



IQWiG-Berichte – Nr. 1270

# **Albutrepenonacog alfa (Hämophilie B) –**

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

### **Dossierbewertung**

Auftrag: A21-137  
Version: 1.0  
Stand: 11.01.2022

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Albutrepenonacog alfa (Hämophilie B) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

15.10.2021

## Interne Auftragsnummer

A21-137

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Helmut Ostermann

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Dragana Mitrovic und Christian Schepperle.

Das IQWiG dankt den Betroffenen für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Die Betroffenen waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Can Ünal
- Gertrud Egger
- Ulrich Grouven
- Katrin Nink
- Annika Orland
- Ulrike Seay
- Dominik Schierbaum
- Sonja Schiller

### **Schlagwörter**

Albutrepenonacog alfa, Hämophilie B, Nutzenbewertung

### **Keywords**

Albutrepenonacog alfa, Hemophilia B, Benefit Assessment

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>2</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>6</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>6</b>
<b>2.4 Ergebnisse</b> .....	<b>9</b>
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>9</b>
<b>3 Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>11</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>11</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	11
3.1.3 Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	11
3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>13</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	13
3.2.2 Verbrauch .....	14
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	14
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	15
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	15
3.2.6 Versorgungsanteile .....	16
<b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>17</b>
<b>4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....	<b>17</b>
<b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>17</b>
<b>4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>17</b>

<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>18</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>19</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>21</b>
<b>Anhang A</b>	<b>Suchstrategien.....</b>	<b>24</b>
<b>Anhang B</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....</b>	<b>25</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Albutrepenonacog alfa.....	3
Tabelle 3: Albutrepenonacog alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	5
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Albutrepenonacog alfa.....	6
Tabelle 5: Albutrepenonacog alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	10
Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patienten in der GKV- Zielpopulation.....	11
Tabelle 7: Albutrepenonacog alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	17
Tabelle 8: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	17
Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient bezogen auf 1 Jahr.....	18

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
DHR	Deutsches Hämophileregister
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IE	Internationale Einheiten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MAIC	Matching-adjusted indirect Comparison
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis
WFH	World Federation of Hemophilia

## 1 Hintergrund

### 1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Albutrepenonacog alfa gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.10.2021 übermittelt.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pU hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen € überstieg.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.



## 1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

## 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Albutrepenonacog alfa gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.10.2021 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Albutrepenonacog alfa

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel)	<b>Rekombinante</b> oder aus humanem Plasma gewonnene <b>Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate<sup>b</sup></b>

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.  
b. Auswahl des pU: Eftrenonacog alfa  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt aus den dargestellten Optionen den rekombinanten Blutgerinnungsfaktor Eftrenonacog alfa aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die prophylaktische Behandlung gilt eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten. Für die Beurteilung der anlassbezogenen Behandlung ist eine Studiendauer von mindestens 50 Expositionstagen zu gewährleisten.

#### Ergebnisse

Der pU identifiziert keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zum direkten Vergleich von Albutrepenonacog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Da keine direkt vergleichenden Daten vorliegen, legt der pU im Abschnitt „Weitere Untersuchungen“ Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor.

Aufseiten von Albutrepenonacog alfa schließt der pU die offenen, nicht kontrollierten multizentrischen Studien CSL654\_2004, CSL654\_3001, CSL654\_3002, CSL654\_3003 und CSL654\_5005 ein, in die vorbehandelte männliche Hämophilie B-Patienten eingeschlossen wurden. In die Studien CSL654\_2004 und CSL654\_3001 wurden jeweils Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12 bis 65 Jahren, in die Studie CSL654\_3002 Kinder < 12 Jahren, sowie in die Studien CSL654\_3003 und CSL654\_5005 alle Altersgruppen eingeschlossen. In die Studien wurden zwischen 17 und 83 Patienten eingeschlossen. Die Studiendauer betrug zwischen 4 Monaten und 3 Jahren. Bis auf die noch laufende Studie CSL654\_5005 sind alle Studien abgeschlossen.

Für Eftrenonacog alfa zieht der pU Studien B-LONG, Kids B-LONG und B-YOND heran, in die vorbehandelte männliche Hämophilie B-Patienten eingeschlossen wurden. In die Studie B-LONG wurden Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren, in die Studie Kids B-LONG Kinder < 12 Jahren sowie in die Studie B-YOND alle Altersgruppen als Extensionsstudie zu den beiden B-LONG-Studien eingeschlossen. In die Studien wurden zwischen 30 und 123 Patienten eingeschlossen. Die Studiendauer betrug zwischen 1 und 5,4 Jahren, wobei alle Studien abgeschlossen sind.

#### ***Vom pU vorgelegte Vergleiche sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet***

Der pU stellt die Ergebnisse der Studien zu Albutrepenonacog alfa den Ergebnissen aus den Studien zu Eftrenonacog alfa zu Endpunkten aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen deskriptiv gegenüber. Zusätzlich führt er für 2 der Studien selektiv für die Endpunkte annualisierte Blutungsrate und Faktorverbrauch in der Prophylaxe Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Analysen für Patienten  $\geq 12$  Jahre durch.

Eine rein deskriptive Gegenüberstellung der Ergebnisse einzelner Arme verschiedener Studien ist für die Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet. Darüber hinaus sind die vom pU für einzelne Endpunkte durchgeführten MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung. Zudem liegen auch keine hinreichend großen Effekte vor, für die in der vorliegenden Situation eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator sicher ausgeschlossen werden kann, dass sie nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen.

#### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung von Albutrepenonacog alfa bei der Therapie und Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Albutrepenonacog alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa.

Tabelle 3: Albutrepenonacog alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel)	<b>Rekombinante</b> oder aus humanem Plasma gewonnene <b>Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate<sup>b</sup></b>	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert. b. Auswahl des pU: Eftrenonacog alfa G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2016 ab. Dort hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Albutrepenonacog alfa

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel)	<b>Rekombinante</b> oder aus humanem Plasma gewonnene <b>Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate<sup>b</sup></b>
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert. b. Auswahl des pU: Eftrenonacog alfa G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt aus den dargestellten Optionen den rekombinanten Blutgerinnungsfaktor Eftrenonacog alfa aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die prophylaktische Behandlung gilt eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten. Für die Bewertung der Bedarfsbehandlung ist eine Studiendauer von mindestens 50 Expositionstagen zu gewährleisten. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der lediglich eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten berücksichtigt.

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Albutrepenonacog zum direkten Vergleich (Stand zum 06.10.2021) und zu weiteren Untersuchungen (Stand zum 23.07.2021)
- bibliografische Recherchen zu Albutrepenonacog (letzte Suche am 21.07.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Albutrepenonacog (letzte Suche am 09.08.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Albutrepenonacog (letzte Suche am 23.07.2021)

- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 21.07.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 03.08.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 23.07.2021)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Albutrepenonacog (letzte Suche am 09.11.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

### **Direkter Vergleich**

Aus seiner Informationsbeschaffung identifiziert der pU keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Albutrepenonacog alfa mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Auch durch die Vollständigkeitsprüfung wurde keine direkt vergleichende RCT identifiziert.

### **Weitere Untersuchungen**

Da der pU keine Studien für einen direkten Vergleich identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen durch. In Bezug auf die Einschlusskriterien gibt der pU an, Patienten ohne Vorbehandlung sowie Studien zur perioperativen Behandlung mit Faktor-IX-Präparaten nicht zu berücksichtigen. Zur Intervention identifiziert der pU 5 und zu Eftrenonacog alfa 3 nicht aktiv kontrollierte Studien.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Aus der Fachinformation [4] von Albutrepenonacog alfa ergibt sich keine Einschränkung auf vorbehandelte Patienten und auch die perioperative Bedarfsbehandlung ist von der Zulassung umfasst. Allerdings bleibt das Vorgehen des pU ohne Konsequenz, denn durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine zusätzliche, potenziell relevante Studie zu Albutrepenonacog alfa identifiziert. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde verzichtet, da der vom pU vorgelegte Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien insgesamt nicht geeignet ist, um Aussagen zum Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet zu treffen. Dies wird im Folgenden erläutert.

### ***Studienpool des pU***

Die vom pU vorgelegten Studien sind im Folgenden nur kurz zusammenfassend beschrieben. Eine ausführliche Darstellung findet sich in Modul 4 des pU.

### *Studien mit Albutrepenonacog alfa*

Aufseiten von Albutrepenonacog alfa schließt der pU die offenen, nicht kontrollierten multizentrischen Studien CSL654\_2004 [5], CSL654\_3001 [6], CSL654\_3002 [3], CSL654\_3003 [7] und CSL654\_5005 [8] ein. In alle Studien wurden vorbehandelte männliche Hämophilie B-Patienten eingeschlossen: in die Studien CSL654\_2004, CSL654\_3001 jeweils Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12 bis 65 Jahren, in die Studie CSL654\_3002 Kinder < 12 Jahren, sowie in die Studien CSL654\_3003 und CSL654\_5005 alle Altersgruppen. In die kleinste Studie wurden 17 und in die größte Studie 83 Patienten eingeschlossen. Die Behandlung mit Albutrepenonacog alfa zur Blutungsprophylaxe sowie eine erforderliche Bedarfsbehandlung entsprach weitgehend den Anforderungen der Fachinformation [4]. Primäre Endpunkte waren entweder die Bildung von Hemmkörpern, spontane Blutungen oder therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse (UE). Die Studiendauer betrug zwischen 4 Monaten und 3 Jahren. Nur die Studie CSL654\_5005 ist noch laufend.

### *Studien mit Eftrenonacog alfa*

Für Eftrenonacog alfa zieht der pU Studien B-LONG [9], Kids B-LONG [10] und B-YOND [11] heran. In die Studien wurden vorbehandelte männliche Hämophilie B-Patienten eingeschlossen: in die Studie B-LONG Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren, in die Studie Kids B-LONG Kinder < 12 Jahren sowie in die Studie B-YOND alle Altersgruppen als Extensionsstudie zu den beiden B-LONG-Studien. In die kleinste Studie wurden 30 und in die größte Studie 123 Patienten eingeschlossen. Die Behandlung mit Eftrenonacog alfa zur Blutungsprophylaxe sowie eine erforderliche Bedarfsbehandlung erfolgte jeweils gemäß den Anforderungen der Fachinformation [12]. Primärer Endpunkt waren entweder die annualisierte Blutungsrate oder Bildung von Hemmkörpern. Die Studiendauer betrug zwischen 1 und 5,4 Jahren. Alle Studien sind abgeschlossen.

### ***Vom pU vorgelegte Vergleiche***

Der pU stellt die Ergebnisse der Studien zu Albutrepenonacog alfa den Ergebnissen aus den Studien zu Eftrenonacog alfa Endpunkten aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen deskriptiv gegenüber. Er legt keine Effektschätzungen für den Vergleich der Intervention mit der Vergleichstherapie vor.

Darüber hinaus legt der pU für die Endpunkte annualisierte Blutungsrate und Faktorverbrauch in der Prophylaxe Matching-adjusted indirect Comparison (MAIC)-Analysen vor. Für Albutrepenonacog alfa zieht er für die MAIC-Analyse individuelle Patientendaten und für die Studien zu Eftrenonacog alfa aggregierte Daten heran. In die MAIC-Analysen gehen jeweils nur die Ergebnisse der Studie CSL654\_3001 für Albutrepenonacog alfa und der Studie B-LONG für Eftrenonacog alfa für Patienten  $\geq 12$  Jahre ein. Der pU begründet sein Vorgehen nicht.

***Vergleiche einzelner Arme verschiedener Studien sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet***

Die rein deskriptive Gegenüberstellung der Ergebnisse einzelner Arme verschiedener Studien ist für die Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet, zumal der pU nicht die Ähnlichkeit der Studien für Intervention und Vergleich untersucht.

MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator sind grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung [13]. Bei nicht randomisierten Vergleichen ohne Brückenkomparator sind für die Confounderadjustierung regelhaft nur solche Verfahren sinnvoll, die im Gegensatz zur MAIC-Analyse unter Verwendung von individuellen Patientendaten durchgeführt werden [14]. Die MAIC-Analyse hingegen berücksichtigt Confounding auf Basis aggregierter Daten. Somit sind die vom pU vorgelegten Ergebnisse auf Basis von MAIC-Analysen nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa geeignet. Darüber hinaus ist das Vorgehen des pU, die MAIC-Analysen nur selektiv für einzelne Endpunkte durchzuführen, nicht sachgerecht.

Ungeachtet des Vorgehens des pU, liegen keine hinreichend großen Effekte vor, für die in der vorliegenden Situation eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator sicher ausgeschlossen werden kann, dass sie nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen.

## **2.4 Ergebnisse**

Für die Bewertung von Albutrepenonacog alfa bei der Therapie und Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa bei der Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa für diese Patienten nicht belegt.

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.



Tabelle 5: Albutrepenonacog alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel)	<b>Rekombinante</b> oder aus humanem Plasma gewonnene <b>Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate<sup>b</sup></b>	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert. b. Auswahl des pU: Eftreponacog alfa G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Albutrepenonacog alfa einen beträchtlichen Zusatznutzen ohne Angabe einer Aussagesicherheit ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2016 ab. Dort hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

### 3 Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie

#### 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Hämophilie B stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Albutrepenonacog alfa wird gemäß der Fachinformation als Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel) aller Altersgruppen verabreicht [4].

##### 3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt, dass Albutrepenonacog alfa den therapeutischen Bedarf hinsichtlich einer reduzierten Behandlungsfrequenz, einem sehr zuverlässigen Blutungsschutz und einer verbesserten Blutungskontrolle zur Behandlung von Patienten mit Hämophilie B in hohem Maße erfülle.

##### 3.1.3 Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU leitet die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte her. In Tabelle 6 wird das Vorgehen des pU zusammengefasst und nachfolgend beschrieben.

Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	prävalente Patienten im Jahr 2021	-	631–790
2	inzidente Patienten im Jahr 2021	-	8–21
3	Summe prävalente und inzidente Patienten im Jahr 2021	-	639–811
4	GKV-Anteil	88,15	563–715

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

##### Schritt 1: Prävalente Patienten im Jahr 2021

Der pU schätzt als Ausgangsbasis für die Untergrenze 628 Patienten mit Hämophilie B im Jahr 2018 für Deutschland basierend auf einer Umfrage der World Federation of Hemophilia (WFH) [15]. Als Obergrenze verwendet er 785 im Deutschen Hämophileregister (DHR) [16] gemeldete Patienten im Jahr 2018. Unter Berücksichtigung von 40 966 691 männlichen Einwohnern in Deutschland zum Stand 31.12.2018 [17] berechnet der pU eine Prävalenzspanne von 1,53 pro 100 000 männliche Einwohner bis 1,92 pro 100 000 männliche Einwohner für das Jahr 2018.

Bezogen auf die Bevölkerungsvorausberechnung (Variante G1-L1-W1, Bevölkerungsminimum) für die männliche Bevölkerung mit einer Anzahl von 41 211 000 zum Stand 31.12.2021 [18] ergeben sich laut pU schließlich 631 bis 790 prävalente Patienten mit Hämophilie B im Jahr 2021.

### **Schritt 2: Inzidente Patienten im Jahr 2021**

Der pU geht anhand verschiedener Quellen von einer Inzidenz für die Hämophilie B zwischen 1 pro 20 000 bis 1 pro 50 000 männliche Lebendgeburten aus [19-23]. Er wendet diese Inzidenzangaben auf die vorausberechnete Anzahl von 401 000 Jungen im Alter von unter 1 Jahr zum Stand 31.12.2021 (Variante G1-L1-W1) [18] in Deutschland an und schätzt somit für das Jahr 2021 eine Anzahl von 8 bis 21 inzidenten Patienten mit Hämophilie B.

### **Schritt 3: Summe prävalente und inzidente Patienten im Jahr 2021**

Der pU summiert die Patientenzahlen aus Schritt 1 und 2 und ermittelt somit 639 bis 811 Patienten im Jahr 2021. Er nimmt an, dass die reale Zahl von Patienten mit Hämophilie B innerhalb der Spanne liegt.

### **Schritt 4: GKV-Anteil**

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 88,15 % für das Jahr 2021 [24,25] ermittelt der pU eine Anzahl von 563 bis 715 Patienten mit Hämophilie B in der GKV-Zielpopulation.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Die Angaben des pU sind rechnerisch nachvollziehbar. Folgende Aspekte sind bei der Herleitung der Zielpopulation zu beachten:

Im Vergleich mit einer Anzahl von 580 bis 660 Patienten mit Hämophilie B in der GKV-Zielpopulation in vergangenen Verfahren im Anwendungsgebiet [26,27] liegt die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation im aktuellen Verfahren in der Obergrenze höher.

Unterschiede ergeben sich zum einen durch die Verwendung der Prävalenz plus Inzidenz als Ausgangsbasis im aktuellen Verfahren, während in vorherigen Verfahren ausschließlich die Prävalenz herangezogen wurde: Der pU berechnet die Anzahl der Patienten durch Addition der Prävalenz für das Jahr 2021 zuzüglich der inzidenten Patienten für das Jahr 2021. Das Vorgehen des pU führt somit potenziell zu einer Doppelerfassung inzidenter Patienten im Jahr 2021. Die sich daraus ergebende potenzielle Überschätzung ist aufgrund der verhältnismäßig geringen Zahl inzidenter Patienten aber als gering anzunehmen.

Als Quellen wurden im aktuellen Verfahren Angaben der WFH (Untergrenze) und Angaben des DHR (Obergrenze) für die Jahre 2018 zugrunde gelegt, während in vorherigen Verfahren Angaben des DHR (Untergrenze) aus dem Jahr 2010 und vom morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich (Obergrenze) für das Ausgleichsjahr 2014 verwendet wurden. Es liegen aktuellere Angaben zur Anzahl der Patienten mit Hämophilie B vor. Die WFH berichtet für das Jahr 2019 von 712 [19] und für das Jahr 2020 von 774 Patienten mit Hämophilie B [28].

Das DHR meldet im Jahresbericht 2019 (Datenstand: 22.11.2021) 784 Patienten mit Hämophilie B [29].

Es ist deshalb davon auszugehen, dass die Angaben des pU zur Obergrenze insgesamt in einer plausiblen Größenordnung liegen. Die Untergrenze ist unterschätzt.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patienten**

Der pU geht von nahezu unveränderten Patientenzahlen bis in das Jahr 2025 aus. Er weist darauf hin, dass die Hämophilie B eine angeborene Blutgerinnungsstörung ist, deren Inzidenz sich nur aufgrund eines die Erkrankung begünstigenden Fortpflanzungsverhaltens oder einer gesteigerten Neumutationsrate erhöhen könne.

#### **3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 7 in Verbindung mit Tabelle 8.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate.

Der pU stellt neben den Kosten für Albutrepenonacog alfa nur die Kosten für Eftrenonacog alfa als zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Der pU macht keine Angaben zu den Kosten von weiteren Faktor-IX-Präparaten.

Gemäß den Fachinformationen richten sich Dosierung und Dauer der Substitutionstherapie nach dem Schweregrad des Faktor-IX-Mangels, nach Ort und Ausmaß der Blutung und nach dem klinischen Zustand des Patienten [4,12].

Der pU beschreibt, dass er nur die Kosten für die Prophylaxe darstellt, da die Kosten für eine Bedarfsbehandlung patientenindividuell unterschiedlich sind. Das ist nachvollziehbar.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [4,12]. Für Eftrenonacog alfa weist der pU für Jungen ab 12 Jahren eine Behandlungsdauer alle 7 bis 14 Tage aus. Gemäß der Fachinformation [12] können einige Patienten, die mit einem Behandlungsregime mit 10-tägigem Intervall gut eingestellt sind, möglicherweise in einem Intervall von 14 oder mehr Tagen behandelt werden.

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten von Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa rechnet der pU mit einer ungerundeten Anzahl an Behandlungstagen.

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Dosierung von Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa richtet sich nach dem Körpergewicht. Angaben hierzu gewinnt der pU aus dem Mikrozensus 2017 des Statistischen Bundesamtes für beide Geschlechter [30]. Er gibt ein durchschnittliches Körpergewicht pro Altersgruppe an (< 6 Jahre: 12,7 kg, 6 bis < 12 Jahre: 32,3 kg, 12 bis < 18 Jahre: 58,4 kg, Erwachsene: 76,5 kg). Unter Berücksichtigung der ausschließlich männlichen Bevölkerung pro Altersgruppe ergibt sich jeweils ein höheres durchschnittliches Körpergewicht. Daraus folgt unter Berücksichtigung von Verwurf überwiegend ein höherer Verbrauch je Altersgruppe als vom pU angegeben.

Der pU legt für Albutrepenonacog alfa für alle Altersgruppen die laut Fachinformation übliche Dosierung von 35 bis 50 Internationalen Einheiten (IE) pro kg Körpergewicht 1-mal wöchentlich zugrunde [4]. Für Patienten ab 12 Jahren berücksichtigt er zudem eine Dosierung von 75 IE pro kg Körpergewicht alle 10 bis 14 Tage, mit der laut Fachinformation manche Patienten behandelt werden können, die auf ein 1-mal wöchentliches Therapieschema gut eingestellt sind. Für Erwachsene stellt der pU außerdem eine Dosierung von 100 IE pro kg Körpergewicht alle 21 Tage dar.

Für Eftrenonacog alfa legt der pU gemäß der Fachinformation [12] für Patienten unter 12 Jahren eine Dosis von 50 IE pro kg bis 60 IE pro kg Körpergewicht 1-mal wöchentlich zugrunde. Für Patienten ab 12 Jahren setzt er eine Dosis von 50 IE pro kg Körpergewicht 1-mal wöchentlich oder 100 IE pro kg Körpergewicht alle 10 bis 14 Tage an.

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Laut pU werden Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate seit dem 01.09.2020 nicht mehr direkt von Krankenhäusern und Hämophiliezentren, sondern über öffentliche Apotheken vertrieben. Die Angaben des pU zum Apothekenabgabepreis je N1-Packung von Albutrepenonacog alfa weichen geringfügig von den Angaben in der Lauer-Taxe mit Stand vom 15.07.2021 ab. Die Angaben des pU zu Eftrenonacog alfa geben diesen Stand der Lauer-Taxe korrekt wieder.

Der pU führt aus, dass gemäß § 3 Packungsgrößenverordnung, Satz 1, Arzneimittel zur Behandlung von Hämophilie im Rahmen der definierten Normgrößen zusammengestellt und als Abgabe einer Einzelpackung bewertet werden dürfen [31]. Die „fiktive“ N3-Normgröße entspricht laut pU demnach 29 bis 30 Einzelpackungen. Er geht von einer Abgabe von jeweils 30 N1-Packungen als fiktive N3-Packung aus. Der pU berechnet für Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa die Kosten einer fiktiven N3-Packung über 2 Komponenten:

- 1) Für 1 N1-Packung legt der pU den Apothekenverkaufspreis gemäß Lauer-Taxe zugrunde unter Berücksichtigung des Apothekenrabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V und des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V.
- 2) Für 29 N1-Packungen geht der pU vom Herstellerabgabepreis pro N1-Packung gemäß Lauer-Taxe aus und berechnet den Apothekenabgabepreis ohne Berücksichtigung der Apothekenzuschläge und des Notdienstzuschlags. Ausgehend vom Apothekenabgabepreis pro Packung berücksichtigt er erneut den Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V und den Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V.

Schließlich summiert er die Kosten von den Komponenten 1) und 2).

Die unterschiedliche Vorgehensweise bei der Berechnung der N1-Packung (siehe 1) und insbesondere der 29 N1-Packungen (siehe 2) ist nicht nachvollziehbar. Der pU legt für die Kostenberechnung einer fiktiven N3-Packung 2 unterschiedliche Apothekenverkaufspreise für identische Einzelpackungen zugrunde. Dies begründet er nicht mit entsprechenden Quellen. Werden für identische Einzelpackungen jeweils derselbe Apothekenverkaufspreis gemäß Lauer-Taxe abzüglich des Apothekenrabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V und des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V zugrundegelegt, ergeben sich jeweils höhere Kosten im Vergleich zu den vom pU ausgerechneten Kosten für eine fiktive N3-Packung.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU stellt für Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa die Kosten für die Bestimmung des Faktors IX sowie für die Hemmkörperbestimmung dar. Da die Häufigkeit dieser Leistungen aber patientenindividuell unterschiedlich ist und kein regelhafter Unterschied in der Inanspruchnahme zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen zwischen Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa besteht, berücksichtigt der pU diese Kosten nicht bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten für Albutrepenonacog alfa pro Patient mit

- 59 481,19 € bis 89 205,96 € (Alter < 6 Jahre),
- 147 211,74 € bis 206 692,93 € (Alter 6 bis < 12 Jahre),
- 262 381,98 € bis 366 036,38 € (Alter 12 bis < 18 Jahre),
- 321 863,17 € bis 588 398,34 € (Erwachsene).

Die Angaben beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Für Albutrepenonacog alfa ergeben sich unter Berücksichtigung der Kosten von 30 N1-Packungen auf Grundlage der Kosten von 1 N1-Packung (Berechnung siehe Abschnitt 3.2.3) und des anfallenden überwiegend höheren Verbrauchs (siehe Abschnitt 3.2.2) jeweils höhere Arzneimittelkosten pro Jahr im Vergleich zu

den vom pU ausgerechneten Kosten, außer für die Obergrenze bei Erwachsenen, die rechnerisch nicht nachvollziehbar und folglich überschätzt ist.

Für Eftrenonacog alfa ergeben sich unter Berücksichtigung der Kosten von 30 N1-Packungen auf Grundlage der Kosten von 1 N1-Packung (Berechnung siehe Abschnitt 3.2.3) und des anfallenden überwiegend höheren Verbrauchs (siehe Abschnitt 3.2.2) ebenfalls jeweils höhere Arzneimittelkosten pro Jahr im Vergleich zu den vom pU ausgerechneten Kosten.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 9 in Abschnitt 4.4.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU beschreibt u. a., dass sich Albutrepenonacog alfa bereits wenige Jahre nach Zulassung im klinischen Alltag als Therapie der Wahl etabliert hat und bereits bei etwa der Hälfte der Prophylaxe-Patienten in Deutschland als Standardtherapie eingesetzt wird [32].

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Albutrepenonacog alfa kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Albutrepenonacog alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel)	<b>Rekombinante</b> oder aus humanem Plasma gewonnene <b>Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate<sup>b</sup></b>	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert. b. Auswahl des pU: Eftrenonacog alfa G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 8: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Albutrepenonacog alfa	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel)	563–715	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation liegen unter Berücksichtigung des Vorgehens des pU, der verwendeten Quellen sowie der aktuelleren Datengrundlage in der Obergrenze in einer plausiblen Größenordnung. Die Untergrenze ist unterschätzt.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			



#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxen) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Albutrepenonacog alfa	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel), davon:					Die Kostenberechnung des pU für Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa ist nicht nachvollziehbar. Es ergeben sich unter Berücksichtigung der Kosten von 30 Einzelpackungen auf Grundlage der Kosten von 1 N1-Packung und des anfallenden überwiegend höheren Verbrauchs jeweils höhere Arzneimittelkosten pro Jahr im Vergleich zu den vom pU ausgerechneten Kosten, außer für die Obergrenze für Albutrepenonacog alfa bei Erwachsenen, die überschätzt ist.
	Alter < 6 Jahre	59 481,19–89 205,96	0	0	59 481,19–89 205,96	
	Alter 6 bis < 12 Jahre	147 211,74–206 692,93			147 211,74–206 692,93	
	Alter 12 bis < 18 Jahre	262 381,98–366 036,38			262 381,98–366 036,38	
	Erwachsene	321 863,17–588 398,34			321 863,17–588 398,34	
Eftrenonacog alfa	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel), davon:					
	Alter < 6 Jahre	70 333,13–93 310,88	0	0	70 333,13–93 310,88	
	Alter 6 bis < 12 Jahre	163 644,01–184 305,03			163 644,01–184 305,03	
	Alter 12 bis < 18 Jahre	275 299,19–385 418,86			275 299,19–385 418,86	
	Erwachsene	368 610,07–499 969,67			368 610,07–499 969,67	
a. Angaben des pU. Die Angaben beinhalten die Kosten der Prophylaxe. Die Kosten der Bedarfstherapie sind patientenindividuell unterschiedlich und wurden vom pU in seinem Dossier nicht differenziert dargestellt.						
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„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 IE/kg einmal wöchentlich. Manche Patienten, die auf ein einmal wöchentliches Therapieschema gut eingestellt sind, können mit bis zu 75 IE/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 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.“*

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Kenet G, Chambost H, Male C et al. Long-acting recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in children. Results of a phase 3 trial. *Thromb Haemost* 2016; 116(4): 659-668. <https://dx.doi.org/10.1160/TH16-03-0179>.
4. CSL Behring. IDELVION 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./2000 I.E./3500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 18.10.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
5. Martinowitz U, Lissitchkov T, Lubetsky A et al. Results of a phase I/II open-label, safety and efficacy trial of coagulation factor IX (recombinant), albumin fusion protein in haemophilia B patients. *Haemophilia* 2015; 21(6): 784-790. <https://dx.doi.org/10.1111/hae.12721>.
6. Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T et al. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood* 2016; 127(14): 1761-1769. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-09-669234>.
7. CSL Behring. A Safety and Efficacy Extension Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX with Albumin (rIX-FP) in Patients With Hemophilia B [online]. 2021 [Zugriff: 22.11.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02053792>.
8. CSL Behring. A prospective, non-interventional study to investigate the effectiveness of a recombinant fusion protein linking coagulation Factor IX with recombinant albumin (rIX-FP) in patients with hemophilia B [online]. 2021 [Zugriff: 22.11.2021]. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00015079>.
9. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *N Engl J Med* 2013; 369(24): 2313-2323. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1305074>.
10. Fischer K, Kulkarni R, Nolan B et al. Recombinant factor IX Fc fusion protein in children with haemophilia B (Kids B-LONG): results from a multicentre, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol* 2017; 4(2): e75-e82. [https://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(16\)30193-4](https://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(16)30193-4).

11. Pasi KJ, Fischer K, Ragni M et al. Long-term safety and sustained efficacy for up to 5 years of treatment with recombinant factor IX Fc fusion protein in subjects with haemophilia B: Results from the B-YOND extension study. *Haemophilia* 2020; 26(6): e262-e271. <https://dx.doi.org/10.1111/hae.14036>.
12. SOBI. ALPROLIX [online]. 2021 [Zugriff: 18.10.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-6-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf).
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; Rapid Report [online]. 2020 [Zugriff: 02.06.2020]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A19-43\\_Versorgungsnaher-Daten-zum-Zwecke-der-Nutzenbewertung\\_Rapid-Report\\_V1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/A19-43_Versorgungsnaher-Daten-zum-Zwecke-der-Nutzenbewertung_Rapid-Report_V1-1.pdf).
15. World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2018 [online]. 2019 [Zugriff: 09.10.2020]. URL: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1731.pdf>.
16. Paul-Ehrlich-Institut. DHR [online]. 2021 [Zugriff: 24.11.2021]. URL: <https://www.pei.de/DE/regulation/melden/dhr/dhr-node.html>.
17. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschland - Altersjahre und Geschlecht (Stand 31.12.2018) [online]. 2018 [Zugriff: 30.07.2021]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
18. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand - Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre [online]. 2021 [Zugriff: 04.08.2021]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/\\_inhalt.html#sprg233978](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/_inhalt.html#sprg233978).
19. World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2019 [online]. 2020 [Zugriff: 20.07.2021]. URL: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1806.pdf>.
20. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* 2020; 26 Suppl 6: 1-158. <https://dx.doi.org/10.1111/hae.14046>.
21. Giannelli F, Choo KH, Rees DJ et al. Gene deletions in patients with haemophilia B and anti-factor IX antibodies. *Nature* 1983; 303(5913): 181-182.
22. Hemophilia of Georgia. Protocols for the treatment of hemophilia and von Willebrand disease (Revised April 2021). 2021.
23. Konkle BA, Huston H, Nakaya Fletcher S. Hemophilia B [online]. 2017. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1495/>.

24. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung - Deutsche und nichtdeutsche Bevölkerung nach Geschlecht, Stand 31.03.2021 [online]. 2021 [Zugriff: 04.08.2021]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
25. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln; Stand: Juli 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 30.07.2021]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2021Bund\\_Juli\\_2021.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf).
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 2016 [Zugriff: 17.08.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2804/2016-12-15\\_AM-RL-XII\\_Eftrenonacog-alfa\\_D-233\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2804/2016-12-15_AM-RL-XII_Eftrenonacog-alfa_D-233_BAnz.pdf).
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 2016 [Zugriff: 16.12.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4108/2016-12-15\\_AM-RL-XII\\_Eftrenonacog-alfa\\_D-233\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4108/2016-12-15_AM-RL-XII_Eftrenonacog-alfa_D-233_TrG.pdf).
28. World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2020 [online]. 2021 [Zugriff: 16.12.2021]. URL: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2045.pdf>.
29. Paul-Ehrlich-Institut. Deutsches Hämophilieregister; Jahresbericht 2019 [online]. 2021 [Zugriff: 16.12.2021]. URL: [https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophilieregister/dhr-jahresbericht-2019.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophilieregister/dhr-jahresbericht-2019.pdf?__blob=publicationFile&v=4).
30. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung aus dem Jahr 2017 [online]. 2021 [Zugriff: 20.07.2021]. URL: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=223:38826191D>.
31. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Bestimmung und Kennzeichnung von Packungsgrößen für Arzneimittel in der vertragsärztlichen Versorgung [online]. 2020 [Zugriff: 20.07.2021]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/packungsv/>.
32. C. S. L. Behring. Datenerhebung basierend auf einer proprietären longitudinalen Patienten- und Volumen-Tracking-Plattform in Deutschland. Data on File. 2021.

## Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
albutrepenonacog OR csl-654 OR rIX-FP

#### 2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
albutrepenonacog* OR csl654 OR csl-654 OR rIX-FP OR rIXFP

#### 3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
albutrepenonacog OR csl654 OR csl-654 OR csl 654 OR rIX-FP OR rIXFP OR rIX FP

## **Anhang B Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)**

### **Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>
Ostermann, Helmut	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein



Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?