

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

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

CSL Behring GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 15.10.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	24

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	21
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	23

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Alpha-ID	Identifikationsnummer für Diagnosen
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIC	Disseminierte intravaskuläre Gerinnung (disseminated intravascular coagulation)
FIX	Blutgerinnungsfaktor IX
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	German Modification
GTH	Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V.
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 <sup>th</sup> Revision)
I.E.	Internationale Einheit
KI	Konfidenzintervall
MAIC	Matching-adjusted Indirect Comparison
MWD	Mittelwertsdifferenz
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

## **1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	CSL Behring GmbH
<b>Anschrift:</b>	Philipp-Reis-Str. 2 65795 Hattersheim Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	CSL Behring GmbH
<b>Anschrift:</b>	Emil-von-Behring-Str. 76 35041 Marburg Germany

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Rekombinantes Fusionsprotein aus Blutgerinnungsfaktor IX und Albumin – rIX-FP (internationaler Freiname: Albutrepenonacog alfa)</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>IDELVION®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>B02B D33</b>
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	<b>42090</b>
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	<b>11551855 (100 I.E./ml), 11551861 (200 I.E./ml), 11551878 bzw. 11551884 (400 I.E./ml), 16782329 (700 I.E./ml)</b>
<b>ICD-10-GM-Code</b>	<b>D67 (Hereditärer Faktor-IX-Mangel)</b>
<b>Alpha-ID</b>	<b>1 I1910 D67   Christmas disease 1 I75183 D67   Christmas-Krankheit 1 I27820 D67   Faktor-IX-Mangel 1 I85128 D67   Faktor-IX-Mangel mit Funktionsstörung 1 I27821 D67   Hämophilie B 1 I118662 D67   Hämophilie B mit Faktor-IX-Alloantikörper 1 I1909 D67   Hereditärer Faktor-IX-Mangel 1 I85137 D67   Mangel der Plasma-Thromboplastin-Komponente 1 I77225 D67   Plasma-thromboplastin-component-Mangel 1 I77224 D67   PTC [Plasma-thromboplastin-component]-Mangel</b>
Alpha-ID: Identifikationsnummer für Diagnosen; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ASK: Arzneistoffkatalog; GM: German Modification; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; I.E.: Internationale Einheit; PZN: Pharmazentralnummer	



### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel). IDELVION <sup>®</sup> kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	11.05.2016	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel). IDELVION <sup>®</sup> kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	Eftrenonacog alfa (Alprolix <sup>®</sup> ) <sup>c</sup>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.  
c: Im Vorfeld des vorliegenden Verfahrens fand kein Beratungsgespräch mit dem G-BA statt. CSL Behring geht davon aus, dass ausschließlich das Arzneimittel Eftrenonacog alfa als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden kann (s. unten stehende Begründung und Modul 3 Abschnitt 3.1).  
Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

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

Halbwertszeitverlängerte rekombinante Blutgerinnungsfaktor IX (FIX)-Präparate weisen deutliche patientenrelevante Vorteile gegenüber Plasmapräparaten und (Standard-) rekombinanten FIX-Präparaten bei der Behandlung der Hämophilie B auf:

- Halbwertszeitverlängerte rekombinante FIX-Präparate ermöglichen laut Fachinformation eine deutliche Verlängerung der Applikationsintervalle.
- Die Patientenrelevanz von längeren Applikationsintervallen (= seltener Injektionen) wurde in mehreren wissenschaftlichen Erhebungen und Patientenbefragungen bestätigt.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Der für die Prophylaxe laut aktueller Leitlinien empfohlene Talspiegel von 3-5% kann mit halbwegszeitverlängerten rekombinanten FIX-Präparaten besser und zuverlässiger erreicht und aufrechterhalten werden. Dadurch wird ein langanhaltender und zuverlässigerer Blutungsschutz gewährleistet.
- Aufgrund dieser patientenrelevanten Vorteile werden in Deutschland bereits schätzungsweise 75% der prophylaktisch behandelten Hämophilie B-Patienten mit einem halbwegszeitverlängerten rekombinanten FIX-Präparat behandelt..

Aufgrund dieser Vorteile können nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse grundsätzlich nur halbwegszeitverlängerte rekombinante FIX-Präparate als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) infrage kommen. Zu einer gleichlautenden Schlussfolgerung kamen bereits im Jahre 2018 auch die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V. (GTH) und die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) in einer gemeinsam veröffentlichten Stellungnahme anlässlich des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Nonacog beta pegol.

Von allen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln hat neben dem zu bewertenden Arzneimittel (zbAM) nur Eftrenonacog alfa einen Zusatznutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zuerkannt bekommen. Somit ist Eftrenonacog alfa gemäß Punkt 3 der Verfahrensordnung (VerfO) bevorzugt als zVT heranzuziehen. Es ist zudem das einzige halbwegszeitverlängerte rekombinante FIX-Präparat, das gemäß europäischer Zulassung ein deckungsgleiches Anwendungsgebiet mit dem zbAM aufweist.

Somit kann zusammenfassend ausschließlich das halbwegszeitverlängerte rekombinante FIX-Präparat Eftrenonacog alfa als zVT herangezogen werden.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Alle Studien sowohl zu Albutrepenonacog alfa als auch zu Eftrenonacog alfa wurden nicht-vergleichend durchgeführt. Angesichts der nicht-vergleichenden Zulassungs- und sonstigen Studien wird daher die verfügbare Evidenz zu Albutrepenonacog alfa mit Hilfe eines nicht adjustierten indirekten (historischen) Vergleichs in Relation zu Eftrenonacog alfa dargestellt und daraus Rückschlüsse auf das Ausmaß des vorliegenden Zusatznutzens abgeleitet. Zur Verbesserung der Evidenzqualität werden darüber hinaus in der Patientenpopulation der Erwachsenen und Jugendlichen  $\geq 12$  Jahre in grundlegenden patientenrelevanten Endpunkten die Resultate in Form einer matching-adjusted indirect comparison (MAIC)-Analyse mit denen von Eftrenonacog alfa verglichen.

### **Erwachsene und Jugendliche $\geq 12$ Jahre**

Zum Endpunkt **Annualisierte Blutungsrate** wurde bei Patienten, die eine Prophylaxe erhielten, im historischen Vergleich der beiden FIX-Präparate mit Albutrepenonacog alfa eine niedrigere Spontanblutungsrate (0,8 vs. 1,6) erreicht. Dieses Bild zeigte sich auch im Vergleich der Gesamtblutungsraten (1,7 vs. 2,9). Insgesamt deuten die Ergebnisse des historischen Vergleichs darauf hin, dass in der Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa verglichen mit Eftrenonacog alfa seltener Blutungen auftreten. Die Ergebnisse der MAIC-Analyse unterstreichen die im historischen Vergleich gewonnenen Erkenntnisse zu diesem Endpunkt: Nach Gewichtung der Daten ergibt sich im Vergleich der mittleren annualisierten Spontanblutungsraten eine Mittelwertsdifferenz (MWD) [95%-Konfidenzintervall (KI)] von -1,0 ([-1,71; -0,28];  $p=0,007$ ) und im Vergleich der mittleren annualisierten Gesamtblutungsraten eine MWD [95 %-KI] von -1,4 ([-2,8; -0,04];  $p=0,044$ ); jeweils statistisch signifikant zugunsten von Albutrepenonacog alfa. Dadurch wird die nach dem historischen Vergleich getroffene Beobachtung bekräftigt, dass in der Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa im Vergleich zu Eftrenonacog alfa seltener Blutungen auftreten.

Der historische Vergleich in der Bedarfsbehandlung ergab keine relevanten Unterschiede zwischen beiden Präparaten.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Der mediane monatliche **Faktorverbrauch in der Prophylaxe** in den Studien mit Albutrepenonacog alfa (zwischen 45,7 und 243,2 Internationalen Einheiten [I.E.]/kg Körpergewicht) liegt in der Gegenüberstellung mit den berichteten bzw. aus den verfügbaren Daten abgeleiteten mittleren bzw. medianen monatlichen Verbrauchsmengen für Eftrenonacog alfa (zwischen 198,3 und 296,6 I.E./kg Körpergewicht) größtenteils (und zum Teil deutlich) niedriger. Die Resultate der MAIC-Analyse unterstreichen die mittels historischem Vergleich gewonnenen Erkenntnisse bezüglich des Endpunkts: es ergibt sich nach Gewichtung der Daten im Vergleich mit Eftrenonacog alfa eine statistisch signifikante MWD [95%-KI] von -76,8 I.E./kg Körpergewicht ([-101,1; 52,4]  $p < 0,0001$ ) zugunsten von Albutrepenonacog alfa; entsprechend einem um diesen Wert niedrigeren monatlichen Verbrauch.

Die berichteten Ergebnisse zur **Pharmakokinetik** des zbAM Albutrepenonacog alfa und der zVT Eftrenonacog alfa sind sämtlich nicht miteinander vergleichbar. Auf Basis dieser Resultate kann somit keine Aussage zum Zusatznutzen getätigt werden.

Die Ergebnisse von Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa hinsichtlich der Wirksamkeit bei der **Behandlung von Blutungen** liegen in der Gegenüberstellung in einem vergleichbaren Bereich.

Relevante Unterschiede zwischen Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa sind auf Basis der vorliegenden Evidenz zu **Unerwünschten Ereignissen** nicht erkennbar.

Auf Basis der vorliegenden Evidenz zur **Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern** können keine relevanten Unterschiede zwischen Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa festgestellt werden.

Zum Endpunkt **Mortalität** gibt es keine Unterschiede zwischen Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa. Im Studienprogramm beider Präparate wurden keine mit der Behandlung in Verbindung gebrachten Todesfälle berichtet.

### **Kinder im Alter <12 Jahre (nur Prophylaxe)**

Bei Kindern <12 Jahren zeigen sich zum Endpunkt **Annualisierte Blutungsrate** im historischen Vergleich für die annualisierte Spontan- und Gesamtblutungsrate ähnliche Ergebnisse für Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa. Die mittleren annualisierten Spontanblutungsraten liegen bei beiden Präparaten in der gleichen Größenordnung (0,57 bis 0,69 gegenüber 0,63), während die mittleren annualisierten Gesamtblutungsraten in der Gegenüberstellung bei Albutrepenonacog alfa zum Teil etwas höher zu liegen scheinen als bei Eftrenonacog alfa (1,8 bis 3,8 gegenüber 2,3). Allerdings lassen die Zahlen zur Anzahl an Blutungen der Patienten in den 12 Monaten vor dem Eintritt in die jeweilige Studie vermuten, dass die in der Studie CSL654\_3002 behandelten Kinder vor Studieneintritt stärker unter Blutungen litten als die in der Studie B-LONG behandelten. Allgemein ist anzumerken, dass das Auftreten von Blutungsereignissen gerade bei Kindern sehr stark von der individuellen körperlichen Aktivität abhängt. Je jünger die Patienten, umso mehr ist zu erwarten, dass diese trotz ihrer Erkrankung zu „unachtsamem“ Verhalten neigen. Gesamtblutungsraten akkumulieren Blutungsereignisse, die dadurch entstehen und können daher nur nach

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendung einer sehr differenziert nach dem Alter aufgeschlüsselten Adjustierung korrekt interpretiert werden. Die Ergebnisse des historischen Vergleichs sind entsprechend mit großer Vorsicht zu interpretieren; zumal sich der mutmaßliche Unterschied in der Gesamtblutungsrate in keiner Weise in der (für die Bewertung des Endpunkts in dieser Altersgruppe stärker relevanten) Spontanblutungsrate abbildet

Der mittlere Verbrauch pro Patient an Albutrepenonacog alfa (137,0 bis 212,4 I.E./kg Körpergewicht) liegt für den Endpunkt **Faktorverbrauch in der Prophylaxe** sämtlich unterhalb der für Eftrenonacog alfa ermittelten mittleren bzw. medianen Verbrauchsspanne (248,4 bis 294,4 I.E./kg Körpergewicht).

In der Patientengruppe der Kinder <12 Jahre sind die berichteten Ergebnisse zur **Pharmakokinetik** des zbAM Albutrepenonacog alfa und der zVT Eftrenonacog alfa sämtlich nicht miteinander vergleichbar. Auf Basis dieser Resultate kann somit keine Aussage zum Zusatznutzen getätigt werden.

Die Ergebnisse von Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa liegen hinsichtlich der Wirksamkeit bei der **Behandlung von Blutungen** in einem vergleichbaren Bereich.

Aufgrund der begrenzten Datenlage können zum Endpunkt **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** keine allgemeinen Aussagen getroffen werden; auch eine vergleichende Aussage hinsichtlich Eftrenonacog alfa ist nicht möglich.

Relevante Unterschiede zwischen Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa hinsichtlich des Sicherheitsprofils sind auf Basis der vorliegenden Evidenz zu **Unerwünschten Ereignissen** nicht erkennbar.

Auf Basis der berichteten Angaben können zur **Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern** keine relevanten Unterschiede zwischen Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa festgestellt werden.

Relevante Unterschiede zwischen Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa sind auf Basis der vorliegenden Evidenz zur **Mortalität** nicht ableitbar. Im Studienprogramm beider Präparate wurden keine mit der Behandlung in Verbindung gebrachten Todesfälle berichtet.

*Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel). IDELVION <sup>®</sup> kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Die **Annualisierten Blutungsraten** spiegeln die Wirksamkeit einer FIX-Substitutionstherapie wider. Das Auftreten von Blutungen und/oder die dadurch verursachten gesundheitlichen (Langzeit-)Schäden werden direkt vom Patienten wahrgenommen und sind demnach patientenrelevante Parameter. Bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter  $\geq 12$  Jahren zeigt sich sowohl im historischen Vergleich als auch in der MAIC-Analyse ein deutlicher Vorteil für eine Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa gegenüber Eftrenonacog alfa. Es ergibt sich für Erwachsene und Jugendliche im Alter  $\geq 12$  Jahren eine gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung der Erkrankung bzw. der damit verbundenen Therapiebelastung. Demzufolge wird der Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa für diesen Endpunkt bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter  $\geq 12$  Jahren in der Prophylaxe als **beträchtlich** eingestuft. Bei der Bedarfsbehandlung von jugendlichen und erwachsenen Patienten  $\geq 12$  Jahre erbrachte der historische Vergleich mit Eftrenonacog alfa keine relevanten Unterschiede zwischen beiden Präparaten. In der Bedarfsbehandlung wird daher für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen abgeleitet. In der Prophylaxe bei Kindern  $< 12$  Jahre ergab sich im historischen Vergleich hinsichtlich der für die Bewertung in dieser Altersgruppe besonders relevanten Spontanblutungsrate kein Unterschied zwischen Albutrepenonacog alfa und der zVT Eftrenonacog alfa; das Resultat zur Gesamtblutungsrate fließt aufgrund erheblicher Zweifel an der korrekten Interpretierbarkeit nicht in die Gesamtbewertung des Zusatznutzens mit ein. Bei

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kindern <12 Jahre wird somit für den Endpunkt Annualisierte Blutungsrate kein Zusatznutzen abgeleitet.

Der **Faktorverbrauch in der Prophylaxe** steht in direktem Zusammenhang mit den Behandlungsintervallen und ist somit im Rahmen der Therapie für die Patienten ein relevanter Aspekt. Auf Basis der beschriebenen Ergebnisse zum historischen Vergleich besteht hier für Albutrepenonacog alfa gegenüber der zVT Eftrenonacog alfa in allen untersuchten Altersgruppen ein signifikanter Vorteil; ein Eindruck, der bei den Erwachsenen und Jugendlichen  $\geq 12$  Jahre angesichts der signifikanten Ergebnisse der MAIC-Analyse noch unterstrichen werden kann. Dieses Resultat fällt umso schwerer ins Gewicht, da zum Endpunkt Annualisierte Blutungsrate bereits gezeigt werden konnte, dass in der Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa Blutungen auch zuverlässiger bzw. mit vergleichbarer Zuverlässigkeit (je nach Altersgruppe der betrachteten Patienten) verhindert werden als mit Eftrenonacog alfa. Dieser Vorteil wird also zusätzlich auch noch unter geringerem Einsatz von Faktorpräparat ermöglicht. Vor diesem Hintergrund ergibt sich im Endpunkt Faktorverbrauch in der Prophylaxe gegenüber der zVT Eftrenonacog alfa, einem ebenfalls halbwertszeitverlängerten FIX-Präparat, für die Patienten gemäß AM-NutzenV eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung der Erkrankung bzw. der damit verbundenen Therapiebelastung. Demzufolge wird der Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa in allen berichteten Patientenpopulationen für diesen Endpunkt als **beträchtlich** eingestuft.

Auf Basis der im vorliegenden Dossier untersuchten Studienergebnisse zu Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa lassen sich keine Aussagen zum Zusatznutzen im Endpunkt **Pharmakokinetik** treffen. Für diesen Endpunkt kann für alle berichteten Patientenpopulationen kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Die **Behandlung von Blutungen** ist ein elementares Ziel bei der Therapie von Hämophilie B. Im historischen Vergleich zwischen Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa zeigte sich zusammenfassend über alle Altersgruppen kein relevanter Unterschied hinsichtlich der Anzahl an benötigten Infusionen für die Behandlung aufgetretener Blutungen. Demzufolge wird für diesen Endpunkt für alle berichteten Patientenpopulationen kein Zusatznutzen abgeleitet.

Albutrepenonacog alfa wies in allen hier dargestellten Studien ein gutes Verträglichkeitsprofil sowie ein geringes Potenzial für immunogene Reaktionen auf. Bezüglich der weiteren im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Unerwünschte Ereignisse, Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern und Mortalität ist auf Grundlage der verfügbaren Evidenz jedoch keine Über- oder Unterlegenheit von Albutrepenonacog alfa gegenüber Eftrenonacog alfa festzustellen. Insgesamt wird für die genannten Endpunkte kein Zusatznutzen abgeleitet.

Auf Basis der vorgelegten Evidenz in der Therapie der Hämophilie B lässt sich in der Gesamtschau ein **beträchtlicher Zusatznutzen** ableiten. Eine zentrale Rolle kommt bei dieser Einschätzung den Ergebnissen zu den Endpunkten **Annualisierte Blutungsrate** und **Faktorverbrauch in der Prophylaxe** zu. Die in der Therapie der Hämophilie B gerade mit



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

plasmatischen oder (Standard-) rekombinanten FIX-Präparaten nach wie vor üblichen mehrmals wöchentlichen Applikationsfrequenzen bringen auch eine psychische Belastung für die Patienten bzw. deren Eltern oder Betreuer mit sich. Gerade Kinder empfinden die für die Behandlung erforderlichen Injektionen meist als sehr schmerzhaft. Diese Therapielast kann zu einer verzögerten Initiierung einer Dauerbehandlung (Blutungsprophylaxe) oder schlimmstenfalls einer Nichteinhaltung des vorgeschriebenen Behandlungsschemas führen. Dadurch steigt das Risiko, dass verstärkt Blutungen auftreten, die dauerhaft mit einer chronischen Schädigung der Gelenke einhergehen, und ein nachhaltiger Therapieerfolg ist gefährdet. Weniger häufige Injektionen können die Akzeptanz der Prophylaxebehandlung und die Einhaltung des verordneten Behandlungsschemas (Adhärenz) erhöhen. Eine Verbesserung der Therapietreue hat wiederum direkten Einfluss auf den Erfolg der Behandlung:

- Die Reduktion der notwendigen Menge an Blutgerinnungsfaktor pro Infusion sowie die Reduktion der erforderlichen Injektionen wirken sich, in Anbetracht der Notwendigkeit einer lebenslangen Therapie und den mit der Behandlung verbundenen Belastungen und Nebenwirkungen, positiv auf die Lebensqualität der Patienten aus.
- Durch den niedrigeren Verbrauch an FIX-Konzentrat, den verbesserten Blutungsschutz und aufgrund der damit verbundenen Reduktion von kostenintensiven blutungsbedingten Behandlungen und der daraus abgeleiteten Verringerung von langfristigen und irreversiblen Gelenkschäden (Arthropathien) können Kostenvorteile für das Gesundheitssystem entstehen.

Die in den genannten Endpunkten gegenüber der zVT Eftrenonacog alfa, einem ebenfalls halbwertszeitverlängerten FIX-Präparat, beobachteten Ergebnisse zeigen, dass unter Albutrepenonacog alfa Blutungen zuverlässiger bzw. (bei Patienten <12 Jahre) mindestens gleich zuverlässig prophylaktisch verhindert werden, und zwar in allen betrachteten Altersgruppen unter geringerem Einsatz von Faktorpräparat. Aus den hier genannten Gründen ist das Ausmaß des Zusatznutzens daher mindestens als **beträchtlich** einzuschätzen.

Die Therapie und Prophylaxe von Blutungen aller Hämophilie B-Patienten erfolgt durch eine Substitutionstherapie mit FIX-Präparaten, unabhängig von Alter und Schwere der Erkrankung. Der Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa wird daher für die gesamte Patientengruppe der substituionspflichtigen Hämophilie B-Patienten beansprucht.

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

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

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

Hämophilie ist eine angeborene Blutgerinnungsstörung, bei der ein Blutgerinnungsfaktor in unzureichender Menge oder gar nicht vorhanden ist. Bei Hämophilie B-Patienten ist die Menge an funktionalem FIX im Blutplasma herabgesetzt, wodurch die Blutgerinnung verlangsamt wird und die Blutungsdauer verlängert ist. Hämophilie B wird in die Schweregrade leicht, mittelschwer und schwer eingeteilt. Diese Einteilung erfolgt in Abhängigkeit von der Menge des vorhandenen FIX-Spiegels im Blutplasma. Die Ausprägung variiert individuell von Symptombefreiheit bis hin zu lebensgefährlichen Hirnblutungen und ist insbesondere abhängig vom Schweregrad der Erkrankung, der auch die Häufigkeit spontaner Blutungen bedingt. Neben Spontanblutungen sind traumatische Blutungen sowie Blutungen während operativer Eingriffe besonders problematisch; des Weiteren haben langfristig vor allem die bei der schweren Hämophilie B spontan auftretenden Einblutungen in die Gelenke negative medizinische Folgen.

Die Therapie für Hämophilie-Patienten muss lebenslang erfolgen und hat in erster Linie die Vorbeugung vor Blutungen und die erfolgreiche, schnellstmögliche Stillung von Blutungen sowie die Reduzierung aller damit verbundenen Komplikationen und deren Folgeschäden zum Ziel, um die Integration in ein normales soziales Leben zu ermöglichen. Die Behandlung erfolgt durch die Substitution der fehlenden Blutgerinnungsfaktoren mit Blutgerinnungsfaktorkonzentraten.

Die Zielpopulation für Albutrepenonacog alfa beinhaltet alle Hämophilie B-Patienten, bei denen eine Substitutionstherapie mit FIX angezeigt ist, unabhängig vom Alter der Patienten und der Schwere der Erkrankung. Diese Zielpopulation wird im vorliegenden Dossier als substituierungspflichtige Patienten bezeichnet.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Mit der Einführung von halbwertszeitverlängerten rekombinanten FIX-Präparaten wurde ein wichtiger Schritt zur Deckung des Bedarfs an Therapieoptionen mit reduzierter Applikationsfrequenz gegangen: So konnte die Anzahl der zur Prophylaxe notwendigen Injektionen auf eine Injektion alle ein bis zwei Wochen reduziert werden – bei der Behandlung mit Albutrepenonacog alfa ist für Erwachsene sogar eine Verlängerung des Intervalls auf bis zu 21 Tage möglich. Weniger häufige Injektionen können die Akzeptanz der Prophylaxebehandlung und die Einhaltung des verordneten Behandlungsschemas (Adhärenz) erhöhen. Diese Verbesserung der Therapietreue hat direkten Einfluss auf den Erfolg der Behandlung. Durch die dadurch erreichten höheren Talspiegel wird die Blutungskontrolle deutlich verbessert. Daher haben Therapien mit halbwertszeitverlängerten FIX-Präparaten das Potenzial, die Lebensqualität der Patienten zu erhöhen, was auch in klinischen Studien belegt werden konnte. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Verbesserung der Lebensqualität den häufigsten Grund für den Wechsel zu einem halbwertszeitverlängerten Präparat darstellt. Gerade Patienten mit schwerer Hämophilie bevorzugen eine auf eine wöchentliche Gabe Dosis reduzierte Verabreichung der Gerinnungsfaktoren.

Die Vorteile der halbwertszeitverlängerten FIX-Präparate vereint Albutrepenonacog alfa als langwirksames, rekombinantes FIX-Konzentrat mit einer sehr guten Wirksamkeit bei gleichzeitig guter Verträglichkeit. Die Verlängerung der Halbwertszeit durch die genetische Fusion mit Albumin führt zu einem gut verträglichen Molekül mit niedrig immunogenem Potenzial. Mehrere Jahre Erfahrung mit dem Einsatz in der klinischen Praxis können dies mittlerweile sehr gut bestätigen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel). IDELVION <sup>®</sup> kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	563-715 <sup>b</sup>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Der Anteil der GKV-Versicherten wurde aufgrund der Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit für das Jahr 2021 (Stand Juli) mit 88,15% angenommen.</p> <p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel). IDELVION <sup>®</sup> kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	Substitutionspflichtige Hämophilie B Patienten	Beträchtlich <sup>b</sup>	563-715 <sup>c</sup>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt unter Berücksichtigung der Zulassung von Albutrepenonacog alfa als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens und auf Basis der verfügbaren Evidenz im Vergleich zu alternativen Therapieregimen in Modul 4 des vorliegenden Dossiers.</p> <p>c: Der Anteil der GKV-Versicherten wurde aufgrund der Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit für das Jahr 2021 (Stand Juli) mit 88,15% angenommen.</p> <p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung <sup>b</sup>	
A	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel). Substitutions-pflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten <6 Jahre Prophylaxe	59.481,19 € 89.205,96 €
	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel). Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 6-<12 Jahre Prophylaxe	147.211,74 € 206.692,93 €
	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel). Substitutions-pflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 12-<18 Jahre Prophylaxe	262.381,98 € 366.036,38 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung <sup>b</sup>	
	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel). Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten $\geq 18$ Jahre Prophylaxe	321.863,17 € 588.398,34 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: In der Behandlung der substitutionspflichtigen Hämophilie B-Patienten wird zwischen einer prophylaktischen Therapie und einer Bedarfsbehandlung unterschieden. Da die Kosten für eine Bedarfsbehandlung patientenindividuell sind, werden nur die Kosten für die Prophylaxe dargestellt.</p>		

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung <sup>b</sup>			
A	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel).	Eftrenonacog alfa	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten <6 Jahre Prophylaxe	70.333,13 € 93.310,88 €
			Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 6-<12 Jahre Prophylaxe	163.644,01 € 184.305,03 €
			Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 12-<18 Jahre Prophylaxe	275.299,19 € 385.418,86 €
			Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten ≥18 Jahre Prophylaxe	368.610,07 € 499.969,67 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: In der Behandlung der substitutionspflichtigen Hämophilie B-Patienten wird zwischen einer prophylaktischen Therapie und einer Bedarfsbehandlung unterschieden. Da die Kosten für eine Bedarfsbehandlung patientenindividuell sind, werden nur die Kosten für die Prophylaxe dargestellt.</p>				



## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

IDELVION ist ein Arzneimittel, das nur auf ärztliche Verschreibung erhältlich ist. Die Therapie mit IDELVION sollte unter der Aufsicht eines in der Hämophilie-Behandlung erfahrenen Arztes erfolgen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von IDELVION bei zuvor unbehandelten Patienten wurde bisher noch nicht nachgewiesen. Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten für Erwachsene, Kinder und Jugendliche.

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

Dosierung und Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem Schweregrad des FIX-Mangels, nach Ort und Ausmaß der Blutung und nach dem klinischen Zustand des Patienten. Die zu verabreichende Dosis und die Häufigkeit der Verabreichung sollten sich stets nach der individuellen klinischen Wirksamkeit richten. Auch chirurgische Eingriffe werden abhängig von ihrem Ausmaß mit einer individuellen, entsprechenden Einzeldosis und/oder Erhaltungsdosis behandelt. Zur Langzeitprophylaxe gegen Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie B ist die übliche Dosis 35 bis 50 I.E./kg einmal wöchentlich. Manche Patienten, die auf ein einmal wöchentliches Therapieschema gut eingestellt sind, können mit bis zu 75 I.E./kg in einem Intervall von 10 oder 14 Tagen behandelt werden. Bei Patienten >18 Jahren kann eine weitere Verlängerung des Behandlungsintervalls in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). In manchen Fällen, besonders bei jungen Patienten, können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen sind bei der Anwendung von IDELVION möglich. Falls Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, sollten Patienten angewiesen werden, die Anwendung des Arzneimittels sofort zu unterbrechen und ihren Arzt aufzusuchen. Die Patienten sollen über frühe Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen informiert

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Nach wiederholter Behandlung mit humanem FIX sollten die Patienten auf die Bildung neutralisierender Antikörper (Hemmkörper) hin überwacht werden. In der Literatur finden sich Berichte über einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines FIX-Hemmkörpers und allergischen Reaktionen. Daher sollen Patienten mit allergischen Reaktionen auf das Vorhandensein eines Hemmkörpers getestet werden. Weiterhin sollte bedacht werden, dass Patienten mit FIX-Hemmkörpern ein erhöhtes Anaphylaxie-Risiko bei fortgesetzter FIX-Behandlung aufweisen können. Aufgrund des Risikos allergischer Reaktionen auf FIX-Produkte sollte die initiale Gabe von FIX nach Ermessen des behandelnden Arztes unter klinischer Beobachtung durchgeführt werden, sodass gegebenenfalls eine angemessene Therapie von allergischen Reaktionen erfolgen kann.

Wegen des möglichen Risikos thrombotischer Komplikationen sollte bei der Anwendung von FIX-Produkten bei Patienten mit Lebererkrankungen, nach Operationen, bei Neugeborenen oder bei Patienten mit Risiko für thrombotische Ereignisse oder Verbrauchskoagulopathie (disseminierte intravaskuläre Gerinnung, DIC) eine klinische Überwachung auf Frühzeichen thrombotischer Koagulopathie bzw. Verbrauchskoagulopathie mittels geeigneter biologischer Tests erfolgen.

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

Ausführlichere Informationen sind der vollständigen Fachinformation zu entnehmen.