der in den Leitlinien, z. B. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, formulierte therapeutische Bedarf als richtungsweisend anzusehen:

- 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).

Hierbei sind weitere Kriterien zu beachten, welche die Hämophilie-Therapie beeinflussen z. B. Lebensalter, Anamnese, Schweregrad, Hemmkörperbildung und die individuell unterschiedliche Recovery und Halbwertszeit sowie Nebenwirkungen der Therapie.

Auch die klinische Situation entscheidet maßgeblich über den Fokus der Therapie. Hier kommen die Häufigkeit und der Ort der Blutung, der jeweilige Gelenkzustand,

Begleiterkrankungen (Leberleiden, insbesondere HCV und Hepatitis B-Virus (HBV), HIV) und der Behandlungsanlass (akut, prophylaktisch) zum Tragen.

Zudem spielen die soziale Situation des Patienten, sein Wille und die ärztliche Erfahrung eine entscheidende Rolle im Rahmen der Therapieentscheidung (Umsetzbarkeit, Compliance).

Mittlerweile sind eine Vielzahl von plasmatischen und rekombinanten Faktorpräparaten verfügbar, die ihre grundsätzliche Wirksamkeit in Bezug auf die Blutstillung und Reduktion von Blutungsereignisse nachweisen konnten. Jedoch führt ihr zulassungskonformer Einsatz nur zu einer unzureichenden prophylaktischen Abdeckung der Patienten und Reduktion des Risikos für Spontanblutungen (break-through bleeds). Daher können Folgekomplikationen wie die Entstehung der hämophilen Arthropathie aktuell nicht zufriedenstellend verhindert werden. Insbesondere die Erhöhung der Talspiegel könnte zur Prävention von langfristigen Folgeschäden bzw. die Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen entscheidend beitragen.

Nonacog beta pegol (Refixia®) ist ein Faktor IX-Molekül mit einer verlängerten Halbwertszeit und einem verbesserten Pharmakokinetik (PK) Profil. Das PK Profil ermöglicht bei zulassungskonformer Dosierung hohe durchschnittliche Aktivitäts- und Talspiegel. Einzig für die Halbwertszeit verlängerten Wirkstoffe Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) und Eftrenonacog alfa (Alprolix®) konnte eine höhere mittlere Faktor IX-Aktivität festgestellt werden. Es wurden mit beiden Präparaten jedoch erheblich niedrigere Spiegel gemessen als mit Nonacog beta pegol (Refixia®). Diese hohen Talspiegel ermöglichen Patienten eine Steigerung der physischen Aktivität in Beruf und Alltag, ohne gleichzeitig das Risiko für Blutungsereignisse zu erhöhen. Davon profitieren alle Patienten, jedoch körperlich aktive Jugendliche und Erwachsene in besonderem Maße. Durch die gute Abdeckung des Patienten mit Faktor IX werden zudem Folgeschäden wie Gelenkschäden und Schmerzen reduziert. Insgesamt leistet Nonacog beta pegol (Refixia®) durch seine pharmakokinetischen Eigenschaften einen wesentlichen Beitrag zur Erleichterung der Krankheitsbürde der Patienten und führt zu einer höheren Lebensqualität und einer besseren Integration in ein normales soziales Leben.

Damit bietet die Behandlung mit Nonacog beta pegol (Refixia®) folgende therapeutischen Vorteile:

- effektiver Schutz gegen Blutungen bei einer einmal wöchentlichen Anwendung ohne die Notwendigkeit einer zusätzlichen präventiven Dosierung. Hiermit wird eine normale physische Aktivität der Patienten in der überwiegenden Zeit ermöglicht.
- effektive Behandlung von akuten Blutungen bei Patienten ohne Prophylaxe mit ein oder zwei Injektionen
- verbesserte Lebensqualität und Therapieadhärenz durch eine verlängerte Halbwertszeit
- Reduktion des Risikos der Entwicklung und Progression von Zielgelenken bis hin zu Auflösung von Zielgelenken.

Im Folgenden wird der durch Nonacog beta pegol (Refixia®) gedeckte therapeutische Bedarf in den Nutzendimensionen Morbidität, Mortalität, Lebensqualität und Sicherheit dargestellt.

Morbidität

Tabelle 3-5: Morbidität – Identifizierter therapeutischer Bedarf

Beobachtungen	Resultierender therapeutischer Bedarf
Blutungen trotz Therapieadhärenz unter Langzeitprophylaxe	Anhebung des Talspiegels und des Faktoraktivitätslevel über die Zeit (AUC) auf ein nicht-hämophiles Niveau
Schlechte Therapieadhärenz durch häufige Injektionen	Verringerung der Injektionshäufigkeit durch längere Halbwertszeit der Wirkstoffe
AUC: Area Under the Curve	

Zur weitgehenden Vermeidung von Blutungsepisoden und deren Konsequenzen ist eine Langzeitprophylaxe mit Faktor IX-Präparaten als bevorzugte Therapieform für Kinder und Erwachsene mit häufigen und oder lebensbedrohlichen Blutungsereignissen (BÄK) angezeigt (Tabelle 3-5) (Berntorp 2012; Carcao 2014; Manco-Johnson 2007). Ein höheres Faktoraktivitätslevel führt oftmals zu einem aktiverem Lebensstil (Sport und Arbeit), während gleichzeitig das Risiko für Blutungen klein gehalten wird (Carcao 2014). Patienten profitieren langfristig direkt von den höheren Talspiegeln und dem damit einhergehenden positiven Einfluss auf die Lebensqualität. Vorteile können sich aber auch auf Seiten der Kostenträger ergeben. Hier ist zu erwarten, dass das Risiko von notwendigen Operationen, und auch die Häufigkeit und Notwendigkeit von Zielgelenkbehandlungen und -operationen, sinkt, die erhebliche Kosten verursachen (Ling 2016).

Das pharmakokinetische Profil von Nonacog beta pegol (Refixia®) ermöglicht einen hohen Faktoraktivitätslevel, der nicht mit anderen Faktor IX-Präparaten in zulassungskonformer Dosierung erzielbar ist, und führt damit zu wesentlichen Vorteilen für Patienten, Behandler und Kostenträger. 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).

Mortalität

Tabelle 3-6: Mortalität – Identifizierter therapeutischer Bedarf

Beobachtungen	Resultierender therapeutischer Bedarf
Mortalitätsrisiko unter schwerer Hämophilie B erhöht (Blutungsbedingte Mortalität wird derzeit auf 15 – 20 % geschätzt)	Effektive Verhinderung von lebensbedrohlichen Blutungen, v. a. intrakranielle Blutungen
Übertragung von HIV, HBV und HCV Infektionen durch kontaminierte Gerinnungsfaktorpräparate	Ausschluss bzw. Minimierung der Pathogenbelastung und daher nach Möglichkeit Verzicht auf humane Ausgangsmaterialien
HBV: Hepatitis B-Virus; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus	

Die Haupttodesursache der Hämophilie vor Einführung der Substitutionstheorie waren Blutungen, insbesondere intrakranielle Blutungen mit einer Häufigkeit von ca. 30 % (Seifried 2011). Durch die Verfügbarkeit von Faktorenkonzentraten konnte die blutungsbedingte Sterblichkeit bis heute auf 15–20 % reduziert werden (Seifried 2011).

Obwohl die Mortalität aufgrund von humanem Immundefizienz-Virus/ erworbenem Immundefekt Syndrom (HIV/AIDS) bei Patienten mit Hämophilie abnimmt, bleibt HIV weiterhin klinisch relevant. Durch die HIV/HCV-Koinfektion besteht das Risiko einer progredienten Lebererkrankung mit Entwicklung einer Zirrhose und eines hepatozellulären Karzinoms.

Eine prophylaktische Behandlung mit Nonacog beta pegol (Refixia®) 40 I.E./kg KG führt zu einer bisher nicht erreichten Faktor IX-Aktivität im Plasma. Hierdurch können Blutungsereignisse effektiv reduziert werden. Patienten, die nicht prophylaktisch behandelt werden, erhalten durch Nonacog beta pegol ein effektives Präparat, das mit einer einzelnen Dosis sehr wirksam gegen akute Blutungen gegeben werden kann. Da im Produktionsprozess von Nonacog beta pegol (Refixia®) keine humanen Ausgangsstoffe verwendet werden, können hierüber übertragene Pathogene ausgeschlossen werden. Aufwändige Filtrationsschritte gewährleisten darüber hinaus eine hohe Reinheit des rekombinanten Faktors.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 3-7: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Resultierender therapeutischer Bedarf

Beobachtungen	Resultierender therapeutischer Bedarf
Morbidität und Applikationshäufigkeit beeinflussen die Lebensqualität	Präparate mit bestmöglichem Schutz, deren Häufigkeit der Anwendung und Verträglichkeit eine möglichst geringe Belastung darstellen und eine weitere Annäherung an ein Leben mit normaler Aktivität zulassen

Der Bedarf an häufigen Interventionen zur Aufrechterhaltung optimaler Faktor IX-Aktivitäten und damit verbesserter Therapieergebnisse stellt Herausforderungen in Form von wiederholten venösen Zugängen dar. Darüber hinaus schränkt die häufige Verabreichung der Dosen die täglichen Aktivitäten des Patienten stark ein. Fehlende Therapieadhärenz bei Injektionsbehandlungen ist daher einer der am häufigsten zitierten Gründe für das Scheitern einer Prophylaxebehandlung (Negrier 2011). Sowohl die gute Wirksamkeit, insbesondere aber auch die möglichst niedrige Applikationsfrequenz, ist für Patienten bei der Wahl des Faktorpräparates wichtig (Carcao 2014; Furlan 2015).

Für Nonacog beta pegol (Refixia®) wurde bei der Gabe von 40 I.E./kg eine durchschnittliche inkrementelle Recovery von ca. 2 I.E./dl pro I.E./kg festgestellt. Die hohen Talspiegel, die durch die verlängerte Halbwertszeit (die Eliminationshalbwertszeit beträgt 111,5 h) von Nonacog beta pegol (Refixia®) erzielt werden können, ermöglichen dem Patienten eine Steigerung der physischen Aktivität in Beruf und Alltag ohne gleichzeitig das Risiko für Blutungsereignisse zu erhöhen. Damit leistet Nonacog beta pegol (Refixia®) einen wesentlichen Beitrag zur Erleichterung der Krankheitsbürde der Patienten, führt zu einer höheren Lebensqualität und ermöglicht eine bessere Integration in ein normales soziales Leben. Durch eine verbesserte Therapieadhärenz werden zudem langfristige und stark beeinträchtigende Folgeschäden wie z. B. Gelenkschäden und hieraus resultierende Schmerzen und Immobilität potentiell reduziert.

Die verlängerte Halbwertszeit von Nonacog beta pegol (Refixia®) ermöglicht hohe Faktoraktivitätslevel durch eine einzige Injektion in der Woche und führt zu einer geringeren Belastung des Patienten im Alltag bei gleichzeitig verbesserter Lebensqualität.

Sicherheit

Durch die Gabe von Faktor IX-Präparaten besteht die Gefahr, wie bei jedem Medikament, dass es zum Auftreten von Nebenwirkungen kommt. Zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen zählen allergische Reaktionen oder unspezifische Symptome wie Schmerzen, Tachykardie und Juckreiz (Tabelle 3-8) (Seifried 2011). Die frühere Thrombogenität tritt bei hochgereinigten Präparaten jedoch nur noch selten auf (BÄK 2014).

Tabelle 3-8: Sicherheit – Identifizierter therapeutischer Bedarf

Beobachtungen	Resultierender therapeutischer Bedarf
Hemmkörperbildung ist eine schwerwiegende Nebenwirkung	Präparate, deren Verabreichung nicht zur Bildung neutralisierender Antikörper führt
Allergische Reaktionen und unspezifische Symptome sind die häufigsten Nebenwirkungen	Vermeidung von unerwünschten Ereignissen

Ein weiterer wichtiger Sicherheitsaspekt der Behandlung mit Faktor IX-Präparaten ist die Bildung neutralisierender Antikörper. Im schlimmsten Fall führen diese zu einem vollständigen Wirkverlust der Präparate, welcher als schwerwiegende Nebenwirkung einzustufen ist.

Für Nonacog beta pegol (Refixia®) sind, außer den bereits allgemein für rekombinante Faktorpräparate bekannten Sicherheitsrisiken, keine weiteren bekannt. Bisher ist es in den klinischen Studien bei keinem Patienten zu einer Hemmkörperbildung gekommen.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Zielpopulation von Nonacog beta pegol (Refixia®) umfasst Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B. Zur Schätzung der Inzidenz und Prävalenz bei Hämophilie B in Deutschland wurde eine orientierende strukturierte Handsuche durchgeführt. Folgende Datenquellen wurden identifiziert:

- Daten des Deutschen Hämophilieregisters (DHR)
- Daten der World Federation of Hemophilia (WFH)
- Daten aus dem morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich (Morbi-RSA)

Das deutsche Hämophilieregister (DHR) erfasst und prüft Daten zu Menschen mit Hämophilie B sowie anderen Blutgerinnungsstörungen. Im Register werden therapierelevante und pseudonymisierte Daten für wissenschaftliche Zwecke gesammelt. Das DHR ist ein

Kooperationsprojekt des Paul-Ehrlich-Institutes (PEI), der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. (GTH) und den beiden Patientenorganisationen Deutsche Hämostasiegesellschaft (DGH) sowie Interessengemeinschaft Hämphiler e.V. (IGH) (Haschberger 2008; Haschberger 2010). In die am PEI angesiedelte Online-Datenbank pflegen Einrichtungen wie Kliniken, Praxen und Hämostase-Zentren, welche dauerhaft Patienten mit Hämostase betreiben, seit 2009 Patientendaten ein (Haschberger 2010). Somit können Angaben zur Anzahl von Patienten mit Hämostase in Deutschland und deren Verbrauch von Gerinnungspräparaten im Jahresrhythmus ausgewertet werden.

Die WFH erhebt seit 1998 in Form des Annual Global Surveys weltweit demografische Daten zu Hämostase und anderen Erkrankungen des Blutes sowie der blutbildenden Organe. Zweck der Datenerhebung ist es, Hämostase-Organisationen, Behandlungszentren und Gesundheitsbehörden mit nützlichen Informationen zu versorgen. Sowohl Daten zur Prävalenz als auch zur Inzidenz der Hämostase B werden jährlich in Graphiken und Diagrammen aufbereitet (WFH 2016).

Der Morbi-RSA ist eine weitere Quelle für die Bestimmung der aktuellen Patientenzahlen in Deutschland. In sogenannten hierarchischen Morbiditätsgruppen (HMG) wird die Prävalenz der Erkrankung gemäß § 31 Abs. 4 Risikostruktur-Ausgleichsverordnung abgebildet (BMJV o.J.). Im Morbi-RSA ist eine größere Anzahl an Patienten mit Hämostase dokumentiert, da Diagnosen (z. B. D67 Hereditärer Faktor IX-Mangel nach Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme - 10 (ICD-10)) die Basis für die Dokumentation sind.

Inzidenz

Die WFH gibt für Hämostase A eine Inzidenz von 1:10.000 Neugeborenen an, ohne dabei eine Primärquelle zu nennen (WFH 2012). Unter Annahme einer gleichen Anzahl männlicher und weiblicher Neugeborenen entspricht das ca. 1:5.000 männlichen Geburten. Patienten mit Hämostase sind fast ausschließlich männlich, was auf die X-chromosomale rezessive Vererbung zurückzuführen ist (WFH 2012).

Die Angaben zur Inzidenz für Hämostase B variieren zwischen 1:30.000 bis 1:50.000 männlichen Geburten (Giannelli 1983; HOG 2008). Für die Ermittlung der Inzidenz in Deutschland wurden Daten des statistischen Bundesamtes zu männlichen Geburten der Jahre 2011 bis 2015 herangezogen (Tabelle 3-9). Bei einer Inzidenzrate von 1:50.000 ergibt das durchschnittlich sieben Neuerkrankte pro Jahr. Wird die Inzidenzrate von 1:30.000 herangezogen, liegt die durchschnittliche Anzahl bei zwölf Neuerkrankten. Damit ergeben sich für Deutschland ca. sieben bis zwölf neuerkrankte Patienten mit Hämostase B pro Jahr.

Diese Angaben wurden in Rahmen der Nutzenbewertung zu Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®) vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) als plausibel eingeschätzt (G-BA 2016a, 2016b; IQWiG 2016).

Tabelle 3-9: Männliche Geburten und Inzidenz in Deutschland von 2011 bis 2015

Jahre	Männliche Geburten ^a	Neuerkrankte bei Inzidenzrate 1:50.000	Neuerkrankte bei Inzidenzrate 1:30.000
2011	339.899	7	11
2012	345.629	7	12
2013	349.820	7	12
2014	366.835	7	12
2015	378.478	8	13
Durchschnitt	356.132	7	12
a: Schließt nur Lebendgeborene ein (DeStatis 2017)			

Prävalenz

In Deutschland werden Patientendaten zu Hämophilie im DHR gesammelt. Es handelt sich dabei um Registerdaten zu substitutionspflichtigen Patienten mit Hämophilie. Die Patienten werden nach Art ihrer Hämophilie, nach dem Schweregrad der Erkrankung und dem Vorhandensein von Hemmkörpern aufgeführt. Außerdem erfolgt eine Einteilung in Kinder und Jugendliche sowie Erwachsene. Es wird jedoch nicht nach Geschlechtern getrennt berichtet.

In Tabelle 3-10 sind die gemeldeten Patienten mit Hämophilie B von 2008 bis 2015 dargestellt. Die Fälle schwanken zwischen 573 im Jahr 2008 und 700 im Jahr 2014. Die Angaben für das Jahr 2015 sind bisher unvollständig.

Tabelle 3-10: Patientenzahlen von Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen in den Jahren 2008 bis 2015 (PEI 2017)

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Erwachsene ohne Hemmkörper								
mit leichter Hämophilie B (> 5 % Restaktivität)	82	80	100	108	132	135	154 ^b	145 ^b
mit mittelschwerer Hämophilie B (> 1 % und ≤ 5 % Restaktivität)	87	86	104	95	121	115	105	86
mit schwerer Hämophilie B (≤ 1 % Restaktivität)	183	205	222	220	245	246	247	231
Erwachsene mit Hemmkörper								
mit niedrigem BGF IX-Hemmkörper-Titer (= Low Responder)	1	1	1	1	2	2	2	1
mit hohem BGF IX-Hemmkörper-Titer (= High Responder)	4	4	5	3	2	3	3	0

Erwachsene Gesamt								
Alle	357	376	432	427	502	501	511	463
Kinder und Jugendliche ohne Hemmkörper^a								
mit leichter Hämophilie B (> 5 % Restaktivität)	30	27	36	36	43	47	46 ^b	49 ^b
mit mittelschwerer Hämophilie B (> 1 % und ≤ 5 % Restaktivität)	37	38	50	39	49	51	46	43
mit schwerer Hämophilie B (≤ 1 % Restaktivität)	106	119	97	105	111	102	100	89
Kinder und Jugendliche mit Hemmkörper^a								
mit niedrigem BGF IX- Hemmkörper-Titer (= Low Responder)	4	4	3	3	2	3	3	14
mit hohem BGF IX- Hemmkörper-Titer (= High Responder)	3	3	2	2	4	3	3	15
Kinder und Jugendliche Gesamt^a								
Alle	180	191	188	185	209	206	198	210
Kinder/Jugendliche und Erwachsene								
Gesamtsumme	537	567	620	612	711	707	709	673
a: im Alter unter 18 Jahren. b: Patienten mit leichter Hämophilie B (< 5 % und ≤ 15 % Restaktivität) und einer Restaktivität > 15 % wurden addiert. BGF: Blutgerinnungsfaktor; DHR: Deutsches Hämophilieregister Stand 23.05.2017								

Bei den Daten des DHR handelt es sich jedoch nur um Patienten, die eine Substitutionstherapie erhalten haben. Patienten mit Hämophilie B, die keine Prophylaxe erhalten haben und keiner Bedarfsbehandlung bedürfen, wurden nicht erfasst. Des Weiteren ist bekannt, dass nicht alle der registrierten Einrichtungen an das DHR gemeldet haben. Im Jahr 2010 wurde von 92 % und im Jahr 2011 von 82 % der Einrichtungen berichtet (PEI 2012). Somit kann man von einer leichten Unterschätzung der Daten des DHR ausgehen. Eine weitere Möglichkeit, Angaben zu Patientenzahlen mit Hämophilie B in Deutschland zu erhalten, stellen die Daten des Morbi-RSA dar. Die Prävalenz einer Erkrankung wird im Morbi-RSA gesondert in sogenannten hierarchisierten Morbiditätsgruppen (HMG) gemäß § 31 Absatz 4 Risikostruktur-Ausgleichsverordnung abgebildet (BMJV o.J.). Eine Besonderheit des Morbi-RSA ist, dass die Dokumentation auf Diagnosen beruht und erst einmal von einer tatsächlichen Verwendung von Faktorpräparaten unabhängig ist. Außerdem werden bei den HMGs mehrere Krankheitsbilder zusammenfassend berichtet. Somit kann von einer Überschätzung der Patientenzahlen ausgegangen werden.

Neben den Daten des DHR und des Morbi-RSA gibt es auch auf europäischer Ebene Angaben zur Prävalenz von Hämophilie B. Orphanet ist ein Portal für seltene Krankheiten und Orphan Drugs, das bei Hämophilie B von einer Prävalenz von 1,7 ausgeht (Orphanet Berichtsreihe

2016). Stonebraker et al. geben eine ähnliche Prävalenzrate, von 1,77 pro 100.000 männlichen Personen, an (Stonebraker 2012). Die in Tabelle 3-11 dargestellten Patientenzahlen für das Jahr 2014 decken sich mit den Angaben des DHR.

Tabelle 3-11: Prävalenz von männlichen Patienten mit Hämophilie B in Deutschland im Jahr 2014 auf Basis der Angaben des Orphanet

Krankheit oder Krankheitsgruppe	ORPHA Nummer	Geschätzte Prävalenz ^a	Patientenzahl in Deutschland ^b
Hämophilie B, leicht	169799	0,6	239
Hämophilie B, mittelschwer	169796	0,6	239
Hämophilie B, schwer	169793	0,8	319
Hämophilie B, ohne Einteilung nach Schweregrad	98879	1,7	677
a: Die Angaben zur geschätzten Prävalenz aus der Orphanet Berichtsreihe sind auf Grundlage europäischer Daten erhoben wurden.			
b: Berechnung auf Grundlage der Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung des Zensus 2011 (Bevölkerungsstand männlich 31.12.2014: 39.835.500 Personen).			

Die Angaben von Orphanet beziehen sich auf verschiedene europäische Länder. In Bezug auf Vollständigkeit kann jedoch nicht nachgeprüft werden, woher die ursprünglichen Quellen stammen.

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.

Entwicklung Inzidenz

Eine Veränderung der Inzidenz in den nächsten fünf Jahren aufgrund von demografischen Veränderungen wurde anhand der Inzidenzentwicklung unter Annahme einer Inzidenzrate von 1:50.000 bis 1:30.000 männlichen Lebendgeburten durchgeführt (Giannelli 1983; HOG 2008). Da die Inzidenz durch die Anzahl der männlichen Neugeborenen beeinflusst wird, erfolgte eine Modellierung auf Basis der 13. Bevölkerungsvorausberechnung für die Jahre 2017–2021 (DeStatis 2015). Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-12 dargestellt. Die Zahl der Neuerkrankten mit Hämophilie B liegt konstant zwischen sieben bis zwölf Personen pro Jahr. Damit zeigen die Ergebnisse, dass in den nächsten fünf Jahren, trotz demografischer Entwicklungen, keine Veränderung bei der Inzidenz der Hämophilie B zu erwarten ist.

Tabelle 3-12: Entwicklung der Inzidenz bei Patienten mit Hämophilie B bis 2021

Jahre	Männliche Neugeborene^a	Neuerkrankte bei Inzidenzrate 1:50.000	Neuerkrankte bei Inzidenzrate 1:30.000
2017	359.000	7	12
2018	360.000	7	12
2019	360.000	7	12
2020	359.000	7	12
2021	357.000	7	12
a: Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 1) (DeStatis 2015)			

Entwicklung Prävalenz

In der oben aufgeführten Tabelle 3-12 ist zu erkennen, dass die Anzahl der gemeldeten Menschen mit Hämophilie B in den Jahren 2008 bis 2015 tendenziell leicht gestiegen ist. Der Anstieg lässt sich nicht auf eine Veränderung der Inzidenz- bzw. Prävalenzrate zurückführen. Es wird vielmehr davon ausgegangen, dass die gestiegene Patientenzahl beim DHR auf eine Zunahme von Meldungen zurückzuführen ist (Hesse 2013). Im Jahr 2007 meldeten 84 % der Einrichtungen Patienten an das DHR, wohingegen im Jahr 2010 schon 92 % der Einrichtungen Patientenmeldungen abgegeben haben (BMJV o.J; PEI 2012).

In Tabelle 3-13 ist die Entwicklung der Patientenzahl bis 2021 dargestellt. Grundlage der Vorausberechnung bilden die Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 1 und Variante 2). Es ist keine bedeutende Veränderung der Patientenzahlen bis 2021 zu erwarten.

Tabelle 3-13: Entwicklung der Patientenzahlen der Patienten mit Hämophilie B bis 2021

Jahre	Bevölkerung männlich^a	Prävalenz der männlichen Bevölkerung (je 100.000)^b	Patientenzahl
2017	40.126.000 – 40.246.000	1,7	682 – 684
2018	40.159.000 – 40.340.000	1,7	683 – 686
2019	40.158.000 – 40.399.000	1,7	683 – 687
2020	40.125.000 – 40.413.000	1,7	682 – 687
2021	40.056.000 – 40.413.000	1,7	681 – 687
a: Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 1 und Variante 2) (DeStatis 2015)			
b: Die Angaben zur geschätzten Prävalenz aus der Orphanet Berichtsreihe sind auf Grundlage europäischer Daten.			

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-14: 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)
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B (angeborener Faktor IX-Mangel)	582 – 658	504 – 570

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten mit Hämophilie B nach Altersgruppe und Schweregrad

Altersgruppe	Prozentualer Anteil der Altersgruppe ^a	Schwere Hämophilie (< 1 % Restaktivität) ^{b, c}	Mittel-schwere Hämophilie (> 1 % und < 5 % Restaktivität) ^{b, c}	Leichte Hämophilie (> 5 % und < 15 % Restaktivität) ^{b, c}	Restaktivität > 15 % ^{b, c}	Gesamt
Erwachsene						
≥ 18 Jahre	72,1	252–285	105–119	109–123	45–51	511–578
Kinder und Jugendliche						
12 – < 18 Jahre	10,0	36–40	15–17	14–16	6–7	71–80
6 – < 12 Jahre	9,0	32–36	14–16	13–14	5–6	64–72
< 6 Jahre	8,9	32–36	14–15	13–14	5–6	63–71
Gesamt	100	352–397	148–167	149–167	61–70	710–801
a: Kalkulatorisch bereinigte Alterstranchen unter Berücksichtigung der Altersverteilung gemäß Destatis und der prävalenzgebundenen Altersstruktur gemäß DHR ¹ b: Für die Minimalanzahl an Patienten in der Zielpopulation werden die vom DHR berichteten Zahlen zu Hämophilie B herangezogen (Basisjahr 2014) c: Die maximale Anzahl an Patienten für die Indikation Hämophilie B wird kalkulatorisch abgeleitet. Die Anzahl der durch die Zentren nicht gemeldeten Patienten wird gemäß der durchschnittlichen Erfahrungswerte des DHR (2008–2011) aufgeschlagen. Im Durchschnitt wurden 89 % gemeldet.						

Die in Tabelle 3-15 angegebene Spanne der Zielpopulation liegt zwischen 710 und 801 Patienten. Die untere Grenze von 710 Patienten ergibt sich aus den veröffentlichten Daten des DHR. Dabei bilden die Daten aus dem Jahr 2014 die Kalkulationsgrundlage. Da trotz guter Qualität nicht von einer 100 %igen Meldung aller relevanten Patienten auszugehen ist, wird dieser Wert als untere Grenze einer realistischen Spanne angesehen. Die Obergrenze wurde kalkulatorisch abgeleitet. Angaben zufolge, meldeten in den Jahren 2008 bis 2011 im Durchschnitt 89 % der Einrichtungen an das DHR. Die Anzahl der durch die Zentren nicht gemeldeten Patienten wird gemäß der Erfahrungswerte des DHR (2008–2011) aufgeschlagen.

Da Nonacog beta pegol (Refixia[®]) für Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B eine Zulassung erhalten hat, werden Kinder unter 12 Jahren bei der Kalkulation nicht berücksichtigt. Daraus ergibt sich eine Zielpopulation von 582–658 Patienten.

Der Anteil der GKV-Versicherten betrug im Jahr 2014 86,6 %; dies entspricht 70,29 Millionen GKV-Versicherten (BMG 2016) bei 81,20 Millionen Einwohnern (Destatis 2015).² Unter dieser Berechnungsgrundlage ist mit ca. 504–570 Patienten zu rechnen. Damit ergibt sich für Nonacog beta pegol (Refixia[®]) eine Zielpopulation von 504–570 Patienten.

¹ Die Verteilung der Hämophilie-Population entspricht nicht der in der Gesamtbevölkerung.

² Entsprechend den Vorgaben soll für den Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung das folgende Dokument herangezogen werden:

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16: 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
Nonacog beta pegol (Refixia®)	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
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Entsprechend der in Abschnitt 3.2.3 gemachten Angaben zur Inzidenz der Hämophilie B ist in Deutschland mit sieben bis zwölf Neuerkrankungen pro Jahr zu rechnen (HOG 2008). Bei der Herleitung der Prävalenz wurde sich auf die Daten des DHR gestützt. Außerdem erfolgte der Bezug auf das Vorgehen des G-BA bei bereits abgeschlossenen Nutzenbewertungen zu Hämophilie B.

http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/161230_KM1_Januar_bis_Dezember_2016.pdf

Im vorliegenden Dossier wurde die Fassung mit Stand Dezember 2016 zugrunde gelegt. Darin sind die GKV-Versicherten für das Ende des Jahres 2016 mit 71.950.758 angegeben. Dieser Wert wurde auf die deutsche Bevölkerung von Ende 2015 bezogen (82.175.700).

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.

Die in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 dargestellten Informationen sind den Quellen und der Literatur entnommen, die Novo Nordisk vorlagen. Dabei handelt es sich um aktuelle Leitlinien, sowie Fachinformationen und wissenschaftliche Publikationen.

Zur Identifikation relevanter Quellen der Hämophilie B wurde eine orientierende Literaturrecherche in Form einer Handsuche im Internet durchgeführt. Die Suche erfolgte anhand relevanter Suchbegriffe zur Epidemiologie, Inzidenz und Prävalenz von Hämophilie B. Diese Daten stützen sich schwerpunktmäßig auf Angaben des DHR und der WFH. Darüber hinaus wurden Daten des Morbi-RSA herangezogen, um aktuelle Patientenzahlen in Deutschland zu erfassen. Alle weiteren Daten bezüglich der Bevölkerung wurden den offiziellen Angaben des Statistischen Bundesamtes und der Gesundheitsberichterstattung des Bundes entnommen.

Zur Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs erfolgte am 01.03.2017 und 20.08.2017 eine orientierende Suche nach nationalen und internationalen Leitlinien, die Informationen zur Indikation liefern. Hierbei wurden folgende Leitlinien identifiziert:

- Australien Haemophilia Centre Directors' Organisation, 2016: Guidelines for the management of haemophilia in Australia <https://www.blood.gov.au/system/files/HaemophiliaGuidelines-interactive-updated-260317v2.pdf>
- British Society for Haematology, 2012: Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition) <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.12091/full>
- Bundesärztekammer (BÄK), 2014: Querschnittsleitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf
- Hämophiliegesellschaft (ÖHG), Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ), Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie (OeGHO), 2015; Hämophiliebehandlung in Österreich http://bluter.at/joomla/new_site/images/download/haemophilie_leitlinien.pdf
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2015: Therapie von Hämophilie Patienten https://www.iqwig.de/download/A13-07_Rapid-Report_Therapie-von-Haemophilie-Patienten.pdf
- Schweizerische Hämophilie-Gesellschaft, 2006: Richtlinien für die Behandlung einer hämophilen Blutung https://www.shg.ch/xp_shop_products/shg_mb_richtlinien_d.pdf
- United Kingdom haemophilia Doctors' (UKHCDO), approved by the british committee for standards in haematology, 2008: Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2516.2008.01695.x/pdf>
- World Federation of Hemophilia (WFH), 2012: Guidelines for the management of hemophilia <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1472.pdf>

Suchbegriffe waren: "Hämophilie", "Hämophilie B", „Faktor IX“, „Faktor 9“, „rekombinat“, „hemophilia“, „hemophilia B“, „haemophilia“, „haemophilia B“, „christmas disease“, „factor IX“, „factor 9“, „recombinant factor IX“, „plasma thromboplastin component deficient“.

Zur Beantwortung spezifischer Fragestellungen erfolgten Handrecherchen über den Zeitraum vom 15.03.08.2017 bis 01.07.2017 über Suchmaschinen im Internet mit relevanten Schlagwörtern, z. B. „Klassifikation“, „(Histo)Pathologie“, „Hämophilie/Hämophile B“ und oder „Faktor IX“. Außerdem wurden die Referenzlisten bereits identifizierter relevanter Artikel gesichtet, um weitere relevante Publikationen zu lokalisieren. Die identifizierten Publikationen wurden auf ihre Verwendbarkeit überprüft; bei Eignung wurde der Volltext gelesen. Eingeschlossen wurden alle Artikel, die neben den o.g. Quellen einen zusätzlichen relevanten Informationsgewinn zu den folgenden Themen erbrachten:

- Beschreibung der Erkrankung
- Behandlungsoptionen der Hämophilie B
- Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.

Zur Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland und der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurden am 15.03.2017, 30.04.2017 und am 10.09.2017 Daten folgender Internetseiten heruntergeladen bzw. recherchiert:

- Deutsches Hämophilieregister (DHR) (<http://www.pei.de/DE>)
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund) (<http://www.gbe-bund.de/>)
- Orphanet (<http://www.orpha.net>)
- Statistisches Bundesamt (<https://www.destatis.de/>)

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. Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada (AHCDC) 2010. *A Guide to the Management of Patients with Inhibitors to Factor VIII and Factor IX*. Verfügbar unter: <https://www.ahcdc.ca/storage/files/inhibitorguide2010.pdf>, abgerufen am: 19.01.2017.
2. Barnes C., Wong P., Egan B. et al. 2004. *Reduced Bone Density Among Children With Severe Hemophilia*. *Pediatrics* 114 (2), S. e177-81.
3. Baxalta - Shire 2016a. *Fachinformation IMMUNINE 600 I.E. / 1200 I.E.: Stand Juli 2016*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/pdf/014314>, abgerufen am: 21.03.2017.
4. Baxalta - Shire 2016b. *Fachinformation RIXUBIS: Stand März 2016*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014881>, abgerufen am: 21.02.2017.
5. Bernardi F., Dolce A., Pinotti M. et al. 2009. *Major differences in bleeding symptoms between factor VII deficiency and hemophilia B*. *Journal of thrombosis and haemostasis* 7 (5), S. 774–779.
6. Berntorp E., Fischer K. und Miners A. 2012. *Models of prophylaxis*. *Haemophilia* 18 (4), S. 136–140.
7. Berntorp E., Shapiro A., Astermark J. et al. 2006. *Inhibitor treatment in haemophilias A and B: summary statement for the 2006 international consensus conference*. *Haemophilia* 12 (Suppl 6), S. 1–7.
8. Biotest 2017. *Fachinformation Haemonine® 500/1000: Stand Februar 2017*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014881>, abgerufen am: 21.02.2017.
9. Blanchette V. S., Key N. S., Ljung L. R. et al. 2014. *Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH*. *Journal of thrombosis and haemostasis* 12 (11), S. 1935–1939.
10. Bolton-Maggs P. und Pasi J. 2003. *Haemophilias A and B*. *Lancet* 361 (9371), S. 1801–1809.
11. Bowen D. J. 2002. *Haemophilia A and haemophilia B: molecular insights: Review (corrected version)*. *Mol Pathol* 55 (2), S. 127–144.
12. Bundesärztekammer (BÄK) 2014. *Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten - 4. aktualisierte und überarbeitete Auflage, 2014: Herausgegeben vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats*. Verfügbar unter: http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf, abgerufen am: 10.08.2017.

13. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV) o.J. *Verordnung über das Verfahren zum Risikostrukturausgleich in der gesetzlichen Krankenversicherung (Risikostruktur-Ausgleichsverordnung - RSAV) § 31 Auswahl und Anpassung des Klassifikationsmodells*. Verfügbar unter: http://www.gesetze-im-internet.de/rsav/__31.html, abgerufen am: 19.01.2017.
14. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2016. *Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln: Stand Juni 2016*. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2016.pdf, abgerufen am: 06.07.2017.
15. Carcao M. 2014. *Changing paradigm of prophylaxis with longer acting factor concentrates*. Haemophilia 20 (Suppl 4), S. 99–105.
16. Chitlur M., Warrier I., Rajpurkar M. et al. 2009. *Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997–2006)*. Haemophilia 15 (5), S. 1027–1031.
17. Collins P. W., Young G., Knobe K. et al. 2014. *Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial*. Blood 124 (26), S. 3880–3886.
18. Colvin B. T., Astermark J., Fischer K. et al. 2008. *European principles of haemophilia care*. Haemophilia 14, S. 361–374.
19. Coppola A., Di Capua M., Di Minno M. et al. 2010. *Treatment of hemophilia: a review of current advances and ongoing issues*. Journal of Blood Medicine 1, S. 183–195.
20. CSL Behring 2016a. *Fachinformation Berinin® P 600/1200: Stand April 2016*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014881>, abgerufen am: 21.02.2017.
21. CSL Behring 2015. *Fachinformation Mononine® 500/1000: Stand September 2015*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014881>, abgerufen am: 21.02.2017.
22. CSL Behring 2016. *Fachinformation IDELVION 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Stand März 2016*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/021086>, abgerufen am: 23.08.2017.
23. Eckhardt C. L., Loomans J. I., van Velzen, A. S. et al. 2015. *Inhibitor development and mortality in non-severe hemophilia A*. Journal of thrombosis and haemostasis 13 (7), S. 1217–1225.
24. Elander J., Robinson G., Mitchell K. et al. 2009. *An assessment of the relative influence of pain coping, negative thoughts about pain, and pain acceptance on health-related quality of life among people with hemophilia*. Pain 145 (1-2), S. 169–175.
25. Endler G., Slavka G., Perkmann T. et al. 2010. *The importance of preanalytics for the coagulation laboratory [Die Bedeutung der Präanalytik für das Gerinnungslabor]*. Hämostaseologie 30 (2), S. 63-70; quiz 71-2.
26. European Medicines Agency (EMA) 2015. *Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products*:

EMA/CHMP/BPWP/144552/2009 Rev. 1, Corr. 1 (Agreed by Paediatric Committee (PDCO) in November 2015). Verfügbar unter:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500187413.pdf, abgerufen am: 18.01.2017.

27. Fischer K., Lassila R., Peyvandi F. et al. 2015. *Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project*. Thrombosis and haemostasis 113 (5), S. 968–975.
28. Fischer K., van der Bom J. G., Mauser-Bunschoten E. P. et al. 2005. *Effects of haemophilic arthropathy on health-related quality of life and socio-economic parameters*. Haemophilia 11 (1), S. 43–48.
29. Forsyth A., Gregory M. und Iorio A. 2012. *Demographic Characteristics of People with Haemophilia in the HERO Study: Poster presented at the World Federation of Hemophilia Congress, Paris, July 8-12, 2012*. Verfügbar unter: <http://www.herostudy.org/content/dam/hero-study/pdf/1%20WFH%20PWH%20Demographics%20Poster%20UPDATE.pdf>, abgerufen am: 12.04.2017.
30. Franchini M., Frattini F., Crestani S. et al. 2013. *Treatment of hemophilia B: focus on recombinant factor IX*. Biologics: Targets and Therapy 7, S. 33–38.
31. Franchini M. und Mannucci P. M. 2012. *Past, present and future of hemophilia: a narrative review*. Orphanet journal of rare diseases 7 (24), S. 24–31.
32. Furlan R., Krishnan S. und Vietri J. 2015. *Patient and parent preferences for characteristics of prophylactic treatment in hemophilia*. Patient Preference and Adherence 9, S. 1687–1694.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016a. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Eftrenonacog alfa*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2804/2016-12-15_AM-RL-XII_Eftrenonacog-alfa_D-233_BAnz.pdf, abgerufen am: 27.03.2017.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016b. *Tragende Gründe zum 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 - Eftrenonacog alfa*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4108/2016-12-15_AM-RL-XII_Eftrenonacog-alfa_D-233_TrG.pdf, abgerufen am: 21.01.2017.
35. Gerety R. J. und Aronson D. L. 1982. *Plasma derivatives and viral hepatitis*. Transfusion 22 (5), S. 347–351.
36. Gerstner G., Damiano M. L., Tom A. et al. 2009. *Prevalence and risk factors associated with decreased bone mineral density in patients with haemophilia*. Haemophilia 15 (2), S. 559–565.

37. Giannelli F., Choo K. H., Rees D. J. et al. 1983. *Gene deletions in patients with haemophilia B and anti-factor IX antibodies*. Nature 303 (5913), S. 181–182.
38. Haschberger B., Hesse J., Heiden M. et al. 2008. *Aufbau des Deutschen Hämophileregisters*. Schattauer GmbH 4a (Suppl 1), S. 12–16.
39. Haschberger B., Hesse J., Heiden M. et al. 2010. *Dokumentation in der Hämophilietherapie mit Unterstützung des Deutschen Hämophileregisters*. Hämostaseologie 30 (Suppl 1), S. S62-4.
40. Hemophilia of Georgia (HOG) und World Federation of Hemophilia (WFH) 2008. *Protocols for the Treatment of Hemophilia and von Willebrand Disease. Third Edition TREATMENT OF HEMOPHILIA No. 14*. Verfügbar unter: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1137.pdf>, abgerufen am: 18.01.2017.
41. Hesse J., Haschberger B., Heiden M. et al. 2013. *Neue Daten aus dem Deutschen Hämophileregister*. Hämostaseologie 33 (Suppl 1), S. S15-21.
42. High K. A. 1995. *Factor IX: Molecular structure, epitopes, and mutations associated with inhibitor formation*, in: Aledort L. M. et al. (Hrsg.), *Inhibitors to Coagulation Factors. Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer, Boston, MA, S. 79–86.
43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015. *Therapie von Hämophilie-Patienten: IQWiG-Berichte - Nr. 305. A13-07 - Rapid Report*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A13-07_Rapid-Report_Therapie-von-Haemophilie-Patienten.pdf, abgerufen am: 19.01.2017.
44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2016. *Eftrenonacog alfa - Bewertung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V: IQWiG-Berichte – Nr. 422. Dossierbewertung: G16-06 - 1.0*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1541/2016-06-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG-Eftrenonacog-alfa_D-233.pdf, abgerufen am: 27.03.2017.
45. Kemkes-Matthes B., Oehler G., Kujath P. et al. 2001. *Blutgerinnung und Thrombose: Kapitel 3. Blutneigungen – Hämorrhagische Diathesen*, 3. Aufl. Thieme-Verlag, Stuttgart.
46. Lapeere F. P., Miossec P. und Valentino L. A. 2008. *Physiopathology of haemophilic arthropathy*. Haemophilia 14 (Suppl. 4), S. 3–9.
47. Lee C. A., Chi C., Pavord S. R. et al. 2006. *The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders – review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization*. Haemophilia 12 (4), S. 301–336.
48. Li T., Miller C. H., Driggers J. et al. 2014. *Mutation analysis of a cohort of US patients with hemophilia B*. American journal of hematology 89 (4), S. 375–379.
49. Li-McLeod J., Xiong Y., Ito D. et al. 2013. *The incidence and impact of intracranial hemorrhages within a hemophilia and non-hemophilia population: XXIV ISTH Congress Abstract*. Verfügbar unter: <https://www.eventure->

online.com/eventure/publicAbstractView.do?id=218025&congressId=6839, abgerufen am: 01.02.2017.

50. Ling C., Costello J. und Novo Nordisk A/S 2016. *Nonacog beta pegol in the treatment of haemophilia B: Global reimbursement dossier: Version 2.0*, 2. Aufl. Verfügbar unter: Data on File, abgerufen am: 31.01.2017.
51. Luck J. V., Jr., Silva M., Rodriguez-Merchan E. C. et al. 2004. *Hemophilic Arthropathy*. The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons 12 (4), S. 234–245.
52. Manco-Johnson M. J., Abshire T. C., Shapiro A. D. et al. 2007. *Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia*. The New England journal of medicine 357 (6), S. 535–544.
53. Manco-Johnson M. J., Riske B. und Kasper C. K. 2003. *Advances in care of children with hemophilia*. Seminars in thrombosis and hemostasis 29 (6), S. 585–594.
54. Mangiafico L., Perja M., Fusco F. et al. 2012. *Safety and effectiveness of raltegravir in patients with haemophilia and anti-HIV multidrug resistance*. Haemophilia 18 (1), S. 108–111.
55. Mannucci P. M. 2003. *Hemophilia: treatment options in the twenty-first century*. Journal of thrombosis and haemostasis 1 (7), S. 1349–1355.
56. Mannucci P. M. und Franchini M. 2014. *Emerging drugs for hemophilia B*. Expert opinion on emerging drugs 19 (3), S. 407–414.
57. Mannucci P. M. und Tuddenham E. G. 2001. *The hemophilias – from royal genes to gene therapy*. The New England journal of medicine 344 (23), S. 1773–1779.
58. Morfini M., Haya S., Tagariello G. et al. 2007. *European study on orthopaedic status of haemophilia patients with inhibitors*. Haemophilia 13 (5), S. 606–612.
59. National Hemophilia Foundation (NHF) 2014. *Hemophilia B*. Verfügbar unter: <https://www.hemophilia.org/Bleeding-Disorders/Types-of-Bleeding-Disorders/Hemophilia-B>, abgerufen am: 01.02.2017.
60. Negrier C., Knobe K., Tiede A. et al. 2011. *Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia B*. Blood 118 (10), S. 2695–2701.
61. Negrier C., Shapiro A., Berntorp E. et al. 2008. *Surgical evaluation of a recombinant factor VIII prepared using a plasma/albumin-free method: efficacy and safety of Advate in previously treated patients*. Thrombosis and haemostasis 100 (2), S. 217–223.
62. Norja P., Lassila R. und Makris M. 2012. *Parvovirus transmission by blood products - a cause for concern?* Br J Haematol 159 (4), S. 385–393.
63. Novo Nordisk 2017. *Fachinformation Refixia® (Nonacog beta pegol): Stand 06.2017*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021778>, abgerufen am: 25.10.2017.
64. Novo Nordisk Österreich 2013. *Angeborene Hämophilie*. Data on file.

65. Octapharma 2016. *Fachinformation OCTANINE® 500/1000: Stand Februar 2016*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014881>, abgerufen am: 21.02.2017.
66. Oldenburg J. und Barthels M. 2008. *Angeborene Koagulopathien am Beispiel der Hämophilie A und B, Hemmkörperhämophilie*. Verfügbar unter: <https://haemo.schattauer.de/de/inhalt/archiv/issue/334/manuscript/10756/show.html>, abgerufen am: 20.01.2017.
67. Oldenburg J. und Brackmann H.-H. 1999. *Diagnostik, Klinik und Therapie der Hämophilie A und B*, in: Müller-Berghaus G. und Pötzsch B. (Hrsg.), *Hämostaseologie. Molekulare und zelluläre Mechanismen, Pathophysiologie und Klinik*. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 185–197.
68. Oldenburg J. und Pavlova A. 2006. *Genetic risk factors for inhibitors to factors VIII and IX*. Haemophilia 12 Suppl 6, S. 15–22.
69. Olivieri M., Bindlingmaier C. und Kurnik K. 2014. *Kapitel 52: Plasmatische Hämostasesstörungen*, in: Reinhardt D. et al. (Hrsg.), *Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter*, 9. Aufl. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, S. 483–490.
70. Olivieri M., Kurnik K., Pfluger T. et al. 2012. *Identification and long-term observation of early joint damage by magnetic resonance imaging in clinically asymptomatic joints in patients with haemophilia A or B despite prophylaxis*. Haemophilia 18 (3), S. 369–374.
71. Orphanet Berichtsreihe 2016. *Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten: Seltene Krankheiten Datenerhebung*. Verfügbar unter: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen_seltener_Krankheiten_Alphabetische_Liste.pdf, abgerufen am: 18.01.2017.
72. Pabinger I., Heisteringer M., Muntean W. et al. 2015. *Hämophiliebehandlung in Österreich*. Wiener klinische Wochenschrift 2015 (127), S. 115–130.
73. Paul Ehrlich Institut (PEI) 2012. *Protokoll der 11. Sitzung des DHR-Ausschusses vom 31.10.2012*. Verfügbar unter: http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/dhr-deutsches-haemophilierregister/deutsches-haemophilierregister-dhr-protokoll-ausschusssitzung-121031.pdf?__blob=publicationFile&v=2, abgerufen am: 19.01.2017.
74. Paul Ehrlich Institut (PEI) und Haschberger B. 2017. *Angaben zu Patienten mit angeborenen Hämostasesstörungen der Jahre 2008 bis 2016: 170523_für HP 2008 bis 2016 für HP*. Verfügbar unter: <http://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/dhr-deutsches-haemophilierregister/downloads/dhr-downloads-node.html#doc3251312bodyText5>, abgerufen am: 26.09.2017.
75. Pergantou H., Matsinos G., Papadopoulos A. et al. 2006. *Comparative study of validity of clinical, X-ray and magnetic resonance imaging scores in evaluation and management of haemophilic arthropathy in children*. Haemophilia 12 (3), S. 241–247.
76. Pfizer 2017. *Fachinformation BeneFIX® 250/500/1000/1500/2000/3000 I.E.: Stand Juni 2017*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/004652>, abgerufen am: 23.08.2017.

77. Plug I., van der Bom J. G., Peters M. et al. 2006. *Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992-2001: a prospective cohort study*. Journal of thrombosis and haemostasis 4 (3), S. 510–516.
78. Rizza C. R., Rhymes I. L., Austen D. E. et al. 1975. *Detection of carriers of haemophilia: a 'blind' study*. Br J Haematol 30 (4), S. 447–456.
79. Roosendaal G., van den Berg M., Lafeber F. P. et al. 1999. *Pathologie der Synovitis und hämophilen Arthropathie*. Der Orthopäde 28 (4), S. 323–328.
80. Seifried E., Müller M., Miesbach W. et al. 2011. *Angeborene plasmatische Blutgerinnungsstörungen einschließlich von-Willebrand-Syndrom: Kapitel 25*, in: Kiefel V. und Müller-Eckhardt C. (Hrsg.), *Transfusionsmedizin und Immunhämatologie. Grundlagen – Therapie – Methodik*, 4. Aufl. Springer-Verlag, S. 343–359.
81. Singleton T. C. und Keane M. 2012. *Diagnostic and Therapeutic Challenges of Intracranial Hemorrhage in Neonates With Congenital Hemophilia: A Case Report and Review*. The Ochsner Journal 12 (3), S. 249–253.
82. Srivastava A., Brewer A. K., Mauser-Bunschoten E. P. et al. 2013. *Guidelines for the management of hemophilia*. Haemophilia 19 (1), S. e1-47.
83. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2015. *Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung*. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 20.01.2017.
84. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2017. *Lebendgeborene: Bundesländer, Jahre, Geschlecht*. Verfügbar unter: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=DCE0D0C938EF8EC953500999758AB831.tomcat_GO_1_3?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1489504705240&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12612-0001&auswahltext=%23SGES-GESM%23Z-01.01.2015%2C01.01.2014%2C01.01.2013%2C01.01.2012%2C01.01.2011&werteabruf=Werteabruf, abgerufen am: 18.01.2017.
85. Stonebraker J. S., Bolton-Maggs P. H. B., Michael Soucie J. et al. 2012. *A study of variations in the reported haemophilia B prevalence around the world*. Haemophilia 18 (3), S. e91-4.
86. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (SOBI) 2016. *Fachinformation ALPROLIX: Stand September 2016*. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160512134493/anx_134493_de.pdf, abgerufen am: 21.03.2017.
87. Tallen G. und Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie 2014. *Hämophilie A und B*. Verfügbar unter: <http://www.kinderblutkrankheiten.de/sites/kinderkrebsinfo/kinderblutkrankheiten/content/e97222/e96985/e131139/e131350/HmophilieAB.pdf>, abgerufen am: 20.01.2017.

88. Thompson A. R., Bajaj S. P., Chen S. H. et al. 1990. *"Founder" effect in different families with haemophilia B mutation*. Lancet 335 (8686), S. 418.
89. Triemstra A. H., van der Ploeg H. M., Smit C. et al. 1998. *Well-being of haemophilia patients: a model for direct and indirect effects of medical parameters on the physical and psychosocial functioning*. Social science & medicine (1982) 47 (5), S. 581–593.
90. UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO), Darby S. C., Keeling D. M. et al. 2004. *The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality, 1977-99*. Journal of thrombosis and haemostasis 2 (7), S. 1047–1054.
91. Valentino L. A., Rusen L., Elezovic I. et al. 2014. *Multicentre, randomized, open-label study of on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in haemophilia B subjects*. Haemophilia 20 (3), S. 398–406.
92. van Vulpen L. F., Mastbergen S. C., Lafeber F. P. et al. 2017. *Differential effects of bleeds on the development of arthropathy - basic and applied issues*. Haemophilia 23 (4), S. 521–527.
93. Warrier I., Ewenstein B. M., Koerper M. A. et al. 1997. *Factor IX inhibitors and anaphylaxis in hemophilia B*. Journal of pediatric hematology/oncology 19 (1), S. 23–27.
94. World Federation of Hemophilia (WFH) 2012. *Guidelines for the Management of Hemophilia: 2nd edition*. Verfügbar unter: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1472.pdf>, abgerufen am: 23.03.2017.
95. World Federation of Hemophilia (WFH) 2015. *Annual Global Survey 2014*. Verfügbar unter: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1627.pdf>, abgerufen am: 20.01.2017.
96. World Federation of Hemophilia (WFH) 2016. *Annual Global Survey 2015*. Verfügbar unter: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1669.pdf>, abgerufen am: 09.02.2017.

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 3-36 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-14 bis Tabelle 3-36 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

Im Rahmen des G-BA Beratungsgesprächs vom 22. Juni 2017 wurden als zweckmäßige Vergleichstherapie für die therapeutische und prophylaktische Behandlung von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B rekombinante und aus humanem Plasma gewonnene Faktor IX-Präparate benannt (G-BA 2017b). Im Folgenden werden alle vom G-BA benannten ZVTs zur Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogen. Sowohl alle Angaben zur ZVT, als auch zu dem zu bewertenden Arzneimittel werden auf Grundlage des 5. Kapitel § 9 Absatz 7 der VerfO des G-BA aus der Perspektive der gesetzliche Krankenversicherung gemacht (G-BA 2017a).

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) unterscheidet zudem niedrigfrequente und hochfrequente Präparate (IQWiG 2015).

Im vorliegenden Dossier werden rekombinante Präparate mit verlängerter Halbwertszeit gesondert betrachtet, da diese als bedeutsame neue Therapieoptionen für eine Prophylaxebehandlung bei Hämophilie B zur Verfügung stehen. Sie kommen daher Nonacog beta pegol (Refixia®) sowohl in der Anwendung als auch in Hinblick auf die Kosten am nächsten. Wie auch Nonacog beta pegol (Refixia®) werden Idelvion® und Alprolix® zur Prophylaxe und Bedarfsbehandlung bei Hämophilie B eingesetzt, und sind besonders dann indiziert, wenn eine Kontraindikation gegen hochfrequente Produkte vorliegt. Aus diesem Grund stimmt das Anwendungsgebiet (AWG) von Nonacog beta pegol (Refixia®) und niedrigfrequenten rekombinanten Konzentraten grundsätzlich überein, weshalb sie im Folgenden besonders berücksichtigt werden sollten.

Tabelle 3-17: In Deutschland verfügbare Präparate zur Behandlung der Hämophilie B, die generell als zweckmäßige Vergleichstherapie für Nonacog beta pegol (Refixia®) in Frage kommen.

Rekombinante Blutgerinnungsfaktor IX-Konzentrate mit verlängerter Halbwertszeit	Rekombinante Blutgerinnungsfaktor IX-Konzentrate	Plasmatische Blutgerinnungsfaktor IX-Konzentrate
Alprolix® (Eftrenonacog alfa) (SOBI 2016b) Idelvion® (Albutrepenonacog alfa) (CSL Behring 2016b)	BeneFIX® (Nonacog alfa) (Pfizer 2017) Rixubis® (Nonacog gamma) (Baxalta - Shire 2016b)	Berinin® P (CSL Behring 2016a) Haemonine® (Biotest 2017) Immunine® (Baxalta - Shire 2016a) Mononine® (CSL Behring 2015) Octanine® (Octapharma 2016)

Der Vollständigkeit halber werden die folgenden plasmatischen Blutgerinnungsfaktor IX-Präparate zwar an dieser Stelle genannt, jedoch nicht weiter einbezogen. Für AlphaNine® (Grifols Deutschland GmbH) ist kein Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) gelistet (Lauer-Eintrag 15.08.2017). Multifaktor-Präparate wurden in der Vergangenheit nicht als ZVT eingestuft und werden deshalb im vorliegenden Dossier nicht weiter berücksichtigt (G-BA 2017b). Für die Darstellung der Kosten wird die prophylaktische Faktor IX-Gabe zugrunde gelegt. Ein Grund hierfür ist, dass dieser Therapieansatz durch die Leitlinien zur Behandlung der Hämophilie B empfohlen wird, da die Patienten regelhaft am meisten durch die Prophylaxe profitieren. Ein weiterer Grund ist, dass der Verbrauch bei der bedarfsorientierten Behandlung aufgrund der sehr individuellen Blutungsneigungen deutlich variabler und daher zu einer standardisierten Kostenermittlung weniger geeignet ist. Grundsätzlich muss aber angemerkt werden, dass die Annahme einer Prophylaxebehandlung für alle Patienten bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt zu einer Überschätzung führt, da bedarfsorientiert behandelte Patienten einen vergleichsweise geringeren Faktorverbrauch aufweisen und damit auch niedrigere Jahrestherapiekosten generieren. Unberücksichtigt bleiben hier die Kosten der Spätfolgen einer nicht-kontinuierlichen Abdeckung des Patienten mit dem Faktorpräparat, wie beispielsweise Schmerzbehandlung oder die Behandlung bzw. Operation von Zielgelenken.

Im weiteren Verlauf werden aufgrund der patientenindividuellen Dosisanweisungen alle Präparate, die zur ZVT gehören, dargestellt. Jedoch ist innerhalb der jeweiligen Alterstranchen lediglich das günstigste Präparat für die Bewertung der Kosten zu berücksichtigen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro**

Jahr, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe ^a	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^{b c}	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nonacog beta pegol (Refixia [®])	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (12 Jahre und älter)	Prophylaxe, kontinuierlich einmal wöchentlich	52	1
		Bedarfsbehandlung	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich

Rekombinante Blutgerinnungsfaktor IX-Konzentrate mit verlängerter Halbwertszeit				
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (alle Altersstufen)	Prophylaxe, kontinuierlich einmal wöchentlich oder einmal alle 10 bis 14 Tage	26 – 52	1
		Bedarfsbehandlung	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Eftrenonacog alfa (Alprolix®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (alle Altersstufen)	Prophylaxe, kontinuierlich einmal wöchentlich oder einmal alle 10 Tage	37 – 52	1
		Bedarfsbehandlung	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Rekombinante Blutgerinnungsfaktor IX-Konzentrate				
Nonacog alpha (BeneFIX®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (alle Altersstufen)	Prophylaxe, kontinuierlich alle 3 bis 7 Tage	52 – 122	1
		Bedarfsbehandlung	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Nonacog gamma (Rixubis®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (alle Altersstufen)	Prophylaxe, kontinuierlich alle 3 bis 4 Tage	91 – 122	1
		Bedarfsbehandlung	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Plasmatische Blutgerinnungsfaktor IX-Konzentrate				
Berinin® P	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (alle Altersstufen)	Prophylaxe, kontinuierlich alle 3 bis 4 Tage	91 – 122	1
		Bedarfsbehandlung	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Haemonine®	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten ≥6 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich alle 3 bis 4 Tage	91 – 122	1
		Bedarfsbehandlung	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Immunine®	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, (Patienten ≥ 6 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich alle 3 bis 4 Tage	91 – 122	1
		Bedarfsbehandlung	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich

Mononine®	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (alle Altersstufen)	Prophylaxe, kontinuierlich alle 3 bis 4 Tage	91 – 122	1
		Bedarfsbehandlung	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
Octanine® F	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (alle Altersstufen)	Prophylaxe, kontinuierlich alle 3 bis 4 Tage	91 – 122	1
		Bedarfsbehandlung	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich

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.

a: Altersempfehlungen innerhalb der Population bzw. Patientengruppe wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Enthielt die Fachinformation keine Angaben zu möglichen Alterstranchen, wurde davon ausgegangen, dass alle Altersstufen mit dem angegebenen Therapieintervall behandelt werden können.

b: Die dargestellten Blutgerinnungsfaktor IX-Präparate werden sowohl zur Behandlung als auch zur Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie B eingesetzt. In einzelnen Fällen, insbesondere bei jungen Patienten, können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein. Die Therapieintervalle bei der Bedarfsbehandlung sind individuell unterschiedlich und hängen von der Therapiesituation ab.

c: Die Anzahl der Behandlungen pro Patient wird grundsätzlich auf ein Kalenderjahr gerechnet. Alle Angaben werden kaufmännisch gerundet dargestellt.

I.E.: Internationale Einheit

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In der Behandlung der Hämophilie B wird zwischen dem prophylaktischen Therapieregime und der Bedarfsbehandlung (On-demand-Therapie) unterschieden.

Prophylaxe

Die Prophylaxe von Blutungen wird kontinuierlich gemäß der Fachinformation der einzelnen Faktor IX-Präparate gegeben.

Nonacog beta pegol (Refixia®):

- Patienten ab einem Alter von 12 Jahren und älter erhalten 40 I.E. je kg Körpergewicht einmal wöchentlich

Die empfohlenen Dosierungen für rekombinante Faktor IX-Konzentrate mit verlängerter Halbwertszeit sind gemäß aktuell gültigen Fachinformationen die folgenden:

Albutrepenonacog alfa (Idelvion®):

- Patienten erhalten die übliche Dosis 35 bis 50 I.E./kg einmal wöchentlich

- Erwachsene, die auf ein einmal wöchentliches Therapieschema gut eingestellt sind, können mit bis zu 75 I.E./kg in einem Intervall von 10 oder 14 Tagen behandelt werden

Eftrenonacog alfa (Alprolix®)

- Patienten (ab 12 Jahre) erhalten 50 I.E./kg einmal wöchentlich, oder 100 I.E./kg einmal alle 10 Tage.
- Das Dosierungsintervall wird an das Ansprechen des Patienten angepasst. Die höchste zur Prophylaxe empfohlene Dosis ist 100 I.E./kg.

Zu berücksichtigen sind auch die in Tabelle 3-18 dargestellten Spannen für die Anzahl der Behandlungen und die Behandlungsdauer. Diese Angaben wurden den gültigen Fachinformationen der Präparate entnommen.

Bedarfsbehandlung

Eine Bedarfsbehandlung erfolgt patientenindividuell und in Abhängigkeit von dem Anlass der auftretenden Blutungen. Neben der Faktor IX-Plasmaaktivität des Patienten bzw. dem Schweregrad der Erkrankung bestimmen zusätzliche Faktoren die Dauer, Höhe und Häufigkeit der Dosierung von Faktor IX:

- im Falle von Blutungen:
 - Ausmaß der Blutung
 - Lokalisation der Blutung
- bei chirurgischen Eingriffen bzw. deren Nachbehandlung:
 - Alter des Patienten
 - Art und Ausmaß des Eingriffs

Für die Bedarfsbehandlung werden die konkreten Dosierungsempfehlungen aus der Fachinformation dargestellt. Eine genaue Übersicht der empfohlenen Dosierungsschemata ist der Tabelle 3-19 zu entnehmen.

Tabelle 3-19: Dosierungsschema für die Bedarfsbehandlung der Hämophilie B mit Nonacog beta pegol (Refixia®)

Schweregrad der Blutung / Art des chirurgischen Eingriffs	Benötigter Faktor IX-Spiegel (I.E./kg)	Häufigkeit der Dosierung (Stunden) / Dauer der Behandlung (Tage)
Blutung		
Gelenkblutung im Frühstadium, Muskelblutungen oder Blutungen im Mund	40	Es wird eine Einmalanwendung empfohlen.
Ausgeprägte Gelenkblutung, Muskelblutung oder Hämatom	40	Es wird eine Einmalanwendung empfohlen.
Akute oder lebensbedrohliche Blutungen	80	Zusätzlich können 40 I.E./kg verabreicht werden.
Chirurgische Eingriffe		
Kleinere Eingriffe einschließlich Zahnextraktion	40	Zusätzliche Injektionen können bei Bedarf verabreicht werden.
Größere Eingriffe	80	Dosis vor dem chirurgischen Eingriff
	40	Zwei Anwendungen von 40 I.E./kg (in Abständen von 1–3 Tagen) innerhalb der ersten Woche nach dem chirurgischen Eingriff. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Refixia® kann die Häufigkeit der Verabreichung im post-chirurgischen Verlauf nach der ersten Woche auf einmal die Woche ausgeweitet werden bis die Blutung aufhört und die Heilung eingetreten ist.
Quelle: (Novo Nordisk 2017) I.E.: Internationale Einheit		

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 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 3-18). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^{b c}
Zu bewertendes Arzneimittel			
Nonacog beta pegol (Refixia®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (12 Jahre und älter)	Prophylaxe, kontinuierlich einmal wöchentlich	52
		Bedarfsbehandlung	Patientenindividuell unterschiedlich
Rekombinante Blutgerinnungsfaktor IX-Konzentrate mit verlängerter Halbwertszeit			
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (alle Altersstufen)	Prophylaxe, kontinuierlich einmal wöchentlich oder einmal alle 10 bis 14 Tage	26 - 52
		Bedarfsbehandlung	Patientenindividuell unterschiedlich
Eftrenonacog alfa (Alprolix®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (alle Altersstufen)	Prophylaxe, kontinuierlich einmal wöchentlich oder einmal alle 10 Tage	37 – 52
		Bedarfsbehandlung	Patientenindividuell unterschiedlich
Rekombinante Blutgerinnungsfaktor IX-Konzentrate			
Nonacog alpha (BeneFIX®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (alle Altersstufen)	Prophylaxe, kontinuierlich alle 3 bis 7 Tage	52 – 122
		Bedarfsbehandlung	Patientenindividuell unterschiedlich
Nonacog gamma (Rixubis®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (alle Altersstufen)	Prophylaxe, kontinuierlich alle 3 bis 4 Tage	91 – 122
		Bedarfsbehandlung	Patientenindividuell unterschiedlich

Plasmatische Blutgerinnungsfaktor IX-Konzentrate			
Berinin® P	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (alle Altersstufen)	Prophylaxe, kontinuierlich alle 3 bis 4 Tage	91 – 122
		Bedarfsbehandlung	Patientenindividuell unterschiedlich
Haemonine®	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten ≥6 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich alle 3 bis 4 Tage	91 – 122
		Bedarfsbehandlung	Patientenindividuell unterschiedlich
Immunine®	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten ≥6 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich alle 3 bis 4 Tage	91 – 122
		Bedarfsbehandlung	Patientenindividuell unterschiedlich
Mononine®	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (alle Altersstufen)	Prophylaxe, kontinuierlich alle 3 bis 4 Tage	91 – 122
		Bedarfsbehandlung	Patientenindividuell unterschiedlich
Octanine® F	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (alle Altersstufen)	Prophylaxe, kontinuierlich alle 3 bis 4 Tage	91 – 122
		Bedarfsbehandlung	Patientenindividuell unterschiedlich
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. a: Altersempfehlungen innerhalb der Population bzw. Patientengruppe wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Enthielt die Fachinformation keine Angaben zu möglichen Alterstranchen, wurde davon ausgegangen, dass alle Altersstufen mit dem angegebenen Therapieintervall behandelt werden können. b: Die dargestellten Blutgerinnungsfaktor IX-Präparate werden sowohl zur Behandlung als auch zur Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie B eingesetzt. In einzelnen Fällen, insbesondere bei jungen Patienten, können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein. Die Therapieintervalle bei der Bedarfsbehandlung sind individuell unterschiedlich und hängen von der Therapiesituation ab. c: Die Anzahl der Behandlungen pro Patient wird grundsätzlich auf ein Kalenderjahr gerechnet. Aus diesem Grund werden alle Angaben kaufmännisch gerundet. I.E.: Internationale Einheit			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nonacog beta pegol (Refixia®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Prophylaxe (≥ 18 Jahre)	52	3.500 I.E.	182.000 I.E.
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Prophylaxe (12 –< 18 Jahre)	52	2.500 I.E.	130.000 I.E.
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Bedarfsbehandlung (12 Jahre und älter)	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Rekombinante Blutgerinnungsfaktor IX-Konzentrate mit verlängerter Halbwertszeit				
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Prophylaxe (≥ 18 Jahre)	Behandlungsmodus einmal wöchentlich: 52 Behandlungsmodus alle 10 bis 14 Tage: 26 – 37	Behandlungsmodus einmal wöchentlich: 3.000 - 4.250 I.E. Behandlungsmodus alle 10 bis 14 Tage: 6.500	Behandlungsmodus einmal wöchentlich: 156.000 – 221.000 I.E. Behandlungsmodus alle 10 bis 14 Tage: 169.000 – 240.500 I.E.
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Prophylaxe (12 – < 18 Jahre)	Behandlungsmodus einmal wöchentlich: 52 Behandlungsmodus alle 10 bis 14 Tage: 26 – 37	Behandlungsmodus einmal wöchentlich: 2.250 - 3.250 I.E. Behandlungsmodus alle 10 bis 14 Tage: 4.750 I.E.	Behandlungsmodus einmal wöchentlich: 117.000 – 169.000 I.E. Behandlungsmodus alle 10 bis 14 Tage: 123.500 – 175.750 I.E.
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Bedarfsbehandlung (alle Altersstufen)	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Eftrenonacog alfa (Alprolix®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Prophylaxe (≥ 18 Jahre)	37 – 52	4.250 – 8.500 I.E.	221.000 – 314.500 I.E. ^d
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Prophylaxe (12 –< 18 Jahre)	37 – 52	3.250 – 6.250 I.E.	169.000 – 231.250 I.E. ^d
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Bedarfsbehandlung (alle Altersstufen)	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Rekombinante Blutgerinnungsfaktor IX-Konzentrate				
Nonacog alpha (BeneFIX®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Prophylaxe (≥ 18 Jahre)	91 – 122	1.250 – 6.750 I.E.	113.750 – 823.500 I.E.
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Prophylaxe (12 –< 18 Jahre)	91 – 122	3.000 – 5.000 I.E.	156.000 – 610.000 I.E.
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Bedarfsbehandlung (alle Altersstufen)	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Berinin P®	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Prophylaxe (≥ 18 Jahre)	91 – 122	1.800 – 3.600 I.E.	163.800 – 439.200 I.E.
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Prophylaxe (12 – < 18 Jahre)	91 – 122	1.800 – 3.000 IE	163.800 – 366.000 I.E.
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Bedarfsbehandlung (alle Altersstufen)	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Haemonine®	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Prophylaxe (≥ 18 Jahre)	91 – 122	2.000 – 3.500 I.E.	182.000 – 427.000 I.E.
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Prophylaxe (12 – < 18 Jahre)	91 – 122	1.500 – 2.500 I.E.	136.500 – 305.000 I.E.
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Bedarfsbehandlung (alle Altersstufen)	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Immunine®	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Prophylaxe (≥ 18 Jahre)	91 – 122	1.800 – 3.600 I.E.	163.800 – 439.200 I.E.
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Prophylaxe (12 – < 18 Jahre)	91 – 122	1.800 – 3.000 I.E.	163.800 – 366.000 I.E.
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Bedarfsbehandlung (alle Altersstufen)	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Mononine®	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Prophylaxe (≥ 18 Jahre)	91 – 122	2.000 – 3.500 I.E.	182.000 – 427.000 I.E.
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Prophylaxe (12 – < 18 Jahre)	91 – 122	1.500 – 2.500 I.E.	136.500 – 305.000 I.E.
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Bedarfsbehandlung (alle Altersstufen)	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Octanine®	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Prophylaxe (≥ 18 Jahre)	91 – 122	2.000 – 3.500 I.E.	182.000 – 427.000 I.E.
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Prophylaxe (12 –< 18 Jahre)	91 – 122	1.500 – 2.500 I.E.	136.500 – 305.000 I.E.
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Bedarfsbehandlung (alle Altersstufen)	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
a: Altersempfehlungen innerhalb der Population bzw. Patientengruppe wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Enthielt die Fachinformation keine Angaben zu möglichen Alterstranchen, wurde davon ausgegangen, dass alle Altersstufen mit dem angegebenen Therapieintervall behandelt werden können. b: Die dargestellten Blutgerinnungsfaktor IX-Präparate werden sowohl zur Behandlung als auch zur Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie B eingesetzt. In einzelnen Fällen, insbesondere bei jungen Patienten, können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein. Die Therapieintervalle bei der Bedarfsbehandlung sind individuell unterschiedlich und hängen von der Therapiesituation ab. c: Die Anzahl der Behandlungen pro Patient wird grundsätzlich auf ein Kalenderjahr gerechnet. Aus diesem Grund werden alle Angaben kaufmännisch gerundet. d: Grundsätzlich wird der Jahresdurchschnittsverbrauch als Spanne dargestellt. Diese wird auf Basis der geringsten Anzahl an Behandlungstagen pro Jahr kombiniert mit der geringsten zugelassenen Dosierung sowie der höchsten Anzahl der Behandlungstage pro Jahr und der maximalen Dosierung kalkuliert. Lediglich im Fall von Alprolix® wird von dieser Vorgehensweise abgewichen, da hier ein fixes Therapieschema gemäß Fachinformation als Kombination aus Behandlungsintervall und Dosierung vorgegeben wird (SOBI 2016b). I.E.: Internationale Einheit				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 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).

Der Verbrauch von Faktor IX-Präparaten im Rahmen einer prophylaktischen Behandlung richtet sich grundsätzlich nach dem patientenindividuellen Bedarf, welcher sich Tabelle 3-21 dargestellten Verbräuche im Prophylaxe-Regime leiten sich aus den in Abschnitt 3.3.1 dargestellten Empfehlungen aus den Fachinformationen entsprechend der angeführten Spannen zur Dosierung und Verabreichungshäufigkeit ab. Da die Dosierung von Faktor IX-Präparaten in Relation zum Körpergewicht erfolgt, wurde in Analogie zur Spruchpraxis des G-BA (siehe (IQWiG 2016a, 2016b) und (G-BA 2016a, 2016d)) indikationsübergreifend ein männlicher Standardpatient mit folgendem durchschnittlichen Körpergewicht für die Berechnung herangezogen:

- Erwachsene (≥ 18 Jahren) 84,3 kg
- Jugendliche (≥ 12 Jahre < 18 Jahre) 61,7 kg (GBE-Bund 2013).

Berücksichtigt werden lediglich Patienten ab 12 Jahre, da dies gemäß EMA der Zulassung von Nonacog beta pegol (Refixia[®]) entspricht (EMA 2017).

Im Rahmen der Bedarfsbehandlung sind Dosis und Häufigkeit der Verabreichung patientenindividuell einzustellen. Fallspezifische Empfehlungen sind in Tabelle 3-22 dargestellt. Eine detaillierte Kostenbetrachtung entfällt aufgrund der patientenindividuellen und situationsabhängigen Frequenz und Dosierung entsprechend IQWiG und G-BA (G-BA 2016c, 2016d).

Dosisangaben zu Faktor IX-Präparaten werden bezugnehmend auf den WHO-Standard (World Health Organization) in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben. Das Faktor IX-Aktivitätslevel kann ebenfalls in I.E., aber auch als Prozentsatz (entsprechend dem Humanplasma) ausgedrückt werden (WHO 2010).

Die chemische und physische Haltbarkeit von Refixia[®] nach Rekonstitution wurde bei einer Lagerung im Kühlschrank (2° C–8° C) für 24 h und bei einer Lagerung bei Zimmertemperatur ($\leq 30^\circ$ C) für 4 h nachgewiesen (Novo Nordisk 2017). In Tabelle 3-22 bis Tabelle 3-31 ist der Verbrauch pro Gabe dargestellt, der sich unter Berücksichtigung der verfügbaren Packungsgrößen ergibt, wobei die kostengünstigste Art der Berechnung zugrunde gelegt wird. Der Verbrauch pro Gabe bildet die Grundlage für die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in Tabelle 3-21.

Tabelle 3-22: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für Nonacog beta pegol (Refixia®)

Altersgruppe (durchschnittliches Gewicht eines männlichen Hämophilie B Patienten)	Dosierung/ Verbrauch laut Fachinfor- mationen (I.E./kg)	Exakter Verbrauch pro Gabe (I.E.)	Verfügbare Packungsgrößen (I.E.)			Verbrauch pro Gabe (I.E.)
			500	1.000	2.000	
Patienten ≥ 18 Jahre (Ø Gewicht: 84,3 kg)	40,00	3.372,00 I.E.	1	1	1	3.500 I.E.
Patienten 12 – < 18 Jahre (Ø Gewicht: 61,7 kg)	40,00	2.468,00 I.E.	1	0	1	2.500 I.E.
Quelle: (Novo Nordisk 2017) I.E.: Internationale Einheit						

Tabelle 3-23: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für Alprolix®

Altersgruppe (durchschnittliches Gewicht eines männlichen Hämophilie B Patienten)	Dosierung/ Verbrauch laut Fachinfor- mationen (I.E./kg)	Exakter Verbrauch pro Gabe (I.E.)	Verfügbare Packungsgrößen (I.E.)					Verbrauch pro Gabe (I.E.)
			250	500	1.000	2.000	3.000	
Patienten ≥ 18 Jahre (Ø Gewicht: 84,3 kg)	50,00	4.215,00 I.E.	1	0	1	0	1	4.250 I.E.
	100,00	8.430,00 I.E.	0	1	0	1	2	8.500 I.E.
Patienten 12 – < 18 Jahre (Ø Gewicht: 61,7 kg)	50,00	3.085,00 I.E.	1	0	0	0	1	3.250 I.E.
	100,00	6.170,00 I.E.	1	0	0	0	2	6.250 I.E.
Quelle: (SOBI 2016b) I.E.: Internationale Einheit								

Tabelle 3-24: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für Idelvion®

Altersgruppe (durchschnittliches Gewicht eines männlichen Hämophilie B Patienten)	Dosierung/ Verbrauch laut Fachinfor- mationen (I.E./kg)	Exakter Verbrauch pro Gabe (I.E.)	Verfügbare Packungsgrößen (I.E.)				Verbrauch pro Gabe (I.E.)
			250	500	1.000	2.000	
Patienten ≥ 18 Jahre (Ø Gewicht: 84,3 kg)	35	2.950,50 I.E.	0	0	1	1	3.000 I.E.
	50	4.215,00 I.E.	1	0	0	2	4.250 I.E.
	75	6.322,50 I.E.	0	1	0	3	6.500 I.E.
Patienten 12 – < 18 Jahre (Ø Gewicht: 61,7 kg)	35	2.1659,50 I.E.	1	0	0	1	2.250 I.E.
	50	3.085,00 I.E.	1	0	1	1	3.250 I.E.
	75	4.627,50 I.E.	1	1	0	2	4.750 I.E.
Quelle: (CSL Behring 2016b) I.E.: Internationale Einheit							

Tabelle 3-25: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für Benefix®

Altersgruppe (durchschnittliches Gewicht eines männlichen Hämophilie B Patienten)	Dosierung/ Verbrauch laut Fachinfor- mationen (I.E./kg)	Exakter Verbrauch pro Gabe (I.E.)	Verfügbare Packungsgrößen (I.E.)					Verbrauch pro Gabe (I.E.)
			250	500	1.000	2.000	3.000	
Patienten ≥ 18 Jahre (Ø Gewicht: 84,3 kg)	13	1.095,50 I.E.	1	0	1	0	0	1.250 I.E.
	40	3.372,00 I.E.	0	1	0	0	1	3.500 I.E.
	78	6.575,40 I.E.	1	1	0	0	2	6.750 I.E.
Patienten 12 – < 18 Jahre (Ø Gewicht: 61,7 kg)	44,6	2.751,82 I.E.	0	0	0	0	1	3.000 I.E.
	63,7	3.930,29 I.E.	0	0	1	0	1	4.000 I.E.
	82,8	5.108,76 I.E.	1	0	0	1	1	5.250 I.E.
Quelle: (Pfizer 2017) I.E.: Internationale Einheit								

Tabelle 3-26: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für Rixubis®

Altersgruppe (durchschnittliches Gewicht eines männlichen Hämophilie B Patienten)	Dosierung/ Verbrauch laut Fachinfor- mationen (I.E./kg)	Exakter Verbrauch pro Gabe (I.E.)	Verfügbare Packungsgrößen (I.E.)					Verbrauch pro Gabe (I.E.)
			250	500	1.000	2.000	3.000	
Patienten ≥ 18 Jahre (ø Gewicht: 84,3 kg)	40	3.372,00 I.E.	0	1	0	0	1	3.500 I.E.
	60	5.058,00 I.E.	1	0	0	1	1	5.250 I.E.
Patienten 12 – < 18 Jahre (ø Gewicht: 61,7 kg)	40	2.468,00 I.E.	0	1	0	1	0	2.500 I.E.
	60	3.702,00 I.E.	1	1	0	0	1	3.750 I.E.
Quelle: (Baxalta - Shire 2016b)								
I.E.: Internationale Einheit								

Tabelle 3-27: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für Berinin® P

Altersgruppe (durchschnittliches Gewicht eines männlichen Hämophilie B Patienten)	Dosierung/ Verbrauch laut Fachinfor- mationen (I.E./kg)	Exakter Verbrauch pro Gabe (I.E.)	Verfügbare Packungsgrößen (I.E.)		Verbrauch pro Gabe (I.E.)
			600	1.200	
Patienten ≥ 18 Jahre (ø Gewicht: 84,3 kg)	20	1.686,00 I.E.	1	1	1.800 I.E.
	40	3.372,00 I.E.	0	3	3.600 I.E.
Patienten 12 – < 18 Jahre (ø Gewicht: 61,7 kg)	20	1.234,00 I.E.	1	1	1.800 I.E.
	40	2.468,00 I.E.	1	2	3.000 I.E.
Quelle: (CSL Behring 2016a)					
I.E.: Internationale Einheit					

Tabelle 3-28: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für Haemonine®

Altersgruppe (durchschnittliches Gewicht eines männlichen Hämophilie B Patienten)	Dosierung/ Verbrauch laut Fachinfor- mationen (I.E./kg)	Exakter Verbrauch pro Gabe (I.E.)	Verfügbare Packungsgrößen (I.E.)		Verbrauch pro Gabe (I.E.)
			500	1.000	
Patienten ≥ 18 Jahre (ø Gewicht: 84,3 kg)	20	1.686,00 I.E.	0	2	2.000 I.E.
	40	3.372,00 I.E.	1	3	3.500 I.E.
Patienten 12 – < 18 Jahre (ø Gewicht: 61,7 kg)	20	1.234,00 I.E.	1	1	1.500 I.E.
	40	2.468,00 I.E.	1	2	2.500 I.E.
Quelle: (Biotest 2017)					
I.E.: Internationale Einheit					

Tabelle 3-29: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für Immunine®

Altersgruppe (durchschnittliches Gewicht eines männlichen Hämophilie B Patienten)	Dosierung/ Verbrauch laut Fachinfor- mationen (I.E./kg)	Exakter Verbrauch pro Gabe (I.E.)	Verfügbare Packungsgrößen (I.E.)		Verbrauch pro Gabe (I.E.)
			600	1.200	
Patienten ≥ 18 Jahre (ø Gewicht: 84,3 kg)	20	1.686,00 I.E.	1	1	1.800 I.E.
	40	3.372,00 I.E.	0	3	3.600 I.E.
Patienten 12 – < 18 Jahre (ø Gewicht: 61,7 kg)	20	1.234,00 I.E.	1	1	1.800 I.E.
	40	2.468,00 I.E.	1	2	3.000 I.E.
Quelle: (Baxalta - Shire 2016a; Biotest 2017)					
I.E.: Internationale Einheit					

Tabelle 3-30: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für Mononine®

Altersgruppe (durchschnittliches Gewicht eines männlichen Hämophilie B Patienten)	Dosierung/ Verbrauch laut Fachinfor- mationen (I.E./kg)	Exakter Verbrauch pro Gabe (I.E.)	Verfügbare Packungsgrößen (I.E.)		Verbrauch pro Gabe (I.E.)
			500	1.000	
Patienten ≥ 18 Jahre (ø Gewicht: 84,3 kg)	20	1.686,00 I.E.	0	2	2.000 I.E.
	40	3.372,00 I.E.	1	3	3.500 I.E.
Patienten 12 – < 18 Jahre (ø Gewicht: 61,7 kg)	20	1.234,00 I.E.	1	1	1.500 I.E.
	40	2.468,00 I.E.	1	2	2.500 I.E.
Quelle: (CSL Behring 2015)					
I.E.: Internationale Einheit					

Tabelle 3-31: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für Octanine® F

Altersgruppe (durchschnittliches Gewicht eines männlichen Hämophilie B Patienten)	Dosierung/ Verbrauch laut Fachinfor- mationen (I.E./kg)	Exakter Verbrauch pro Gabe (I.E.)	Verfügbare Packungsgrößen (I.E.)		Verbrauch pro Gabe (I.E.)
			500	1.000	
Patienten ≥ 18 Jahre (ø Gewicht: 84,3 kg)	20	1.686,00 I.E.	0	2	2.000 I.E.
	40	3.372,00 I.E.	1	3	3.500 I.E.
Patienten 12 – < 18 Jahre (ø Gewicht: 61,7 kg)	20	1.234,00 I.E.	1	1	1.500 I.E.
	40	2.468,00 I.E.	1	2	2.500 I.E.
Quelle: (Octapharma 2016)					
I.E.: Internationale Einheit					

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

Geben Sie in Tabelle 3-32 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 3-32: 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 nicht-medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) ^a	Kosten pro Packung in Euro je I.E.	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^b
Zu bewertendes Arzneimittel			
Nonacog beta pegol (Refixia®), 500 I.E.; PZN: 13451425	1.636,25 €	3,27 €	-
Nonacog beta pegol (Refixia®), 1.000 I.E. ; PZN: 13451454	3.272,50 €	3,27 €	-
Nonacog beta pegol (Refixia®), 2.000 I.E.; PZN: 13451460	6.545,00 €	3,27 €	-
Rekombinante Blutgerinnungsfaktor IX-Konzentrate mit verlängerter Halbwertszeit			
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®), 250 I.E., PZN: 11551855	595,00 €	2,38 €	-
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®), 500 I.E., PZN: 11551861	1.190,00 €	2,38 €	-
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®), 1.000 I.E., PZN: 11551878	2.380,00 €	2,38 €	-
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®), 2.000 I.E., PZN: 11551884	4.760,00 €	2,38 €	-
Eftrenonacog alfa (Alprolix®), 250 I.E., PZN: 11711098	435,84 €	1,74 €	-
Eftrenonacog alfa (Alprolix®), 500 I.E., PZN: 11711106	871,68 €	1,74 €	-
Eftrenonacog alfa (Alprolix®), 1.000 I.E., PZN: 11711112	1.743,35 €	1,74 €	-
Eftrenonacog alfa (Alprolix®), 2.000 I.E., PZN: 11711135	3.486,70 €	1,74 €	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht-medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)^a	Kosten pro Packung in Euro je I.E.	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro^b
Eftrenonacog alfa (Alprolix®), 3.000 I.E., PZN: 11711158	5.230,05 €	1,74 €	-
Rekombinante Blutgerinnungsfaktor IX-Konzentrate			
Nonacog alpha (BeneFIX®), 250 I.E., PZN: 59950	299,58 €	1,20 €	-
Nonacog alpha (BeneFIX®), 500 I.E., PZN: 59967	599,17 €	1,20 €	-
Nonacog alpha (BeneFIX®), 1.000 I.E., PZN: 59973	1.198,33 €	1,20 €	-
Nonacog alpha (BeneFIX®), 2.000 I.E., PZN: 2652149	2.396,66 €	1,20 €	-
Nonacog alpha (BeneFIX®), 3.000 I.E., PZN: 692239	3.594,99 €	1,20 €	-
Nonacog gamma (Rixubis®), 250 I.E., PZN: 11047401	285,60 €	1,14 €	-
Nonacog gamma (Rixubis®), 500 I.E., PZN: 11047418	571,20 €	1,14 €	-
Nonacog gamma (Rixubis®), 1.000 I.E., PZN: 11047424	1.142,40 €	1,14 €	-
Nonacog gamma (Rixubis®), 2.000 I.E., PZN: 11047430	2.284,80 €	1,14 €	-
Nonacog gamma (Rixubis®), 3.000 I.E., PZN: 11047447	3.427,20 €	1,14 €	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht-medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) ^a	Kosten pro Packung in Euro je I.E.	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^b
Plasmatische Blutgerinnungsfaktor IX-Konzentrate			
Berinin [®] P, 600 I.E., PZN: 3331134	621,18 €	1,04 €	-
Berinin [®] P, 1.200 I.E., PZN: 3331140	1.242,36 €	1,04 €	-
Haemonine [®] , 500 I.E., PZN: 7373187	476,00 €	0,95 €	-
Haemonine [®] , 1.000 I.E., PZN: 7373224	952,00 €	0,95 €	-
Immunine [®] , 600 I.E., PZN: 6955467	535,50 €	0,89 €	-
Immunine [®] , 1.200 I.E., PZN: 6957207	1.071,00 €	0,89 €	-
Mononine [®] , 500 I.E., PZN: 4918574	517,65 €	1,04 €	-
Mononine [®] , 1.000 I.E., PZN: 4918580	1.035,30 €	1,04 €	-
Octanine [®] F, 500 I.E., PZN: 6881220	499,80 €	1,00 €	-
Octanine [®] F, 1.000 I.E., PZN: 6881237	999,60 €	1,00 €	-
a: In Anlehnung an die Spruchpraxis des G-BA wurde lediglich auf den gängigen Direktvertrieb abgestellt. Der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) wurde der Lauer-Taxe (Stand: 15.08.2017) entnommen. Die Bruttokosten wurden unter Berücksichtigung von 19% Mehrwertsteuer kalkuliert. b: entfällt PZN: Pharmazentralnummer			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-32 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Faktor IX-Präparate sind gemäß § 47 Abs. 1 S. 2a des Gesetzes über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz, AMG, § 47 Vertriebsweg) nicht an den Vertriebsweg über Apotheken gebunden, sondern können direkt an Hämophilie-Zentren und Krankenhäuser abgegeben werden. Die Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) (§130a SGB V) nimmt Gerinnungsfaktoren zusätzlich von der Verpflichtung zur Gewährung eines Herstellerrabattes aus. Unter Berücksichtigung der aktuellen Rechtsprechung, gemäß Bundessozialgericht Aktenzeichen B 6 KA 18/14 R, welche zur Wahl der kostengünstigsten Bezugsquelle verpflichtet, und der Spruchpraxis des G-BA (G-BA 2016c, 2016d), werden die Kosten für Arzneimittel zur Behandlung von Hämophilie B auf Basis des Direktvertriebs (ApU zzgl. Mehrwertsteuer 19 %) berechnet. Die Preisangaben wurden der Großen Deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe, Stand: 15.08.2017) entnommen. Die zugrunde gelegten Preise

zu Nonacog beta pegol (Refixia®) stammen von Novo Nordisk, da diese erst zum Zeitpunkt des Markteintritts in der Lauer-Taxe gelistet werden. Um trotz der sehr patientenindividuellen Dosiseinstellungen und der unterschiedlichen Packungsgrößen einen transparenten Vergleich zu ermöglichen, wurden ergänzend die Kosten pro I.E. inkl. Mehrwertsteuer aufgeführt.

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 3-33 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 3-33: 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				
Nonacog beta pegol (Refixia®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (12 Jahre und älter)	Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen zu erwarten.	0 €	0 €
Rekombinante Blutgerinnungsfaktor IX-Konzentrate mit verlängerter Halbwertszeit				
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (alle Altersstufen)	Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen zu erwarten.	0 €	0 €
Eftrenonacog alfa (Alprolix®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (alle Altersstufen)	Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen zu erwarten.	0 €	0 €
Rekombinante Blutgerinnungsfaktor IX-Konzentrate				
Nonacog alpha (BeneFIX®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (alle Altersstufen)	Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen zu erwarten.	0 €	0 €
Nonacog gamma (Rixubis®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (alle Altersstufen)	Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen zu erwarten.	0 €	0 €
Plasmatische Blutgerinnungsfaktor IX-Konzentrate				
Berinin® P	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (alle Altersstufen)	Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen zu erwarten.	0 €	0 €
Haemonine®	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten ≥6 Jahre)	Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen zu erwarten.	0 €	0 €
Immunine®	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten ≥6 Jahre)	Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen zu erwarten.	0 €	0 €

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
Mononine®	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (alle Altersstufen)	Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen zu erwarten.	0 €	0 €
Octanine® F	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (alle Altersstufen)	Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen zu erwarten.	0 €	0 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-33 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Grundsätzlich wird bei Faktor IX-Präparaten von einem einheitlichen Bedarf an Routinemaßnahmen ausgegangen, da sich diese in erster Linie aus der Indikation ableiten und nicht aus der Anwendung eines einzelnen Arzneimittels. Daher ergeben sich in dieser Hinsicht keine regelhaften Unterschiede im Vergleich zwischen den verschiedenen Präparaten. Gemäß dem Vorgehen des G-BA in den vorangegangenen Nutzenbewertungen zu Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) und Eftrenonacog alfa (Alprolix®) werden daher keine zusätzlichen GKV-Leistungen für Nonacog beta pegol (Refixia®) angerechnet. Falls es im Falle von Nonacog beta pegol (Refixia®) aufgrund des höheren Aktivitätslevels zu Abweichungen kommt, so führt dies allenfalls zu einer Reduktion der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen. Folgende Maßnahmen gelten gemäß Fachinformationen als regelhafte Leistungen im Indikationsgebiet.

Kontrolle des Faktor IX-Aktivitäts-Levels

Fachinformationen empfehlen zur genauen Bestimmung von Dosis und Applikationsfrequenz der Infusionen die Kontrolle der Faktor IX-Spiegel (Baxalta - Shire 2016a, 2016b; CSL Behring 2015, 2016a, 2016b; Novo Nordisk 2017; Octapharma 2016; Pfizer 2017; SOBI 2016b). Hierdurch wird berücksichtigt, dass jeder Patient hinsichtlich Halbwertszeit und Recovery anders auf Faktor IX-Präparate reagieren kann. Im Rahmen einer Bedarfsbehandlung, vor allem bei großen chirurgischen Interventionen, ist eine genaue Überwachung der Substitutionstherapie durch eine Gerinnungsanalyse (Faktor IX-Aktivität im Plasma) vorgesehen. Aufgrund der durchschnittlich höheren erreichten Faktor IX-Aktivitätslevel wird eine routinemäßige Beobachtung der Faktor IX-Aktivität im Rahmen einer Prophylaxe grundsätzlich als nicht notwendig erachtet, da von einer deutlichen Überschreitung des Schwellenwerts auszugehen ist (Novo Nordisk 2017) (Siehe hierzu auch Abschnitt 3.2.2).

Hemmkörpermonitoring

Die Hemmkörperbildung ist eine bekannte Nebenwirkung von Patienten mit Hämophilie B durch Behandlung mit humanen GerinnungsFaktor IX-(rDNA)-Produkten. Daher wird in den Fachinformationen empfohlen, nach wiederholter Anwendung der Präparate die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörpern) zu überwachen. Diese kann unter Verwendung geeigneter biologischer Testverfahren in BE quantifiziert werden.

Applikation

Die Applikation eines zentralen Venenkatheters kann bei bestimmten Patienten aufgrund von schlechten Venenverhältnissen oder Spritzenangst indiziert sein. Die Applikation sowie die Schulung des Patienten in Bezug auf Anwendung und Pflege stellt keine regelmäßige zusätzliche GKV-Leistung dar. Aufgrund der geringeren Applikationsfrequenz von Nonacog beta pegol (Refixia®) ist allerdings zu erwarten, dass die Notwendigkeit solcher Zusatzleistungen sinkt.

Es fallen durch die Behandlung mit Nonacog beta pegol (Refixia®) keine Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-34 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-33 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 3-34: 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 3-34 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es wurden keine zusätzlichen GKV-Leistungen identifiziert, welche entsprechend der Vorgaben des G-BA als regelhafte Unterschiede aufzuführen sind.

Geben Sie in Tabelle 3-35 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 3-33 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-34 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-14 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-16 (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 3-35: 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				
Nonacog beta pegol (Refixia®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (12 Jahre und älter Altersstufen)	Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen zu erwarten.	0 €	0 €
Rekombinante Blutgerinnungsfaktor IX-Konzentrate mit verlängerter Halbwertszeit				
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (12 Jahre und älter Altersstufen)	Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen zu erwarten.	0 €	0 €
Eftrenonacog alfa (Alprolix®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (12 Jahre und älter Altersstufen)	Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen zu erwarten.	0 €	0 €
Rekombinante Blutgerinnungsfaktor IX-Konzentrate				
Nonacog alpha (BeneFIX®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (12 Jahre und älter Altersstufen)	Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen zu erwarten.	0 €	0 €
Nonacog gamma (Rixubis®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (12 Jahre und älter Altersstufen)	Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen zu erwarten.	0 €	0 €

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
Plasmatische Blutgerinnungsfaktor IX-Konzentrate				
Berinin® P	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (12 Jahre und älter Altersstufen)	Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen zu erwarten.	0 €	0 €
Haemonine®	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (12 Jahre und älter Altersstufen)	Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen zu erwarten.	0 €	0 €
Immunine®	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (12 Jahre und älter Altersstufen)	Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen zu erwarten.	0 €	0 €
Mononine®	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (12 Jahre und älter Altersstufen)	Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen zu erwarten.	0 €	0 €
Octanine® F	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (12 Jahre und älter Altersstufen)	Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen zu erwarten.	0 €	0 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-36 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 3-14, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-16) 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 3-36: 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	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Nonacog beta pegol (Refixia®)	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
Rekombinante Blutgerinnungsfaktor IX-Konzentrate mit verlängerter Halbwertszeit			
Eftrenonacog alfa (Alprolix®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Prophylaxe (≥ 18 Jahre)	385.280 € - 548.284 €	170.293.760 € - 274.142.000 €
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Prophylaxe (12 –< 18 Jahre)	294.626 € - 403.150 €	18.266.812 € - 27.817.350 €
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Bedarfs- behandlung (alle Altersstufen)	Patienten- individuell unterschiedlich	Patienten- individuell unterschiedlich
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Prophylaxe (≥ 18 Jahre)	371.280 € - 572.390 €	164.105.760 € - 286.195.000 €
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Prophylaxe (12 –< 18 Jahre)	278.460 € - 418.285 €	17.264.520 € - 28.861.665 €
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Bedarfs- behandlung (alle Altersstufen)	Patienten- individuell unterschiedlich	Patienten- individuell unterschiedlich

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^a
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, Bedarfs- behandlung (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, Bedarfs- behandlung (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, Bedarfs- behandlung (alle Altersstufen)	Patienten- individuell unterschiedlich	Patienten- individuell unterschiedlich
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, Bedarfs- behandlung (alle Altersstufen)	Patienten- individuell unterschiedlich	Patienten- individuell unterschiedlich

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro^a
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
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)	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-14, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-16 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Wie bereits erläutert, werden im Bereich der Hämophilie B prophylaktische und anlassbezogene Therapiestrategien unterschieden. Eine Bedarfsbehandlung kann aufgrund von spontanen Blutungen während der Prophylaxe oder aufgrund von Trauma indiziert sein, die nicht berechenbar oder vorhersehbar sind. In diesem Sinne wird im Einklang mit der Spruchpraxis des G-BA (G-BA 2016a, 2016b) davon ausgegangen, dass der Verbrauch nicht sinnvoll berechnet werden kann. Deshalb wurden die Jahrestherapiekosten nicht weiter kalkuliert und in Tabelle 3-20 als „Patientenindividuell unterschiedlich“ bezeichnet.

Die Ermittlung der Jahrestherapiekosten im Rahmen der Bedarfsbehandlung baut auf der Zielpopulation und der entsprechenden Verteilung in den Alterstranchen (12 – < 18 Jahre und 18 Jahre und älter) aus Tabelle 3-36 auf. Der Verbrauch von Injektionspulver bzw. Trockensubstanz sowie Lösungsmittel basiert auf den Angaben aus Tabelle 3-21 und richtet sich nach dem tatsächlichen Verbrauch inklusive Verwurf.

Die Spannbreite des Verbrauchs ergibt sich aus der maximalen und minimalen Jahrestherapiedosis gemäß Fachinformationen. Die Anzahl der Gaben pro Jahr wird einheitlich kaufmännisch auf ein Behandlungsjahr gerundet. Die Jahrestherapiekosten der GKV sind nicht auf die im Dossier vorgesehene Art und Weise abbildbar, da der Preis für Arzneimittel zur Behandlung der Hämophilie B meist über individuelle Verträge mit den Behandlungszentren abgerechnet wird. Aus diesem Grund bildet die Grundlage der Berechnung der ApU zzgl. Mehrwertsteuer (MwSt.), wie dies detailliert in Tabelle 3-32 aufgeführt ist.

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.

Versorgungssituation

Menschen mit Hämophilie B leiden an einer seltenen vererbten Blutgerinnungsstörung, die nach aktueller medizinischer Kenntnis unheilbar ist und in Abhängigkeit von der Schwere der Krankheit eine kontinuierliche und lebenslange Therapie zur Folge hat. In der derzeitigen Versorgungssituation ist davon auszugehen, dass jede Faktor IX substituierungspflichtige Person mit Hämophilie B mit einem Faktor IX-Präparat versorgt werden kann. Zudem ist, wie in Abschnitt 3.2.3 dargelegt, mit einer sehr geringen Anzahl an Neuerkrankungen zu rechnen. Aus diesem Grund wird Nonacog beta pegol (Refixia®) im Versorgungsalltag hauptsächlich für die prophylaktische Behandlung und bei einem indizierten Therapiewechsel bei der prävalenten Population zum Einsatz kommen.

Gegenanzeigen und Therapieabbrüche

Gegenanzeigen betreffen sämtliche Faktor IX-Präparate und sind im Einzelfall vorkommende Überempfindlichkeiten gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Präparates. Sie beeinflussen den Versorgungsanteil nicht. Zu Therapieabbrüchen sind keine Daten vorhanden.

Patientenpräferenzen

Um Blutungsepisoden und entsprechende Gelenkschäden zu vermeiden, werden Faktor IX-Präparate im Rahmen von prophylaktischen Therapiestrategien verabreicht. Bisher verfügbare

Behandlungsstrategien gehören überwiegend dem Bereich der hochfrequenten Faktor IX-Präparate an. Injektionen sind im Rahmen der Langzeitprophylaxe alle drei bis vier Tage notwendig (siehe Tabelle 3-18).

Niedrigfrequente Präparate ermöglichen hingegen eine seltenere Gabe und damit eine Reduktion der empfundenen Krankheitslast. Zusätzlich hierzu können mit ihnen höhere Faktor IX-Aktivitätsspiegel erreicht werden, die wiederum zu einer höheren Therapiesicherheit führen.

Eine Studie von Mondorf et al. liefert Daten, die eine Präferenz von rekombinanten gegenüber plasmatischen Produkten für Faktor VIII-Konzentrate feststellt (Mondorf 2013). Sowohl die deutsche Hämophiliegesellschaft (DHG) als auch die Schweizerische Hämophiliegesellschaft (SHG) gehen hier von einem bedeutsamen Vorteil für Patienten aus.

Insgesamt ist daher zu erwarten, dass Patienten Nonacog beta pegol (Refixia®) als rekombinantes und niedrigfrequentes Faktorpräparat aufgrund seiner besonders langen Halbwertszeit und der hierdurch erzielbaren hohen Faktoraktivitätslevel anderen Therapiealternativen vorziehen.

Versorgungsdaten

Die Abschätzung des Versorgungsanteils von Nonacog beta pegol (Refixia®) ist insgesamt mit großen Unsicherheiten verbunden. Ein großer Teil der Faktorpräparate wird im Direktvertrieb von den pharmazeutischen Unternehmen an Hämophilie Zentren oder Krankenhäuser abgegeben. Insbesondere größere Behandlungszentren bedienen sich für den Einkauf von Faktor IX-Präparaten eines Vergabeverfahrens, dessen Ausgang an dieser Stelle nicht antizipiert werden kann. Somit ist der künftige Versorgungsanteil von Nonacog beta pegol (Refixia®) auch von Faktoren bestimmt, die derzeit nicht vorhersehbar sind.

In 2016 wurden zwei neue niedrigfrequente Präparate, Eftrenonacog alfa (Alprolix®) und Albutrepononacog alfa (Idelvion®), zur Behandlung von Hämophilie B in Deutschland zugelassen. Aufgrund der Reduktion der Krankheitslast vor allem im Bereich der Prophylaxe, sowie der damit verbundenen Patientenpräferenzen, wird erwartet, dass langfristig ein hoher Anteil von 70 bis 80 % der Patienten umgestellt wird (SOBI 2016a). Zum Versorgungsanteil von Albutrepononacog alfa (Idelvion®) werden im Dossier zur Nutzenbewertung keine quantitativen Angaben gemacht (CSL Behring GmbH 2016a). Im Rahmen des Dossiers zu Eftrenonacog alfa (Alprolix®) wird gemäß interner Schätzungen des pharmazeutischen Unternehmens von einem langfristigen, maximalen Marktanteil von 40 % der gesamten Zielpopulation ausgegangen (CSL Behring GmbH 2016b). Bei einer GKV-Zielpopulation von 504–570 Patienten entspricht dies einer maximalen Versorgung von 202–228 Patienten, die nach drei bis fünf Jahren erreicht werden könnte. Novo Nordisk erwartet, dass Nonacog beta pegol (Refixia®) aufgrund seiner deutlich höheren Faktor IX-Aktivität vor allem hochfrequente Produkte langfristig ablöst.

Auch im Hinblick auf die Bedarfsbehandlung wird, wie auch bei der Prophylaxe, von einer bevorzugten Verabreichung von niedrigfrequenten Präparaten ausgegangen, da diese

Präparate auch in dieser Therapieform eine sehr gute Wirksamkeit und hohen Schutz bieten. Eine genaue Einschätzung des Versorgungsanteils ist aufgrund der mangelnden Berechenbarkeit des patientenindividuellen Bedarfs im Rahmen der Bedarfsbehandlung auch für diesen Therapieform nicht möglich.

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 Darstellung der Jahrestherapiekosten erfolgte unter Berücksichtigung der Herstellerabgabepreise. Die stellt eine Überschätzung der tatsächlichen GKV-Jahrestherapiekosten dar, da individuelle Rabattverträge hier keine Berücksichtigung finden. Andererseits sind die Jahrestherapiekosten wesentlich vom Verbrauch bestimmt, der patientenindividuell und situationsabhängig ist. Aufgrund des vergleichbaren pharmakokinetischen Profils von Nonacog beta pegol (Refixia®) und den Halbwertszeit verlängerten Therapieoptionen Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) und Eftrenonacog alfa (Alprolix®) ist keine Veränderung des Verbrauchs zu erwarten.

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 Angaben zu Behandlungsdauer, den Therapiemodalitäten und zu den zusätzlich notwendigen Leistungen wurden den Fachinformationen von Nonacog beta pegol (Refixia®), sowie von Alprolix®, Idelvion®, Benefix®, Rixubis®, Haemonine®, Immunine®, Mononine® und Octanine® entnommen. Die Dossiers zur Nutzenbewertung von Alprolix® und Idelvion® im Anwendungsgebiet Hämophilie B und die entsprechenden IQWiG-Bewertungen wurden auf der Internetseite des G-BA abgerufen.

Die Kosten für die Arzneimittel basieren auf dem ApU zzgl. MwSt. und wurden aus der Lauer-Taxe mit dem Informationsstand 15.08.2017 entnommen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Baxalta - Shire 2016a. *Fachinformation IMMUNINE 600 I.E. / 1200 I.E.: Stand Juli 2016.* Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/pdf/014314>, abgerufen am: 21.03.2017.
2. Baxalta - Shire 2016b. *Fachinformation RIXUBIS: Stand März 2016.* Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014881>, abgerufen am: 21.02.2017.
3. Biotest 2017. *Fachinformation Haemonine® 500/1000: Stand Februar 2017.* Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014881>, abgerufen am: 21.02.2017.
4. CSL Behring 2015. *Fachinformation Mononine® 500/1000: Stand September 2015.* Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014881>, abgerufen am: 21.02.2017.
5. CSL Behring 2016. *Fachinformation IDELVION 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Stand März 2016.* Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/021086>, abgerufen am: 23.08.2017.
6. CSL Behring 2016a. *Fachinformation Berinin® P 600/1200: Stand April 2016.* Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014881>, abgerufen am: 21.02.2017.
7. CSL Behring GmbH 2016. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Rekombinantes Fusionsprotein aus Blutgerinnungsfaktor IX und Albumin – rIX-FP (IDELVION®), Modul 1.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1475/2016-05-27_Modul1_rIX-FP.pdf, abgerufen am: 28.03.2017.
8. CSL Behring GmbH 2016. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Rekombinantes Fusionsprotein aus Blutgerinnungsfaktor IX und Albumin - rIX-FP (IDELVION®), Modul 3A.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1477/2016-05-27_Modul3A_rIX-FP.pdf, abgerufen am: 28.03.2017.
9. European Medicines Agency (EMA) 2017. *Summary of opinion: Refixia, nonacog beta pegol.* Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004178/smops/Positive/human_smop_001112.jsp&mid=WC0b01ac058001d127, abgerufen am: 27.03.2017.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. *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 – Albutrepenonacog alfa*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2776/2016-12-01_AM-RL-XII_Albutrepenonacog_D-227_BAnz.pdf, abgerufen am: 27.03.2017.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Eftrenonacog alfa*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2804/2016-12-15_AM-RL-XII_Eftrenonacog-alfa_D-233_BAnz.pdf, abgerufen am: 27.03.2017.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. *Tragende Gründe zum 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 - Albutrepenonacog alfa*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4075/2016-12-01_AM-RL-XII_Albutrepenonacog_D-227_TrG.pdf, abgerufen am: 21.03.2017.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. *Tragende Gründe zum 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 - Eftrenonacog alfa*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4108/2016-12-15_AM-RL-XII_Eftrenonacog-alfa_D-233_TrG.pdf, abgerufen am: 21.01.2017.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008; zuletzt geändert am 20. April 2017, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 04.08.2017 B2, in Kraft getreten am 05. August 2017*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1436/VerfO_2017-04-20_iK-2017-08-05.pdf, abgerufen am: 25.10.2017.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. *Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV*. Data on file.
16. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (GBE-Bund) 2013. *Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht*. Verfügbar unter: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=37623278&nummer=223&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=49653797, abgerufen am: 03.09.2017.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015. *Therapie von Hämophilie-Patienten: IQWiG-Berichte - Nr. 305. A13-07 - Rapid Report*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A13-07_Rapid-Report_Therapie-von-Haemophilie-Patienten.pdf, abgerufen am: 19.01.2017.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2016. *Albutrepenonacog alfa - Bewertung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V: IQWiG-Berichte - Nr. 421. Dossierbewertung: G16-03 - 1.0*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4108/2016-12-15_AM-RL-XII_Eftrenonacog-alfa_D-233_TrG.pdf

ba.de/downloads/92-975-1480/2016-06-01_D-227_Albutrepenonacog-alfa_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG.pdf, abgerufen am: 06.04.2017.

19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2016. *Eftrenonacog alfa - Bewertung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V: IQWiG-Berichte – Nr. 422*. Dossierbewertung: G16-06 - 1.0. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1541/2016-06-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Eftrenonacog-alfa_D-233.pdf, abgerufen am: 27.03.2017.
20. Mondorf W., Kalnins W. und Klamroth R. (Hrsg.) 2013. *Recombinant or plasma derived factor concentrates – results of a self evaluation in patients with haemophilia in Germany*.
21. Novo Nordisk 2017. *Fachinformation Refixia® (Nonacog beta pegol): Stand 06.2017*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021778>, abgerufen am: 25.10.2017.
22. Octapharma 2016. *Fachinformation OCTANINE® 500/1000: Stand Februar 2016*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014881>, abgerufen am: 21.02.2017.
23. Pfizer 2017. *Fachinformation BeneFIX® 250/500/1000/1500/2000/3000 I.E.: Stand Juni 2017*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/004652>, abgerufen am: 23.08.2017.
24. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (SOBI) 2016. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®), Modul 1*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1536/2016-05-30_Modul-1_Eftrenonacog-alfa.pdf, abgerufen am: 28.03.2017.
25. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (SOBI) 2016. *Fachinformation ALPROLIX: Stand September 2016*. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160512134493/anx_134493_de.pdf, abgerufen am: 21.03.2017.
26. World Health Organization (WHO) 2010. *Collaborative study for value assignment of the 4th international standard for factors II, VII, IX, X, plasma: WHO/BS/10.2145*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/202540/1/WHO_BS_10.2145_eng.pdf, abgerufen am: 23.05.2017.

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.

Aus der Fachinformation von Nonacog beta pegol (Refixia®) ergeben sich folgende Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung (Novo Nordisk 2017a).

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

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

Zuvor unbehandelte Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nonacog beta pegol (Refixia®) bei zuvor unbehandelten Patienten ist bisher noch nicht erwiesen.

Überwachung der Behandlung

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 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 (z. B. Cephascreen), das für die Verwendung mit Nonacog beta pegol (Refixia®) geeignet ist, durchzuführen. Bei modifizierten, lang wirkenden Faktorprodukten ist bekannt, dass die Ergebnisse des Einstufen-Gerinnungstests stark vom aPTT-Reagenz und dem verwendeten Referenzstandard abhängen. Bei Nonacog beta pegol (Refixia®) verursachen einige Reagenzien eine Unterbewertung (30–50 %), die meisten silikathaltigen Reagenzien jedoch eine schwerwiegende Überbewertung der Faktor IX-Aktivität (mehr als 400 %). Aus diesem Grund sollten silikathaltige Reagenzien vermieden werden. Falls ein chromogener Test oder ein geeigneter Einstufen-Gerinnungstest vor Ort nicht verfügbar ist, wird die Verwendung eines Referenzlabors empfohlen.

Dosierung

Die Anzahl der verabreichten Faktor IX-Einheiten wird, auf Grundlage des derzeitigen WHO-Standards für Faktor IX-Produkte, in Internationalen Einheiten (I.E.) ausgedrückt. Die Faktor IX-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (bezogen auf normales Humanplasma) oder in I.E. (bezogen auf einen internationalen Standard für Faktor IX im Plasma) angegeben.

Prophylaxe

40 I.E./kg Körpergewicht (KG) einmal wöchentlich

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.

Patienten unter Prophylaxe, die eine Dosis vergessen haben, werden angewiesen, sich ihre Dosis zu verabreichen, sobald sie es bemerken, und anschließend zu ihrem gewohnten Dosierungsschema von einmal wöchentlichen Gaben zurückzukehren. Eine doppelte Dosis sollte vermieden werden.

Bedarfsbehandlung

Dosis und Dauer der Substitutionstherapie hängen von Ort und Schweregrad der Blutung ab, siehe Tabelle 1 für Dosierungsrichtwerte bei Blutungsepisoden.

Die Angaben in der nachstehenden Tabelle 3-37 können als Dosierungsrichtwerte bei Blutungsepisoden und chirurgischen Eingriffen verwendet werden:

Tabelle 3-37: Behandlung von Blutungsepisoden mit Nonacog beta pegol (Refixia®)

Schweregrad der Blutung	Empfohlene Dosis I.E./kg	Dosisempfehlung
Beginnende Hämarthrosen, Muskelblutungen oder Blutungen im Mundbereich. Umfangreichere Hämarthrosen, Muskelblutungen oder Hämatome.	40	Eine Einzeldosis wird empfohlen.
Schwere oder lebensbedrohliche Blutungen.	80	Zusätzliche Dosen von 40 I.E./kg können gegeben werden.
Quelle: (Novo Nordisk 2017a)		

Chirurgische Eingriffe

Die zu verabreichende Dosis und Dosierungsintervalle für chirurgische Eingriffe hängen vom Verfahren der lokalen Praxis ab. Allgemeine Empfehlungen sind in Tabelle 3-38 aufgeführt.

Tabelle 3-38: Behandlung mit Nonacog beta pegol (Refixia®) während eines chirurgischen Eingriffs

Art des chirurgischen Eingriffs	Empfohlene Dosis I.E./kg KG	Dosisempfehlung
Kleinerer chirurgischer Eingriff, einschließlich Zahnextraktion.	40	Zusätzliche Dosen können gegeben werden, falls erforderlich.
Größerer chirurgischer Eingriff.	80	Dosis vor dem chirurgischen Eingriff.
	40	Zwei Wiederholungsdosen von 40 I.E./kg (in Abständen von 1–3 Tagen) innerhalb der ersten Woche nach dem chirurgischen Eingriff erwägen. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Refixia kann die postoperative Dosierungshäufigkeit auf einmal wöchentlich nach der ersten Woche ausgedehnt werden, bis die Blutung stoppt und die Wundheilung erreicht ist.
Quelle: (Novo Nordisk 2017a)		

Kinder und Jugendliche

Die Dosisempfehlungen für Jugendliche (12–18 Jahre) sind dieselben wie für Erwachsene: 40 I.E./kg KG. Die Langzeitsicherheit von Nonacog beta pegol (Refixia®) bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Nonacog beta pegol (Refixia®) wird nach der Rekonstitution des Pulvers zur Herstellung einer Injektionslösung mit dem Histidin-Lösungsmittel als intravenöse Bolus-Injektion über mehrere Minuten verabreicht. Die Injektionsrate sollte sich nach dem Befinden des Patienten richten, eine maximale Injektionsrate von 4 ml/min jedoch nicht überschreiten.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung sind in Abschnitt 6.6 der Fachinformation aufgeführt.

Im Falle einer Selbstverabreichung oder Verabreichung durch eine Pflegekraft ist eine entsprechende Einweisung erforderlich.

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Bekannte allergische Reaktionen gegen Hamsterprotein.

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

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.

Hemmkörper (Inhibitoren)

Nach wiederholter Behandlung mit humanen GerinnungsFaktor IX-(rDNA)-Produkten, sollten Patienten auf die Bildung neutralisierender Antikörper (Hemmkörper) hin überwacht werden, die unter Verwendung geeigneter biologischer Testverfahren in 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.

Thromboembolie

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.

Kardiovaskuläre Ereignisse

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

Katheter-bezogene Komplikationen

Wenn ein zentraler Venenkatheter (ZVK) erforderlich ist, sollte das Risiko ZVK-assoziiierter Komplikationen, einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und Thrombose an der Katheterstelle, berücksichtigt werden.

Kinder und Jugendliche

Nonacog beta pegol (Refixia®) ist zur Anwendung bei Kindern (unter 12 Jahren) nicht indiziert. Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten sowohl für Erwachsene als auch für Jugendliche (12–18 Jahre).

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Dokumentation der Anwendung

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von Nonacog beta pegol (Refixia®) an einen Patienten, den Namen des Produktes und die Chargenbezeichnung zu dokumentieren, um einen Zusammenhang zwischen dem Patienten und der Arzneimittelcharge herzustellen.

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

Es wurden keine Wechselwirkungen von humanen Gerinnungsfaktor IX-(rDNA)-Produkten mit anderen Arzneimitteln berichtet.

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

Mit Faktor IX wurden keine Reproduktionsstudien an Tieren durchgeführt. Da Hämophilie B nur in seltenen Fällen bei Frauen auftritt, liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Faktor IX während der Schwangerschaft und Stillzeit vor. Daher sollte Faktor IX nur nach strenger Indikationsstellung während der Schwangerschaft und Stillzeit angewendet werden.

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

Nonacog beta pegol (Refixia®) hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen (gemäß Abschnitt 4.8 der Fachinformation)Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Selten wurden bei rekombinanten Faktor IX-Produkten Überempfindlichkeitsreaktionen oder allergische Reaktionen (wie ein Angioödem, ein brennendes oder stechendes Gefühl an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Hitzegefühl, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Ruhelosigkeit, Tachykardie, Engegefühl im Brustbereich, Kribbeln, Erbrechen, pfeifendes Atmen) beobachtet, die sich in einigen Fällen zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) entwickeln können. In einigen Fällen entwickelten sich diese Reaktionen zu einer schweren Anaphylaxie und traten in engem zeitlichem Zusammenhang mit der Entwicklung von Faktor X-Hemmkörpern auf (siehe auch Abschnitt 4.4). Es wurde über das Auftreten eines nephrotischen Syndroms nach versuchter Immuntoleranz-Induktion bei Hämophilie-B-Patienten mit Faktor IX-Hemmkörpern und bekannter allergischer Reaktion berichtet.

Sehr selten wurde die Entwicklung von Antikörpern gegen Hamsterproteine mit damit verbundenen Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet.

Patienten mit Hämophilie B können neutralisierende Antikörper (Hemmkörper) gegen Faktor IX entwickeln. Wenn derartige Hemmkörper auftreten, stellt sich dieser Zustand als unzureichendes klinisches Ansprechen dar. In diesen Fällen wird empfohlen, ein spezialisiertes Hämophiliezentrum zu kontaktieren.

Es besteht ein potentielles Risiko thromboembolischer Ereignisse nach Anwendung von Faktor IX-Produkten, wobei das Risiko bei Präparaten mit niedriger Reinheit höher ist. Die Anwendung von Faktor IX-Produkten mit niedriger Reinheit wurde mit Fällen von Myokardinfarkt, disseminierter intravaskulärer Gerinnung, venöser Thrombose und Lungenembolie in Verbindung gebracht. Die Anwendung von Faktor X-Produkten mit hoher Reinheit wie Nonacog beta pegol (Refixia®) ist selten mit solchen Nebenwirkungen verbunden.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die unten aufgeführte Tabelle entspricht den Systemorganklassen der MedDRA-Klassifizierung (Systemorganklasse und Ebene der bevorzugten Begriffe).

Die Häufigkeiten wurden gemäß der folgenden Konvention beurteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die unerwünschten Wirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Insgesamt wurden in den abgeschlossenen klinischen Studien 115 vorbehandelte männliche Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Hämophilie B insgesamt 170 Patientenjahre gegenüber Nonacog beta pegol (Refixia®) exponiert.

Tabelle 3-39: Häufigkeit der Nebenwirkungen in klinischen Studien

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit Anaphylaxie Hemmkörper (Inhibitoren)	Gelegentlich Nicht bekannt Nicht bekannt
Herzerkrankungen	Palpitationen	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus*	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung Hitzewallung Reaktionen an der Injektionsstelle**	Häufig Gelegentlich Häufig
*Pruritus umfasst den Fachbegriff Pruritus und Ohrenjucken; **Reaktionen an der Injektionsstelle sind unter anderem Schmerzen an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Infusionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle und Ausschlag an der Injektionsstelle Quelle: (Novo Nordisk 2017a)		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In einer laufenden Studie mit zuvor unbehandelten Patienten trat eine Anaphylaxie in einen engen zeitlichen Zusammenhang mit der Entwicklung von Faktor IX-Hemmkörpern nach der Behandlung mit Nonacog beta pegol (Refixia®) auf. Es gibt keine ausreichenden Daten, um Informationen über die Inzidenz von Inhibitoren bei zuvor unbehandelten Patienten zur Verfügung stellen zu können.

Kinder und Jugendliche

Nonacog beta pegol (Refixia®) ist zur Anwendung bei Patienten ab 12 Jahren und älter indiziert. Im Sicherheitsprofil von Nonacog beta pegol (Refixia®) wurde kein Unterschied zwischen vorbehandelten Jugendlichen (12–18 Jahre) und Erwachsenen festgestellt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: <http://www.pei.de> anzuzeigen.

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

In klinischen Studien wurden Überdosierungen bis zu 169 I.E./kg gemeldet. Es wurden keine Symptome im Zusammenhang mit Überdosierungen gemeldet.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die sonstigen Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Nonacog beta pegol (Refixia®) sowie die Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels sind im EPAR aufgeführt. Neben den Hinweisen aus der Fachinformation werden konkret folgende Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels gemacht.

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (FEIBA-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt (EMA 2017).

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von sechs Monaten nach der Zulassung vor.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten Risikomanagement-Plan (RMP) beschriebenen und in Modul 1.8.2. der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch (EMA 2017).

Ein aktualisierter RMP ist nach Aufforderung der EMA, jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf die Pharmakovigilanz oder Risikominimierung), einzureichen (EMA 2017).

Des Weiteren wird der Inhaber zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung verpflichtet. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Tabelle 3-40: Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
Nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS): Um die möglichen Effekte der PEG-Akkumulation im Plexus choroideus des Gehirns und anderen Geweben/Organen zu untersuchen, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung durchführen und die Ergebnisse, die, entsprechend eines vereinbarten Protokolls, einem Register von Hämophilie-Patienten entstammen, einreichen.	Einreichung der Studienergebnisse: Q2-2028
Quelle: (EMA 2017)	

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Der Risk-Management-Plan, der Bestandteil der Zulassungsunterlagen ist, beschreibt die Aktivitäten von Novo Nordisk, um die Risiken bei der Anwendung von Nonacog beta pegol (Refixia®) zu minimieren und einen bestimmungsgemäßen Gebrauch zu sichern. Bei seiner Bewertung kam der CHMP zu dem Schluss, dass neben den Hinweisen in der Produktinformation folgende Maßnahmen zur Risiko-Minimierung erforderlich sind.

Sicherheitsbedenken

Tabelle 3-41: Maßnahmen zur Risikominimierung, die im EPAR veröffentlicht sind

Sicherheitsbedenken	
Wichtige identifizierte Risiken	Allergische/ hypersensitive Reaktionen Faktor IX-Hemmkörper (Inhibitoren)
Wichtige potenzielle Risiken	Thromboembolische Vorfälle Nephrotisches Syndrom auf Grund von ITI Unpassende Behandlung auf Grund von Überschätzung der Faktor IX-Aktivität Anreicherung von PEG im Gehirn und anderen Geweben/Organen nach Langzeitbehandlung
Fehlende Informationen	Zuvor unbehandelte Patienten Kinder unter 12 Jahren Ältere Menschen Frauen, eingeschlossen schwangere oder stillende Frauen Patienten mit HIV mit hoher Viruslast und geringer CD4-Zellzahl Patienten mit einer Vorgeschichte von thromboembolischen Ereignissen Patienten unter ITI Regime
CD: Unterscheidungsgruppe (cluster of differentiation), HIV: humanes Immundefizienzvirus, ITI: Immuntoleranz Induktion, PEG: Polyethylenglykol Quelle: (CHMP 2016)	

Pharmakovigilanz-Plan

Tabelle 3-42: Laufende und geplante Studien im Pharmakovigilanz-Plan

Studie/ Aktivitäts-Typ, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, begonnen)	Datum der Einreichung von Interims- oder finalen Berichten
Klinische Studie NN7999-3895 Sicherheit und Wirksamkeit von Nonacog beta pegol (Refixia®) in zuvor unbehandelten Patienten mit Hämophilie B Kategorie 3	Inzidenz der Hemmkörper gegen Faktor IX Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen Annualisierte Blutungsrate Hämostatischer Effekt bei der Behandlung von Blutungen	Faktor IX-Hemmkörper (Inhibitoren) Allergische/ Hypersensitive Reaktionen Thromboembolische Ereignisse Zuvor unbehandelte Patienten	Begonnen	Einreichung der Studienergebnisse: Q4 – 2021
PASS Kategorie 1	Sicherheit von Nonacog beta pegol (Refixia®) bei Langzeitbehandlung von zuvor behandelten Patienten	Anreicherung von PEG im Plexus choroideus des Gehirns und anderen Geweben/ Organen nach Langzeitbehandlung Thromboembolische Ereignisse Faktor IX-Hemmkörper (Inhibitoren) Allergische/ hypersensitive Reaktionen	Geplant	Einreichung des Protokolls: Q1 – 2018 Interimsergebnisse innerhalb von PSURs und der Verlängerung nach fünf Jahren Einreichung der Studienergebnisse: Q2 - 2028
Klinische Studie NN7999-3774 Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Nonacog beta pegol (Refixia®) in zuvor behandelten Kindern mit Hämophilie B. Die Studie besteht aus einer Hauptphase aus 52 Wochen, gefolgt von einer optionalen Verlängerungsphase. Kategorie 3	Zur Bestimmung der Immunogenität von Nonacog beta pegol (Refixia®)	Faktor IX-Hemmkörper (Inhibitoren) Allergische/ hypersensitive Reaktionen Thromboembolische Ereignisse Kinder unter 12 Jahren	Hauptphase abgeschlossen. Verlängerungsphase begonnen	Hauptphase CTR: 2014 Einreichung der finalen Studienergebnisse: 2019
CTR: clinical trial report (klinischer Studienbericht) Quelle: (CHMP 2016)				

Risikominimierung

Tabelle 3-43:: Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung aus dem Assessment Report

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung (routinemäßig)	Zusätzliche Risiko-minimierungs-maßnahmen
Wichtige identifizierte Risiken		
Allergische/ hypersensitive Reaktionen	Das identifizierte Risiko allergischer/ hypersensitiver Reaktionen wird in der Fachinformation behandelt (siehe z. B. Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8 der Fachinformation)	Keine
Faktor IX-Hemmkörper (Inhibitoren)	Das potentielle Risiko der Hemmkörperbildung wird in der Fachinformation behandelt (siehe z. B. Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation).	Keine
Wichtige potentielle Risiken		
Thromboembolische Ereignisse	Das potentielle Risiko thromboembolischer Ereignisse wird in der Fachinformation behandelt siehe z. B. Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation).	Keine
Nephrotisches Syndrom in Folge von ITI	Das potentielle Risiko des nephrotischen Syndroms wird in der Fachinformation behandelt (siehe z. B. Abschnitt 4.8 der Fachinformation).	Keine
Unpassende Behandlung auf Grund einer Überschätzung der Faktor IX-Aktivität	Die Fachinformation wird Informationen bezüglich des Monitorings der Faktor IX-Aktivität enthalten.	Keine
Anreicherung von PEG im Gehirn und anderen Geweben/ Organen nach Langzeitbehandlung	Die Fachinformation wird Informationen bezüglich nicht klinischer Daten zur PEG Detektion enthalten. Einschränkung der Indikation auf Patienten über 12 Jahren.	Keine
Fehlende Informationen		
Zuvor unbehandelte Patienten	Die Fachinformation wird behandeln, dass eine geringe Datenlage zu zuvor unbehandelten Patienten vorliegt.	Keine
Kinder unter 12 Jahren	Die Fachinformation wird darlegen, dass Nonacog beta pegol (Refixia®) nur für Jugendliche und Erwachsene über 12 Jahren indiziert ist und die Langzeitsicherheit von Nonacog beta pegol (Refixia®) in Kindern unter 12 Jahren bisher nicht bewiesen wurde.	Keine
Ältere Menschen	Die Fachinformation wird ansprechen, dass es wenig Erfahrungen in Bezug auf ältere Patienten (≥ 65 Jahren) gibt.	Keine
Frauen, eingeschlossen Schwangere und stillende Frauen	Die Fachinformation wird präzisieren, dass es keine Informationen bezüglich der Einnahme von Nonacog beta pegol (Refixia®) während der Schwangerschaft oder Stillzeit gibt und das Produkt während der Schwangerschaft oder Stillzeit nur angewendet werden soll, wenn dies eindeutig indiziert ist.	Keine

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung (routinemäßig)	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen
Patienten mit HIV mit hoher Viruslast und geringer CD4-Zellzahl	Keine	Keine
Patienten mit einer Vorgeschichte von Faktor IX-Hemmkörpern (Inhibitoren)	Das potentielle Risiko der Hemmkörperbildung wird in der Fachinformation behandelt.	Keine
Patienten mit einer Vorgeschichte von thromboembolischen Ereignissen	Das potentielle Risiko thromboembolischer Ereignisse wird in der Fachinformation behandelt.	Keine
Patienten unter ITI Regime	Keine.	Keine
CD: Unterscheidungsgruppe (cluster of differentiation), HIV: humanes Immundefizienzvirus, ITI: Immuntoleranz Induktion, PEG: Polyethylenglykol Quelle: (CHMP 2016)		

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Gegenwärtig existieren keine von der Fachinformation oder dem Risk-Management-Plan abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Das Ziel der Informationsbeschaffung war die Darstellung der aktuellen Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Nonacog beta pegol (Refixia®). Die verfügbaren Quellen wurden mittels Handsuche auf beste Evidenz durchsucht. Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung und dem Risk-Management-Plan wurden der Fachinformation sowie dem CHMP-Assessment-Report entnommen (EMA 2017; Novo Nordisk 2017b).

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. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 2016. *Assessment report: Refixia - INN-nonacog beta pegol: Procedure No. EMEA/H/C/004178/0000*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004178/WC500232819.pdf, abgerufen am: 08.09.2017.
2. European Medicines Agency (EMA) 2017. *Refixia - Nonacog beta pegol: Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004178/WC500232818.pdf, abgerufen am: 22.08.2017.
3. Novo Nordisk 2017. *Fachinformation Refixia® (Nonacog beta pegol): Stand 06.2017*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021778>, abgerufen am: 25.10.2017.
4. Novo Nordisk 2017. *Refixia (Nonacog beta pegol): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*. CHMP-Assessment-Report. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004178/WC500232816.pdf, abgerufen am: 08.09.2017.