

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®)

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 01.08.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	27
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	32
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	34

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der Endpunktkategorie „Morbidity“ für Studie B-LONG	12
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der Endpunktkategorie „Morbidity“ für Studie Kids B-LONG.....	13
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der Endpunktkategorie „Morbidity“ für Studie B-YOND.....	14
Tabelle 1-10: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der Endpunktkategorie „Morbidity“ für Studie PUPs B-LONG	16
Tabelle 1-11: Zusammenfassung der Ergebnisse zum perioperativen Management mit Eftrenonacog alfa	17
Tabelle 1-12: Veränderung des Haem-A-QoL nach 52 Wochen im Vergleich zu Baseline in Studie B-LONG	18
Tabelle 1-13: Veränderung des Haem-A-QoL nach 48 Monaten Wochen im Vergleich zu Baseline in Studie B-YOND	19
Tabelle 1-14: Zusammenfassung zur Entwicklung von Inhibitoren gegen FIX in den dargestellten Studien	20
Tabelle 1-15: Zusammenfassung zu unerwünschten Ereignissen in den dargestellten Studien.....	20
Tabelle 1-16: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse zur Pharmakokinetik von Eftrenonacog alfa	21
Tabelle 1-17: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-18: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-19: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	32

Tabelle 1-21: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) 33

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABR	Annualisierte Blutungsrate (Annualised Bleeding Rate)
AESI	Adverse Event of Special Interest
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area Under the Curve
EHL-rFIX	Rekombinante FIX-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit (Extended-Half-Life)
FAS	Full-Analysis-Set
FIX	Gerinnungsfaktor IX
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Haem-A-QoL	Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults
I. E.	Internationale Einheit
IQR	Interquartilsabstand
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
pdFIX	Humanplasmatische FIX-Präparate (plasma-derived FIX)
SD	Standardabweichung
SHL-rFIX	Rekombinante FIX-Präparate mit Standardhalbwertszeit (Standard-Half-Life)
SUE	Schwerwiegendes UE
t _{1/2}	Halbwertszeit
UE	Unerwünschtes Ereignis

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

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Swedish Orphan Biovitrum GmbH
Anschrift:	Fraunhoferstr. 9a 82152 Martinsried

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Anschrift:	SE-112 76 Stockholm Schweden

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

Wirkstoff:	Eftrenonacog alfa
Handelsname:	ALPROLIX®
ATC-Code:	B02BD04
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42382
Pharmazentralnummer (PZN)	11711098 (250 I. E.) 11711106 (500 I. E.) 11711112 (1000 I. E.) 11711135 (2000 I. E.) 11711158 (3000 I. E.)
ICD-10-GM-Code	D67 (Hereditärer Faktor-IX-Mangel)
Alpha-ID	I27821 (Hämophilie B)

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 ^a
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). ALPROLIX kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	12. Mai 2016	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Beim vorliegenden Dossier handelt es sich um eine Neubewertung auf Grund einer Überschreitung der 30-Millionen-Euro-Umsatzgrenze nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V.

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 ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). ALPROLIX kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	Rekombinante Faktor IX (FIX)-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit. Dies umfasst die Wirkstoffe Nonacog beta pegol und Albutrepenonacog alfa. ¹

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 Unterstreichnung zu markieren.

¹ Der G-BA hat im Rahmen eines Beratungsgesprächs abweichend „rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate“ als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Wie jedoch in Modul 3A, Abschnitt 3.1 ausführlich dargelegt, sind im Anwendungsgebiet der Hämophilie B, unter anderem auf Basis der heutigen Versorgungssituation, nur noch FIX-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit als adäquate zVT anzusehen.

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

Wie in Modul 3A, Abschnitt 3.1 ausführlich dargelegt und im Folgenden kurz zusammengefasst, sind im Anwendungsgebiet der Hämophilie B, unter anderem auf Basis der heutigen Versorgungssituation, nur noch FIX-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit (EHL-rFIX) als adäquate zVT anzusehen:

- Durch EHL-rFIX kann im Vergleich zu humanplasmatischen FIX-Präparaten (pdFIX) bzw. rekombinanten FIX-Präparaten mit Standardhalbwertszeit (SHL-rFIX) eine effektivere blutungsvorbeugende Versorgung bei gleichzeitig reduzierter Behandlungsbelastung und einer für den Patienten leichter umsetzbaren und wirksameren Prophylaxe erreicht werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Die Analyse von Verordnungs- und Registerdaten zeigt, dass pdFIX- und SHL-rFIX nur einen geringen Versorgungsanteil in Deutschland einnehmen. In der klinischen Realität und im Versorgungsalltag in Deutschland werden Patienten zum überwiegenden Anteil (ca. 72 % der abgegebenen I. E.) mit EHL-rFIX behandelt.
- Die Versorgungsrelevanz von pdFIX geht seit der Einführung von EHL-rFIX kontinuierlich und stark zurück. Insbesondere bei der langfristigen prophylaktischen Behandlung von Kindern spielen pdFIX praktisch keine Rolle mehr.
- Bereits im Jahr 2018 vertraten klinische Experten die Einschätzung, dass EHL-rFIX gegenüber pdFIX bzw. SHL-rFIX deutliche Vorteile zeigen, eine effektive Prophylaxe ermöglichen und daher als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Bewertung herangezogen werden sollten. Diese Sicht wurde im Rahmen einer mündlichen Anhörung 2022 erneut und deutlich vorgebracht. EHL-rFIX sind die führenden Präparate im klinischen Alltag.
- Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung liegen frühere Beschlüsse des G-BA für die Klasse der EHL-rFIX vor. Diese Klasse sollte somit bei der Bestimmung einer aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie bevorzugt herangezogen werden.

Aus diesen genannten Gründen stellen EHL-rFIX die aktuell gültige zweckmäßige Vergleichstherapie für das Orphan-Drug Eftrenonacog alfa dar und sind in der vorliegenden Bewertung heranzuziehen. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst somit die Wirkstoffe Nonacog beta pegol und Albutrepenonacog alfa.

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)

Mit den im vorliegenden Dossier dargestellten vier nicht randomisierten und nicht kontrollierten Studien (B-LONG, Kids B-LONG, B-YOND und PUPs B-LONG) wird die beste verfügbare Evidenz zur Bewertung von Eftrenonacog alfa dargestellt, die in einem – in Einklang mit den regulatorischen Anforderungen stehenden – umfangreichen Studienprogramm gewonnen wurde. Zudem werden vorliegende Real-World-Beobachtungen deskriptiv beschrieben. In der Gesamtschau dieser Evidenz ist die Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

Im Folgenden werden ausgewählte Ergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa dargestellt, eine detaillierte und vollständige Darstellung findet sich in Modul 4A dieses Dossiers.

Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa in der Nutzendimension „Morbidity“

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der Endpunktkategorie „Morbidity“ für Studie B-LONG

	Gruppe 1 Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe FAS = 63	Gruppe 2 Individualisierte Prophylaxe (Intervall) FAS = 29	Gruppe 3 Bedarfs- behandlung FAS = 27
B-LONG, FAS			
Annualisierte Blutungsraten			
ABR, Gesamt			
Median	2,95	1,38	17,69
(IQR)	(1,01 – 4,35)	(0,00 – 3,43)	(10,77 – 23,24)
Mittelwert (SD)	3,07 (2,87)	2,45 (3,02)	18,70 (10,03)
Rate Ratio [95 %-KI]			
Reduktion der ABR im Vergleich zu Gruppe 3 ^{1,2}	0,17 [0,11; 0,24] 83 % (p < 0,001)	0,13 [0,08; 0,20] 87 % (p < 0,001)	-
Anzahl an Injektionen, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden			
Mit einer einzelnen Injektion Eftrenonacog	142 von 167	57 von 67	376 von 402

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Gruppe 1 Wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe FAS = 63	Gruppe 2 Individualisierte Prophylaxe (Intervall) FAS = 29	Gruppe 3 Bedarfs- behandlung FAS = 27
alfa behandelbare Blutungsepisoden ³	(85,0 %)	(85,1 %)	(93,5 %)
Bewertung des Ansprechens auf die Injektion sowie die allgemeine Behandlung			
Bewertung des Ansprechens auf die Injektion zur Behandlung von Blutungsepisoden durch den Patienten als Exzellente oder Gut ⁴	146 von 191 (76,4 %)	57 von 74 (77,0 %)	363 von 425 (85,4 %)
Bewertung des allg. Ansprechens des Patienten auf die Behandlung durch den Prüfarzt als Exzellente oder Effektiv ⁴	264 von 267 (98,9 %)	122 von 123 (99,2 %)	94 von 96 (97,9 %)
Dosierungsintervall			
Dosierungsintervall in Tagen Median (IQR)	_ 5	12,53 (10,38; 13,37)	_ 5
Für fünf Patienten (zwei Patienten in Gruppe 1 und drei Patienten in Gruppe 3) lagen keine ausreichenden Daten vor, um sie in die Wirksamkeitsanalyse zu integrieren. ¹ Nur unter Berücksichtigung von Patienten, die mindestens sechs Monate in der Studie waren. ² Der Vergleich der annualisierten Blutungsraten zwischen den beiden Prophylaxe-Therapieregimen (Gruppe 1 und Gruppe 2) und der Bedarfsbehandlung (Gruppe 3) in B-LONG wurde in einem hierarchischen „Step-down“-Verfahren durchgeführt: Die Analyse startete mit einem Vergleich der annualisierten Blutungsraten in Gruppe 1 (wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe) und Gruppe 3 (Bedarfsbehandlung) unter Verwendung eines Poisson-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als Kovariate. Wenn die Prophylaxe keinen signifikanten Behandlungserfolg zeigen konnte (zweiseitig getestet zu einem Signifikanzniveau von 5 %), wurden keine weiteren Tests durchgeführt. Eine Überlegenheit der Prophylaxe konnte mit dieser Studie dann nicht gezeigt werden. Wenn die klinische Wirksamkeit der wöchentlichen Prophylaxe durch die Studienergebnisse gezeigt werden konnte, wurde in einem zweiten Schritt auf die gleiche Weise Gruppe 2 (individualisierte Prophylaxe (Intervall)) mit Gruppe 3 verglichen. ³ Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Gesamtzahl der Blutungsepisoden mit einer Bewertung. ⁴ Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Gesamtzahl der Injektionen mit einer Bewertung bzw. der Anzahl der insgesamt vorliegenden Antworten (Visiten mit Bewertung). ⁵ Die Analyse liegt nur für Studienarm 2 vor, da in Gruppe 1 ein fixes Dosierungsintervall von 7 Tagen vorgegeben war. Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein operativer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen, sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen. FAS: Full-Analysis-Set; I. E.: Internationale Einheit; IQR: Interquartilsabstand; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung			

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der Endpunktkategorie „Morbidity“ für Studie Kids B-LONG

	< 6 Jahre FAS = 15	6 bis < 12 Jahre FAS = 15	Gesamt FAS = 30
Kids B-LONG, FAS			
Annualisierte Blutungsraten			
ABR, Gesamt			
Median (IQR)	1,09 (0,00 – 2,90)	2,13 (0,00 – 4,17)	1,97 (0,00 – 3,13)
Mittelwert (SD)	1,72 (1,93)	2,80 (3,17)	2,26 (2,64)
Anzahl an Injektionen, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	< 6 Jahre FAS = 15	6 bis < 12 Jahre FAS = 15	Gesamt FAS = 30
Mit einer einzelnen Injektion Eftrenonacog alfa behandelbare Blutungsepisoden ¹	19 von 22 (86,4 %)	26 von 38 (68,4 %)	45 von 60 (75,0 %)
Bewertung des Ansprechens auf die Injektion sowie die allgemeine Behandlung			
Bewertung des Ansprechens auf die Injektion zur Behandlung von Blutungsepisoden durch den Patienten als Exzellente oder Gut ²	20 von 22 (90,9 %)	40 von 45 (88,9 %)	60 von 67 (89,6 %)
Bewertung des allg. Ansprechens des Patienten auf die Behandlung durch den Prüfarzt als Exzellente oder Effektiv ²	48 von 48 (100 %)	59 von 59 (100 %)	107 von 107 (100 %)
Dosierungsintervall			
Dosierungsintervall in Tagen ³ Median (IQR)	6,97 (6,95; 7,00)	7,00 (6,96; 7,00)	6,99 (6,95; 7,00)
¹ Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Gesamtzahl der Blutungsepisoden mit einer Bewertung. ² Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Gesamtzahl der Injektionen mit einer Bewertung bzw. der Anzahl der insgesamt vorliegenden Antworten (Visiten mit Bewertung). ³ Für beide Altersgruppen war ein fixes Dosierungsintervall von 7 Tagen vorgegeben. Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein operativer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen, sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen. FAS: Full-Analysis-Set; I. E.: Internationale Einheit; IQR: Interquartilsabstand; SD: Standardabweichung			

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der Endpunktkategorie „Morbidity“ für Studie B-YOND

	Wöchentliche dosis- optimierte Prophylaxe	Individual. Prophylaxe (Intervall)	Modifizierte Prophylaxe	Bedarfs- behandlung
B-YOND, FAS				
Patienten aus B-LONG				
Anzahl Patienten im FAS	51	31	17	15
Annualisierte Blutungsraten				
ABR, Gesamt Median (IQR)	2,26 (0,40 – 5,16)	1,85 (0,76 – 4,00)	2,91 (1,14 – 5,36)	11,64 (5,12 – 18,54)
Mittelwert (SD)	3,86 (5,23)	3,92 (7,42)	3,68 (3,36)	12,63 (10,18)
Anzahl an Injektionen, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden				
Mit einer einzelnen Injektion Eftrenonacog alfa behandelbare Blutungsepisoden ¹	411 von 486 (84,6 %)	346 von 403 (85,9 %)	161 von 183 (88,0 %)	595 von 627 (94,9 %)
Bewertung des Ansprechens auf die Injektion sowie die allgemeine Behandlung				
Bewertung des Ansprechens auf die Injektion zur Behandlung von	395 von 546 (72,3 %)	415 von 480 (86,5 %)	167 von 213 (78,4 %)	636 von 662 (96,1 %)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Wöchentliche dosis- optimierte Prophylaxe	Individual. Prophylaxe (Intervall)	Modifizierte Prophylaxe	Bedarfs- behandlung
Blutungsepisoden durch den Patienten als Exzellente oder Gut ²				
Bewertung des allg. Ansprechens des Patienten auf die Behandlung durch den Prüfarzt als Exzellente oder Effektiv ^{2,3} n (%)	806 von 815 (98,9 %)			
Dosierungsintervall				
Dosierungsintervall in Tagen ⁴ Median (IQR)	6,99 (6,96 – 7,01)	13,61 (9,98 – 14,04)	6,61 (4,44 – 6,96)	-
Patienten aus Kids B-LONG, < 6 Jahre				
Anzahl Patienten im FAS	13	0	1	0
Annualisierte Blutungsraten				
ABR, Gesamt Median (IQR) Mittelwert (SD)	1,04 (0,00 – 2,28) 2,68 (4,23)	-	0,54 (0,54 – 0,54) 0,54 (-)	-
Anzahl an Injektionen, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden				
Mit einer einzelnen Injektion Eftrenonacog alfa behandelbare Blutungsepisoden ¹	70 von 75 (93,3 %)	-	0 von 1 (0 %)	-
Bewertung des Ansprechens auf die Injektion sowie die allgemeine Behandlung				
Bewertung des Ansprechens auf die Injektion zur Behandlung von Blutungsepisoden durch den Patienten als Exzellente oder Gut ²	66 von 81 (81,5 %)	-	2 von 3 (66,7 %)	-
Bewertung des allg. Ansprechens des Patienten auf die Behandlung durch den Prüfarzt als Exzellente oder Effektiv ^{2,3} n (%)	150 von 151 (99,3 %) (alle Patienten aus Kids B-LONG)			
Dosierungsintervall				
Dosierungsintervall in Tagen ⁴ Median (IQR)	7,00 (6,98 – 7,00)	-	4,50 (4,50 – 4,50)	-
Patienten aus Kids B-LONG, 6 bis < 12 Jahre				
Anzahl Patienten im FAS	10	5	1	0
Annualisierte Blutungsraten				
ABR, Gesamt Median (IQR)	1,14 (0,54 – 2,34)	3,69 (3,54 – 5,21)	3,13 (3,13 – 3,13)	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Wöchentliche dosis- optimierte Prophylaxe	Individual. Prophylaxe (Intervall)	Modifizierte Prophylaxe	Bedarfs- behandlung
Mittelwert (SD)	2,86 (4,27)	6,50 (6,70)	3,13 (-)	
Anzahl an Injektionen, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden				
Mit einer einzelnen Injektion Eftrenonacog alfa behandelbare Blutungsepisoden ¹	52 von 60 (86,7 %)	28 von 33 (84,8 %)	0 von 3 (0 %)	-
Bewertung des Ansprechens auf die Injektion sowie die allgemeine Behandlung				
Bewertung des Ansprechens auf die Injektion zur Behandlung von Blutungsepisoden durch den Patienten als Exzellente oder Gut ²	52 von 66 (78,8 %)	28 von 37 (75,7 %)	4 von 6 (66,7 %)	-
Bewertung des allg. Ansprechens des Patienten auf die Behandlung durch den Prüfarzt als Exzellente oder Effektiv ^{2,3} n (%)	150 von 151 (99,3 %) (alle Patienten aus Kids B-LONG)			
Dosierungsintervall				
Dosierungsintervall in Tagen ⁴ Median (IQR)	7,02 (7,00 – 7,12)	10,20 (10,09 – 10,67)	4,11 (4,11 – 4,11)	-
¹ Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Gesamtzahl der Blutungsepisoden mit einer Bewertung. ² Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Gesamtzahl der Injektionen mit einer Bewertung bzw. der Anzahl der insgesamt vorliegenden Antworten (Visiten mit Bewertung). ³ Es liegt nur eine Gesamteinschätzung aller Patienten einer Studienkohorte unabhängig von der Behandlung in B-YOND vor. ⁴ Bei Behandlung mit wöchentlicher dosisoptimierter Prophylaxe war fixes Dosierungsintervall von 7 Tagen vorgegeben. Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis (unabhängig vom Grund der Gabe). Phasen, in denen ein operativer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen, sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen. FAS: Full-Analysis-Set; I. E.: Internationale Einheit; IQR: Interquartilsabstand; SD: Standardabweichung				

Tabelle 1-10: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der Endpunktkategorie „Morbidity“ für Studie PUPs B-LONG

	Bedarfsbehandlung N = 22	Prophylaxe N = 28
PUPs B-LONG, FAS		
Annualisierte Blutungsraten		
ABR, Gesamt Median (IQR) Mittelwert (SD)	0,21 (0,00 – 5,00) 2,13 (2,53)	1,24 (0,00 – 2,49) 1,58 (1,52)
Anzahl an Injektionen, die für die Behandlung einer Blutungsepisode benötigt werden		
Mit einer einzelnen Injektion Eftrenonacog alfa behandelbare Blutungsepisoden ¹	23 von 27 (85,2 %)	51 von 58 (87,9 %)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Bedarfsbehandlung N = 22	Prophylaxe N = 28
Bewertung des Ansprechens auf die Injektion sowie die allgemeine Behandlung		
Bewertung des Ansprechens auf die Injektion zur Behandlung von Blutungsepisoden durch den Patienten als Exzellente oder Gut ²	22 von 22 (100 %)	50 von 57 (87,7 %)
Bewertung des allg. Ansprechens des Patienten auf die Behandlung durch den Prüfarzt als Exzellente oder Effektiv ²	33 von 33 (100 %)	159 von 159 (100 %)
Dosierungsintervall		
Dosierungsintervall in Tagen ³ Median (IQR)	-	7,00 (6,95 – 7,12)
¹ Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Gesamtzahl der Blutungsepisoden mit einer Bewertung. ² Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Gesamtzahl der Injektionen mit einer Bewertung bzw. der Anzahl der insgesamt vorliegenden Antworten (Visiten mit Bewertung). ³ Für die prophylaktische Behandlung war ein initiales Dosierungsintervall von 7 Tagen empfohlen, dass jedoch auf Basis des patientenindividuellen PK-Profiles sowie der körperlichen Aktivität des Patienten unter Berücksichtigung lokaler Behandlungsstandards angepasst werden konnte. Die Periode der Wirksamkeitsbewertung beginnt mit der Gabe der ersten prophylaktischen Dosis von Eftrenonacog alfa und endet mit der letzten Dosis unabhängig vom Grund der Gabe. Phasen, in denen ein operativer Eingriff stattfand, und die Erholungsphase von einem solchen, sind aus der Periode der Wirksamkeitsbewertung ausgeschlossen. FAS: Full-Analysis-Set; I. E.: Internationale Einheit; IQR: Interquartilsabstand; SD: Standardabweichung		

Tabelle 1-11: Zusammenfassung der Ergebnisse zum perioperativen Management mit Eftrenonacog alfa

	B-LONG	Kids B-LONG	B-YOND	PUPs B-LONG
Größere operative Eingriffe				
Bewertung der operativen Prophylaxe als Exzellente oder Gut ¹	14 von 14 (100,0 %)	– ²	19 von 19 (100,0 %)	– ²
Anzahl an Injektionen, die zur Aufrechterhaltung der Hämostase benötigt wurden Median (Min; Max)	1,0 (1,0; 4,0)	– ²	1,0 (1,0; 3,0)	– ²
Gesamtdosis, die für die Aufrechterhaltung der Hämostase benötigt wurde [I. E./kg KG] Median (Min; Max)	102,59 (49,4; 264,5)	– ²	105,26 (60,6; 341,3) ³	– ²
Anteil der Operationen, bei denen während des Eingriffs keine Transfusion(en) benötigt wurden	12 von 14 (85,7 %)	– ²	19 von 20 (95,0 %) ³	– ²
Kleinere operative Eingriffe				
Bewertung der operativen Prophylaxe als Exzellente oder Gut ¹	11 von 12 (91,7 %)	3 von 3 (100,0 %)	23 von 23 (100,0 %)	9 von 9 (100,0 %)
¹ Auf Basis aller größeren / kleineren Eingriffe innerhalb der Studie, für die eine Bewertung vorliegt. ² Im Rahmen der Studie wurden keine größeren Eingriffe durchgeführt.				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	B-LONG	Kids B-LONG	B-YOND	PUPs B-LONG
³ Dargestellt sind die Daten für erwachsene Patienten aus B-LONG. Für Patienten aus Kids B-LONG liegen nur Daten eines einzelnen größeren Eingriffes vor. Zur Definition von kleineren und größeren Eingriffen siehe Modul 4A. I. E.: Internationale Einheit; KG: Körpergewicht				

Fazit zur Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa in der Nutzendimension „Morbidity“

Eftrenonacog alfa stellt ein hochwirksames FIX-Präparat mit verlängerter Halbwertszeit dar, das zum einen Patienten bei prophylaktischer Behandlung effektiv vor Blutungen schützt, zum anderen aber auch auftretende Blutungen schnell und zuverlässig stoppt. Dies kann sowohl mit objektiven Daten zu Blutungsraten und Behandlung von Blutungen als auch mit der subjektiven Bewertung durch die Patienten und Prüfärzte belegt werden. Gleichzeitig wird durch das verlängerte Dosierungsintervall die Behandlungsbelastung der Patienten gesenkt, womit sich die einfachere, aber dennoch wirksame, prophylaktische Therapie der Hämophilie B besser in den Alltag der Patienten integrieren lässt. Auch im Kontext des perioperativen Managements stellt Eftrenonacog alfa eine wirksame und effektive Behandlungsoption dar.

Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa in der Nutzendimension „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“

Tabelle 1-12: Veränderung des Haem-A-QoL nach 52 Wochen im Vergleich zu Baseline in Studie B-LONG

	Veränderung nach 52 Wochen im Vergleich zu Baseline			
	Gruppe 1: wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe N = 63		Gruppe 2: individualisierte Prophylaxe (Intervall) N = 29	
	n	MW (SD)	n	MW (SD)
B-LONG, FAS				
Total Score	29	-6,99 (9,14)	15	-4,43 (4,97)
Körperliche Gesundheit	32	-16,64 (16,92)	17	-9,49 (16,70)
Wohlbefinden / Gefühle	32	-2,54 (21,64)	17	-2,94 (10,62)
Selbsteinschätzung	33	-9,85 (16,08)	17	-6,18 (10,68)
Sport und Freizeit	24	-13,85 (22,23)	12	-6,35 (21,58)
Arbeit und Schule	27	-3,47 (15,73)	15	-7,78 (16,30)
Bewältigung (Hämophilie)	34	-4,66 (26,29)	17	5,39 (29,60)
Behandlung	34	-5,11 (13,73)	17	-2,39 (11,46)
Zukunft	33	-6,52 (16,65)	16	-2,19 (11,54)
Familienplanung	19	-0,77 (12,96)	6	3,47 (15,96)
Partnerschaft und Sexualität	33	-0,51 (13,65)	15	-2,22 (22,15)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Veränderung nach 52 Wochen im Vergleich zu Baseline			
	Gruppe 1: wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe N = 63		Gruppe 2: individualisierte Prophylaxe (Intervall) N = 29	
	n	MW (SD)	n	MW (SD)
Eine Veränderung mit negativem Vorzeichen zeigt eine Verbesserung des jeweiligen Wertes im Studienverlauf an. FAS: Full-Analysis-Set; MW: Mittelwert; N: Gruppengröße; n: Anzahl der Patienten mit Wert zum genannten Zeitpunkt; SD: Standardabweichung				

Tabelle 1-13: Veränderung des Haem-A-QoL nach 48 Monaten im Vergleich zu Baseline in Studie B-YOND

	n	Wert des Haem-A-QoL nach 48 Monaten MW (SD)	Veränderung im Vergleich zu Baseline MW (SD)
Studie B-YOND, Patienten \geq 17 Jahre aus B-LONG (N = 87)			
Total Score	21	24,6 (15,79)	0,1 (9,23)
Körperliche Gesundheit	22	28,4 (25,09)	-1,1 (20,93)
Wohlbefinden / Gefühle	22	17,7 (24,98)	-2,2 (20,70)
Selbsteinschätzung	23	28,0 (21,74)	-3,8 (16,14)
Sport und Freizeit	18	43,2 (25,86)	1,8 (25,70)
Arbeit und Schule	20	15,9 (27,24)	-2,2 (27,68)
Bewältigung (Hämophilie)	23	13,4 (14,81)	-3,3 (21,58)
Behandlung	23	30,3 (18,23)	2,5 (14,37)
Zukunft	23	29,6 (21,79)	-0,2 (14,26)
Familienplanung	15	9,9 (16,93)	-7,2 (14,08)
Partnerschaft und Sexualität	23	9,4 (18,34)	-1,1 (22,23)
Eine Veränderung mit negativem Vorzeichen zeigt eine Verbesserung des jeweiligen Wertes im Studienverlauf an. FAS: Full-Analysis-Set; MW: Mittelwert; N: Gruppengröße; n: Anzahl der Patienten mit Wert zum genannten Zeitpunkt; SD: Standardabweichung			

Fazit zur Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa in der Nutzendimension „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“

Eftrenonacog alfa ermöglicht Patienten eine wirksame und sichere Prophylaxe bei geringerer Behandlungsbelastung im Vergleich zu SHL-FIX-Präparaten. Dabei kann Eftrenonacog alfa die gesundheitsbezogene Lebensqualität insbesondere im Hinblick auf körperliche Aktivitäten verbessern bzw. auf hohem Level erhalten. Demnach kann Eftrenonacog alfa einen wichtigen Beitrag leisten, die Erkrankung zu kontrollieren sowie die Behandlungsbelastung zu reduzieren und Patienten einen weitgehend normalen Alltag zu ermöglichen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eftrenonacog alfa in der Nutzendimension „Sicherheit“

Tabelle 1-14: Zusammenfassung zur Entwicklung von Inhibitoren gegen FIX in den dargestellten Studien

	B-LONG N = 121	Kids B-LONG N = 30	B-YOND N = 120	PUPs B-LONG N = 33
Patienten mit Inhibitoren	0	0	0	1
Inzidenzrate für Inhibitoren (%) [95 %-KI]	0,00 [0,00; 3,00]	0,00 [0,00; 11,57]	-	3,03 [0,08; 15,76]
Inzidenzrate für Inhibitoren (%) bei Patienten mit ≥ 50 Expositionstagen [95 %-KI]	0,00 [0,00; 6,49] N = 55	0,00 [0,00; 14,25] N = 23	-	4,55 [0,12; 22,84] N = 22

Dargestellt sind jeweils die Gesamtraten der Studie über alle Behandlungsarme hinweg auf Basis des Safety-Analysis-Sets.
KI: Konfidenzintervall; N: Gruppengröße

Tabelle 1-15: Zusammenfassung zu unerwünschten Ereignissen in den dargestellten Studien

	B-LONG N = 123 ¹	Kids B-LONG N = 30	B-YOND N = 120	PUPs B-LONG N = 28 ²
Patienten mit mind. einem UE n (%)	94 (76,4)	26 (86,7)	110 (91,7)	27 (96,4)
Patienten mit mind. einem SUE n (%)	16 (13,0)	4 (13,3)	36 (30,0)	14 (50,0)
Studienabbruch auf Grund von UE n (%)	2 (1,6)	0 (0)	1 (0,8)	1 (3,6)

¹ Inklusive Patienten in B-LONG, die nur im Rahmen einer Operation im Studienarm 4 an der Studie teilgenommen haben.
² Dargestellt sind nur die Patienten mit prophylaktischer Behandlung.
Dargestellt sind, sofern nicht anders spezifiziert, jeweils die Gesamtraten der Studie über alle Behandlungsarme hinweg auf Basis des Safety-Analysis-Sets
KI: Konfidenzintervall; N: Gruppengröße; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

Fazit zu Eftrenonacog alfa in der Nutzendimension „Sicherheit“

Insgesamt stellt Eftrenonacog alfa eine wirksame und vor allem sichere und gut verträgliche Behandlungsoption für Patienten mit Hämophilie B dar. Die dokumentierten UE stimmen mit den Erwartungen an die jeweilige Patientenpopulation (z. B. PT „Sturz“ bei Patienten < 2 Jahren) überein. UE wurden regelhaft vom Prüfarzt als „mild“ oder „moderat“ bewertet und standen mehrheitlich nicht mit der Gabe von Eftrenonacog alfa in Verbindung. Auch im Rahmen der detaillierten Analysen zu SUE, häufigen UE / SUE, AESI sowie Studienabbrüchen auf Grund von UE liegen keine Sicherheitssignale vor. Die Studien wurden nur von 0,8 – 3,6% der Patienten auf Grund von UE abgebrochen, Ursache waren hier meist Unfälle im Ausland

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ohne Verfügbarkeit der Studienmedikation. Im Rahmen des Studienprogramms zu Eftrenonacog alfa traten nur bei einem Patienten Inhibitoren auf, die einen niedrigen Titer ($\geq 0,6 - < 5$ B.E./ml) aufwiesen. Das in den Studien von Eftrenonacog alfa dokumentierte Sicherheitsprofil konnte inzwischen in umfangreichen Real-World-Erhebungen bestätigt werden. Eftrenonacog alfa leistet daher einen wichtigen Beitrag zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B, indem es wirksam vor Blutungen schützt und dabei ein positives Sicherheitsprofil und eine sehr hohe Anwendungssicherheit aufweist.

Pharmakokinetik von Eftrenonacog alfa

Tabelle 1-16: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse zur Pharmakokinetik von Eftrenonacog alfa

	B-LONG		Kids B-LONG	
	12 – 17 Jahre N = 11	≥ 18 Jahre N = 109	< 6 Jahre N = 11	6 bis < 12 Jahre N = 13
AUC pro Dosis [I. E. ×h/dl per I. E./kg] Geometrisches Mittel [95 %-KI]	29,50 [25,13; 34,63]	32,44 [30,95; 34,00]	22,71 [20,32; 25,38]	28,53 [24,47; 33,27]
$t_{1/2}$ [h] Geometrisches Mittel [95 %-KI]	82,22 [72,30; 93,50]	76,36 [73,04; 79,83]	66,49 [55,86; 79,14]	70,34 [60,95; 81,17]
Clearance [ml/h/kg] Geometrisches Mittel [95 %-KI]	3,39 [2,89; 3,98]	3,08 [2,94; 3,23]	4,365 [3,901; 4,885]	3,505 [3,006; 4,087]
Volumen im Steady State [ml/kg] Geometrisches Mittel [95 %-KI]	316,8 [267,4; 375,5]	272,2 [258,3; 286,8]	365,1 [316,2; 421,6]	289,0 [236,7; 352,9]
Inkrementelle Recovery [I. E./dl per I. E./kg] Geometrisches Mittel [95 %-KI]	0,847 [0,677; 1,060]	0,964 [0,907; 1,025]	0,590 [0,515; 0,675]	0,717 [0,612; 0,841]
Zeit bis zu einem Wert von 1 % über Baseline [Tage]	11,224 [10,200; 12,350]		-	-
Alle Werte wurden über den one-stage aPTT Clotting Assay und eine nicht-kompartimentelle Berechnungsmethode ermittelt. AUC: Area Under the Curve; I. E.: Internationale Einheit; KI: Konfidenzintervall; N: Gruppengröße; $t_{1/2}$: Halbwertszeit				

Fazit zur Pharmakokinetik von Eftrenonacog alfa

Bei der klinischen Bewertung eines FIX-Präparats handelt es sich um einen besonders gelagerten Fall, bei dem die eigentlich bekannte Wirksamkeit des FIX-Präparats in klinischen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studien verifiziert wird. Daher stellt die Analyse des pharmakokinetischen Profils eines neuen FIX-Präparats einen wichtigen Aspekt zum Nachweis einer Wirksamkeit dar. Eftrenonacog alfa weist im Vergleich zu SHL-rFIX eine 3,66 – 4,83fach verlängerte Halbwertszeit auf. Weiterhin wird ein Talspiegel, also der FIX-Plasmaspiegel, der vor der nächsten Injektion vorliegt, von 1 % der normalen FIX-Aktivität mit Eftrenonacog alfa erst nach 11,2 Tagen erreicht. Im Vergleich zu Nonacog alfa ist dies um den Faktor 2,2 langsamer.

Das Ziel bei der Entwicklung von Eftrenonacog alfa, Patienten mit Hämophilie B ein Präparat zur Verfügung stellen zu können mit dem bei längeren Dosierungsintervallen ein äquivalenter oder sogar besserer Schutz vor Blutungsereignissen gewährt als durch SHL-FIX-Präparate, wurde eindeutig erreicht.

Real-World-Beobachtungen mit Eftrenonacog alfa

Die Zulassung von Eftrenonacog alfa in Europa erfolgte bereits im Jahr 2016. Daher existiert heutzutage eine breite Erfahrungsbasis aus der klinischen Anwendung, die sich aus Fallserien, nicht-interventionellen Studien und Analysen von Register- bzw. Behandlungsdaten zusammensetzt. Entsprechende Ergebnisse werden im Modul 4A dieses Dossiers beschrieben.

Insgesamt bestätigen die diversen Real-World-Beobachtungen aus Deutschland, Europa und Nordamerika die unter klinischen Studienbedingungen gewonnenen Ergebnisse zu Eftrenonacog alfa und spiegeln die hohe Bedeutung von Eftrenonacog alfa im deutschen Versorgungskontext wider. In Patientenbefragungen werden die Reduktion der Behandlungsbelastung bei gleichbleibendem Blutungsschutz, der Patientenwunsch sowie eine erhöhte Lebensqualität als häufigster Grund für die Umstellung von einem anderen Präparat auf Eftrenonacog alfa angegeben. Eftrenonacog alfa schützt bei prophylaktischer Behandlung wirksam vor spontanen Blutungsepisoden und stoppt traumatische Blutungen zuverlässig. Der Vergleich vor und nach Wechsel auf die Behandlung mit Eftrenonacog alfa zeigt dabei unter realen Bedingungen häufig eine deutliche Reduktion der annualisierten Blutungsraten sowie spontanen Blutungsepisoden. Im Vergleich zum vorherigen Behandlungsregime (meist bestehend aus SHL-rFIX) wird im Regelfall eine deutlich geringere Dosis Eftrenonacog alfa zur prophylaktischen Behandlung benötigt, während das Dosierungsintervall verlängert werden kann. Zur prophylaktischen Behandlung ist regelhaft nur eine einzelne Injektion alle 7 – 10 Tage notwendig, wobei vielfach auch Injektionsintervalle ≥ 14 Tagen erreicht werden können. Gleichzeitig weist Eftrenonacog alfa ein positives Sicherheitsprofil mit guter Verträglichkeit, ohne ungewöhnliche Signale und nahezu ohne Entwicklung von Inhibitoren, sowie eine hohe Anwendungssicherheit auf.

Die Akzeptanz und Relevanz von Eftrenonacog alfa wird im klinischen Alltag in Deutschland durch den beträchtlichen Versorgungsanteil sowohl innerhalb der Klasse der EHL-rFIX als auch im Kontext der insgesamt abgegebenen Menge FIX deutlich. Das Ziel der Entwicklung von Eftrenonacog alfa, Patienten mit Hämophilie B ein Präparat zur Verfügung stellen zu können, welches bei längeren Dosierungsintervallen und oftmals geringerem Verbrauch einen äquivalenten oder sogar besseren Schutz vor Blutungsereignissen gewährt als SHL-FIX-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Präparate, wurde eindeutig erreicht. Durch die längeren Dosierungsintervalle kann zudem die Behandlungsbelastung der Patienten gesenkt werden. Eftrenonacog alfa leistet daher einen wichtigen Beitrag zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B.

Geben Sie in Tabelle 1-17 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)

Tabelle 1-17: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). ALPROLIX kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	Nein ¹
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. ¹ Gegenüber der in Tabelle 1-6 benannten zVT aus EHL-rFIX. Im Vergleich zu Faktor-IX-Präparaten mit Standardhalbwertszeit, die aufgrund der verfügbaren, klar überlegenen Halbwertszeit-verlängerten Therapieoptionen heutzutage <u>nicht</u> mehr als zVT anzusehen sind, liegt in der Gesamtschau aller Evidenz ein deutlicher Vorteil vor, der einen Zusatznutzen für Eftrenonacog alfa von nicht quantifizierbarem Ausmaß rechtfertigt.</p>		

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)

Evidenzlage für Eftrenonacog alfa

Die European Medicines Agency hat eine eigene Leitlinie zur klinischen Prüfung von FIX-Präparaten veröffentlicht, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis neuer Präparate bei minimalem Risiko für an Studien teilnehmenden Patienten nachzuweisen. Das Studienprogramm für die Zulassung des Orphan-Drug Eftrenonacog alfa wurde genau nach in dieser Leitlinie definierten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vorgaben durchgeführt. Somit liegt mit den im Modul 4A des vorliegenden Dossiers dargestellten, vier nicht randomisierten und nicht kontrollierten Studien die beste verfügbare Evidenz zur Bewertung von Eftrenonacog alfa vor, die in einem – in Einklang mit den regulatorischen Anforderungen für Hämophilie stehenden – umfangreichen Studienprogramm gewonnen wurde. In der Gesamtschau dieser Evidenz ist die Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit mit hoher Aussagesicherheit gewährleistet.

Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa

Eftrenonacog alfa ist indiziert für die Therapie und Behandlung bei Patienten mit Hämophilie B. Betroffene weisen eine Störung des Gerinnungssystems auf und erleiden infolge Blutungsereignisse, welche langfristig die Gelenkgesundheit beeinträchtigen und tödlich verlaufen können. Die Verhinderung von Blutungsereignissen stellt das oberste Behandlungsziel in dieser Indikation dar. Die im vorliegenden Dossier dargestellten Studien zeigen den exzellenten Schutz der Patienten vor Blutungsereignissen, gerade in den sehr kritischen Körperbereichen, den Gelenken, durch die Prophylaxe mit Eftrenonacog alfa.

Die Halbwertszeit von Eftrenonacog alfa liegt dabei im Bereich von 66,5 – 82,2 Stunden. Daher ermöglicht Eftrenonacog alfa Patienten eine effektive prophylaktische Behandlung mit einem hohen Schutz vor Blutungen bei nur einer Injektion alle 7 – 10 Tage. Vielfach konnten Injektionsintervalle ≥ 14 Tagen erreicht werden. Im Vergleich zu SHL-rFIX bzw. pdFIX kann die Anzahl der notwendigen Injektionen dadurch im Regelfall um 50 % gesenkt werden. Es zeigt sich weiterhin, dass im Plasma gemessene Talspiegel von EHL-rFIX zwar mit niedrigen Blutungsraten korrelieren, die Verteilung des FIX im extravaskulären Raum aber ebenso eine wichtige Rolle bei der Vermeidung von Blutungen zu spielen scheint. Dies liefert einen möglichen Hinweis, warum mit allen EHL-Produkten sehr niedrige Blutungsraten erreicht werden, obwohl sich die Talspiegel nach gleicher Dosis deutlich unterscheiden können. FIX-Plasmaspiegel sollten daher immer in Verbindung mit den beobachteten Blutungsraten betrachtet werden, da die reine Betrachtung von FIX-Plasmaspiegeln auf Grund des unterschiedlichen Verteilungsvolumens nicht bzw. nur schwer vergleichbar ist. Eftrenonacog alfa zeigt dabei die niedrigsten Plasmaspiegel, da es zu großen Teilen die Blutgefäße verlässt und an Kollagen IV im extravaskulären Raum binden kann.

Während der prophylaktischen Behandlung mit Eftrenonacog alfa traten im Rahmen verschiedener Therapieregime über alle Studien hinweg nur wenige Blutungen auf. Insbesondere spontane Blutungen können durch Eftrenonacog alfa effektiv verhindert werden. Zudem schützt Eftrenonacog alfa wirksam die Gelenke der Patienten mit Hämophilie B vor Blutungen und somit langfristig vor hämophiler Arthropathie. Weiterhin zeigt Eftrenonacog alfa nach Einschätzung der Patienten in der überwiegenden Mehrheit der Injektionen ein „Exzellentes“ oder „Gutes“ Ansprechen zur Behandlung einer akuten Blutungsepisode. Dies ist konsistent mit der Beobachtung, dass die meisten Blutungsepisoden mit einer einzelnen Injektion behandelt werden konnten. Somit stoppt Eftrenonacog alfa auftretende Blutungen schnell und zuverlässig. Dies wird auch im Kontext des perioperativen Managements verdeutlicht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eftrenonacog alfa kann die gesundheitsbezogene Lebensqualität, insbesondere in Hinblick auf körperliche Aktivitäten über lange Zeiträume verbessern bzw. auf hohem Level erhalten. Demnach kann Eftrenonacog alfa einen wichtigen Beitrag leisten, die Erkrankung zu kontrollieren sowie die Behandlungsbelastung zu reduzieren und Patienten so einen weitgehend normalen Alltag zu ermöglichen. Durch eine im Regelfall um mindestens 50 % verringerte Anzahl notwendiger Injektionen kann mit Eftrenonacog alfa zudem die Behandlungsbelastung des Patienten gesenkt und eine einfachere, aber dennoch wirksame, prophylaktische Therapie der Hämophilie B besser in den Alltag des Patienten integriert werden.

Konsistente Daten aus klinischen Studien und klinischer Praxis verdeutlichen das positive Sicherheitsprofil und die sehr hohe Anwendungssicherheit von Eftrenonacog alfa auch im Kontext der langfristigen und dauerhaften prophylaktischen Substitution von FIX. So traten im Rahmen der Studien nur bei einem einzelnen Patienten Inhibitoren auf und auch in zahlreichen Real-World-Beobachtungen wurden nur wenige Einzelfälle bekannt.

Seit der Zulassung 2016 durch die EMA bzw. 2014 durch die FDA hat sich Eftrenonacog alfa weltweit in der Versorgung etabliert, daher konnten die Ergebnisse der Studien auch im Rahmen diverser Real-World-Beobachtungen und intraindividuelle Vergleiche vor und nach einem Wechsel auf die Behandlung mit Eftrenonacog alfa bestätigt werden. Auch hier profitieren Patienten bei einer prophylaktischen Behandlung mit Eftrenonacog alfa von langfristig niedrigeren Blutungsraten, verlängerten Dosierungsintervallen bei einem zumeist niedrigeren FIX-Verbrauch sowie von einer verringerten Behandlungsbelastung durch weniger notwendige Injektionen. Zudem konnte das Sicherheitsprofil von Eftrenonacog alfa bestätigt werden. Die Akzeptanz und Relevanz von Eftrenonacog alfa wird im klinischen Alltag in Deutschland durch den beträchtlichen Versorgungsanteil sowohl innerhalb der Klasse der EHL-rFIX als auch im Kontext der insgesamt abgegebenen Menge FIX deutlich.

Nutzen und Zusatznutzen von Eftrenonacog alfa

Im vorliegenden Dossier werden Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa durch die Darstellung der besten verfügbaren Evidenz in Form der Studien B-LONG, Kids B-LONG, B-YOND und PUPs B-LONG gezeigt und mit Real-World-Beobachtungen untermauert. Ein direkter oder indirekter Vergleich von Eftrenonacog alfa gegenüber rekombinanten FIX-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit ist auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich. Daher kann der Zusatznutzen von Eftrenonacog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie – rekombinante FIX-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit – auf Basis der vorliegenden Evidenz nicht belegt werden.

Auf Seiten des medizinischen Nutzens schützt Eftrenonacog alfa wirksam vor spontanen Blutungsepisoden und stoppt traumatische Blutungen zuverlässig. Gleichzeitig weist Eftrenonacog alfa ein gutes Sicherheitsprofil auf, ohne ungewöhnliche Signale und fast ohne Berichte der Entwicklung von Inhibitoren sowie einer hohen Anwendungssicherheit. Zur prophylaktischen Behandlung ist regelhaft nur einer Injektion alle 7 – 10 Tage notwendig, wobei auch Injektionsintervalle ≥ 14 Tagen möglich sind. Im Vergleich zu SHL-rFIX-Präparaten wird dabei zumeist eine deutlich geringere Dosis FIX zur prophylaktischen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Behandlung benötigt. Die Akzeptanz und Relevanz von Eftrenonacog alfa im klinischen Alltag wird durch den hohen Versorgungsanteil in Deutschland deutlich. Insgesamt entsprechen die beobachteten Effekte einer großen und klinisch bedeutsamen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Vergleich zu SHL-FIX-Präparaten. Gegenüber Faktor-IX-Präparaten mit Standardhalbwertszeit, die aufgrund der verfügbaren, klar überlegenen Halbwertszeit-verlängerten Therapieoptionen heutzutage nicht mehr als zVT anzusehen sind, liegt in der Gesamtschau aller Evidenz ein deutlicher Vorteil vor, der einen Zusatznutzen für Eftrenonacog alfa von nicht quantifizierbarem Ausmaß rechtfertigt.

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)

Das bewertete Anwendungsgebiet von Eftrenonacog alfa im vorliegenden Dossier entspricht dem zugelassenen Anwendungsgebiet im Abschnitt 4.1 der Fachinformation:

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

ALPROLIX kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.“

Es handelt sich dabei um eine sogenannte Substitutionstherapie, da mit Eftrenonacog alfa den Patienten der fehlende oder mangelnde Gerinnungsfaktor IX ersetzt wird. Der Einsatz umfasst folgende abgrenzbaren Situationen in der Therapie:

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

Das zugelassene Anwendungsgebiet definiert somit die Zielpopulation der Patienten von Eftrenonacog alfa, die an einer substituionspflichtigen Hämophilie B leiden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Hämophilie B ist eine seltene, genetische Erkrankung, die eine hohe Belastung für Patienten darstellt und einen hochspezialisierten, interdisziplinären Behandlungsansatz erfordert und starke negative Auswirkungen auf die Lebensqualität, den Alltag und die Aktivitäten der betroffenen Patienten haben kann.

Die Behandlung von Hämophilie B erfolgt durch intravenöse Substitution des fehlenden Blutgerinnungsfaktors IX. Dabei ist ein dauerhaftes, prophylaktisches Behandlungsschema, mindestens für Kinder und schwere Fälle der Erkrankung, als heutiger Therapiestandard anzusehen. Als Ziel der Behandlung sollen Blutungsereignisse verhindert bzw. so weit wie möglich minimiert werden, um so das Risiko von (Langzeit)schäden, z. B. in Gelenken, zu verringern, die sich bereits nach einzelnen Blutungen manifestieren können. Die heutzutage zum Einsatz kommenden plasmatischen und rekombinanten Faktorpräparate zeichnen sich im Allgemeinen durch eine hohe Wirksamkeit und Verträglichkeit aus.

Das primäre Unterscheidungskriterium der heutzutage verfügbaren Substitutionspräparate stellen daher pharmakokinetische Parameter wie die Halbwertszeit und damit verbundene Aspekte dar. Bis zur Einführung von Eftrenonacog alfa in Europa im Jahr 2016 waren dabei auf Grund der kurzen Halbwertszeit des natürlichen Blutgerinnungsfaktors regelhaft zwei oder mehr Injektionen der Substitutionspräparate pro Woche notwendig. Auf Grund des Zeitaufwands einer solchen intravenösen Injektion ist für die strikte Einhaltung einer prophylaktischen Behandlung ein hohes Maß an organisatorischer Planung und Struktur notwendig, die oftmals von den Patienten bzw. deren Betreuungspersonen nicht oder nur schwer in den Alltag integriert werden kann. Als Folge stellt die Compliance bei vielen Patienten der prophylaktischen Behandlung eine große Herausforderung dar. Die Alternative, eine Behandlung nach Bedarf – also erst nach Auftreten einer Blutung – ist zwar im Alltag einfacher umzusetzen, wird jedoch auf Grund der Langzeitschäden an Gelenken und des Risikos von Spontanblutungen seitens der Leitlinien eher untergeordnet empfohlen. Durch die notwendige Anzahl und Art der Injektion ist die Therapie der Hämophilie B generell mit einer hohen Behandlungsbelastung für den Patienten verbunden.

Dieser therapeutische Bedarf spiegelt sich auch in einer Befragung von Patienten mit Hämophilie durch die Deutsche Hämophiliegesellschaft e.V. im Jahr 2016 wider. Dort waren ca. 64 % der Patienten (N = 511) gewillt, auf ein EHL-Produkt zu wechseln, während weitere 33 % noch unentschlossen waren. Die von den Patienten mit Hämophilie B (N = 113) am häufigsten genannten Gründe, den Wechsel auf ein EHL-Produkt in Erwägung zu ziehen waren: längere Halbwertszeit, erhöhte Sicherheit bei kurzen Reisen sowie eine mit dem vorherigen Produkt vergleichbare Sicherheit.

Somit bestand vor Einführung von Eftrenonacog alfa ein hoher therapeutischer Bedarf an länger wirksamen Faktorpräparaten, die ein längeres Dosierungsintervall ermöglichen und somit die Behandlung erleichtern und Prophylaxe im Alltag für viele Patienten überhaupt erst möglich bzw. attraktiver und weniger belastend machen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Eftrenonacog alfa

Dieser therapeutische Bedarf konnte in Europa durch die Einführung von Eftrenonacog alfa in die Versorgung im Jahr 2016 gedeckt werden. Eftrenonacog alfa ist ein Fusionsprotein aus FIX und der Fc-Domäne der Immunglobuline, das eine Halbwertszeit von ca. 82 Stunden aufweist. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa wurde in zahlreichen Studien, Real-World-Erhebungen und verschiedenen Patientengruppen demonstriert. Dabei zeigen mit Eftrenonacog alfa prophylaktisch behandelte Patienten nur sehr niedrige Blutungsraten und eine gute Verträglichkeit der Behandlung. Bei vorbehandelten Patienten wurden innerhalb der klinischen Studien und Real-World-Beobachtungen nur in Einzelfällen Inhibitoren gegen den Wirkstoff beobachtet; in der Studie für bisher unbehandelte Patienten entwickelte lediglich ein Patient einen Inhibitor mit niedrigem Titer. Das gute Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Eftrenonacog alfa bestätigte sich weiterhin auch in der Langzeitbetrachtung.

Auf Grund der verlängerten Halbwertszeit von Eftrenonacog alfa benötigen die Patienten im Vergleich zu Präparaten mit Standardhalbwertszeit weniger Injektionen. So wird in der Fachinformation für Eftrenonacog alfa ein Dosierungsintervall mit einer Injektion alle 7 – 10 Tage empfohlen, während bei FIX mit Standardhalbwertszeit typischerweise eine Injektion alle 3 – 4 Tage erforderlich ist. Im klinischen Alltag können, im Einklang mit der Fachinformation, bei Eftrenonacog alfa sogar Dosierungsintervalle von über 14 Tagen realisiert werden, bei gleichzeitig niedrigen Blutungsraten. Die Mehrheit der Patienten konnte zudem das Ausmaß ihrer physischen Aktivität unter Prophylaxe mit Eftrenonacog alfa bei gleichbleibend niedrigen Blutungsraten erhöhen. Die Prophylaxe mit Eftrenonacog alfa verringert das Auftreten spontaner, schmerzhafter Blutungen in die Gelenke; dadurch lösen sich auch zu Behandlungsbeginn bei Patienten vorhandene Zielgelenke zu überwiegenden Teilen auf, da weniger als zwei Blutungen innerhalb eines Jahres in diese Gelenke auftreten und die Definition des Zielgelenks somit nicht mehr erfüllt ist.

Die verringerte Anzahl wöchentlicher Injektionen im Vergleich zu Präparaten mit Standardhalbwertszeit reduziert zusätzlich die Belastung durch die Behandlung, dies zeigt sich auch in der hohen Zufriedenheit der Patienten und Ärzte bezüglich der Anzahl der Injektionen im klinischen Alltag. Im Hinblick auf Lebensqualität konnten im Vergleich zur Baseline der Studien signifikante Verbesserungen im Haemophilia-specific Quality of Life-Fragebogen, insbesondere in den Kategorien „körperliche Gesundheit“ sowie „Sport und Freizeit“ beobachtet werden. Dabei berichten die Patienten im Vergleich zur Baseline, am Studienende über weniger schmerzhaftes Schwellungen, schmerzende Gelenke und Schmerz durch Bewegung sowie eine bessere Leistungsfähigkeit bei physischer Aktivität.

Mit Eftrenonacog alfa treten niedrige, mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziierte, Faktorlevel im Vergleich zu Präparaten mit Standardhalbwertszeit (pdFIX und SHL-rFIX) deutlich später auf. Neben den allgemeinen Vorteilen für alle Patienten können daher insbesondere Patienten mit niedriger Compliance von einer Behandlung mit EHL-rFIX profitieren. Zudem empfiehlt die Bundesärztekammer in der Querschnitts-Leitlinie, dass Talspielgel bei der prophylaktischen Behandlung von Hämophilie über 3 – 5 % liegen sollten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Diese sind mit Eftrenonacog alfa auch bei längeren Dosierungsintervallen erreichbar (siehe auch Modul 3A).

Mit der Markteinführung von Eftrenonacog also im Jahr 2016 konnte der eingangs beschriebene therapeutische Bedarf im Anwendungsgebiet Hämophilie B gedeckt werden. Dies spiegelt sich auch durch den beträchtlichen Versorgungsanteil von Eftrenonacog alfa sowohl innerhalb der Klasse der EHL-rFIX als auch im Kontext der insgesamt abgegebenen Menge FIX in Deutschland wider.

Zusammenfassend hat sich Eftrenonacog alfa als hochwirksame und sichere Therapieoption für Patienten mit Hämophilie B im klinischen Alltag etabliert, mit der die benötigte Anzahl prophylaktischer Injektionen verringert und das Dosierungsintervall bei gleichbleibend hoher Wirksamkeit merklich verlängert werden kann. Dadurch wird für Patienten die Behandlungsbelastung gesenkt, die Lebensqualität verbessert sowie die Compliance und Attraktivität einer prophylaktischen Behandlung erhöht, während ein wirksamer Schutz vor Blutungsereignissen besteht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-18 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-18: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). ALPROLIX kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	560 – 720
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-19 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 1-19: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). ALPROLIX kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B	Zusatznutzen nicht belegt ¹	560 – 720
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>¹ Gegenüber der in Modul 3A, Abschnitt 3.1 benannten zVT aus EHL-rFIX. Im Vergleich zu Faktor-IX-Präparaten mit Standardhalbwertszeit, die aufgrund der verfügbaren, klar überlegenen Halbwertszeitverlängerten Therapieoptionen heutzutage <u>nicht</u> mehr als zVT anzusehen sind, liegt in der Gesamtschau aller Evidenz ein deutlicher Vorteil vor, der einen Zusatznutzen für Eftrenonacog alfa von nicht quantifizierbarem Ausmaß rechtfertigt.</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 1-20 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 1-20: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). ALPROLIX kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	Erwachsene	387.449,80 € – 541.835,93 €
		12 – < 18 Jahre	284.481,12 € – 397.837,59 €
		6 – < 12 Jahre	163.114,68 € – 182.371,88 €
		< 6 Jahre	92.634,84 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-21 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 1-21: 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 ^a	Kurzbezeichnung						
A	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel).	Nonacog beta pegol (Refixia [®])	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B	Erwachsene	309.843,39 €		
				12 – < 18 Jahre	220.643,50 €		
		Albutrepenonacog alfa (Idelvion [®])	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B	Erwachsene	261.424,25 € – 394.113,50 €		
				12 – < 18 Jahre	195.847,02 € – 288.475,93 €		
				6 – < 12 Jahre	110.637,47 € – 155.214,23 €		
				< 6 Jahre	67.106,88 € – 88.107,35 €		
		a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

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)

Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Eftrenonacog alfa entnommen.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung der Hämophilie durchgeführt werden.

Überwachung der Behandlung

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

Ältere Patienten

Für Patienten ≥ 65 Jahren liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern unter 12 Jahren können höhere Dosen oder häufigere Gaben notwendig sein. Die empfohlene Anfangsdosis ist 50 – 60 I. E./kg alle 7 Tage. Für Jugendliche ab 12 Jahren gelten die gleichen Dosierungsempfehlungen wie für Erwachsene. Siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation. Die höchste zur Prophylaxe empfohlene Dosis ist 100 I. E./kg.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeit

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen auf Eftrenonacog alfa wurden berichtet. Falls Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, sollten Patienten angewiesen werden, die Anwendung des Arzneimittels sofort zu unterbrechen und ihren Arzt aufzusuchen. Die Patienten sollten über frühe Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Nesselsucht, generalisierte Urtikaria, Engegefühl im Brustbereich, Giemen, Hypotonie und Anaphylaxie aufgeklärt werden.

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

Inhibitoren

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

In der Literatur wurde über einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Faktor-IX-Inhibitors und allergischen Reaktionen berichtet. Deshalb sollten Patienten, die eine allergische Reaktion entwickeln, auf die Anwesenheit eines Inhibitors untersucht werden. Weiterhin sollte bedacht werden, dass Patienten mit Faktor-IX-Inhibitoren ein erhöhtes Anaphylaxie-Risiko bei fortgesetzter Faktor-IX-Behandlung aufweisen können.

Aufgrund des Risikos allergischer Reaktionen auf Faktor-IX-Produkte sollte die initiale Gabe von Faktor IX nach Ermessen des behandelnden Arztes unter medizinischer Beobachtung erfolgen, so dass gegebenenfalls eine angemessene Therapie allergischer Reaktionen erfolgen kann.

Thromboembolie

Wegen des möglichen Risikos thromboembolischer Komplikationen sollte bei der Anwendung von Faktor-IX-Produkten bei Patienten mit Lebererkrankungen, postoperativen Patienten, Neugeborenen oder Patienten mit Risiko für thrombotische Ereignisse oder einer Verbrauchskoagulopathie (disseminierten intravaskulären Gerinnung, DIC) eine klinische Überwachung mit geeigneten biologischen Testverfahren erfolgen, um Frühzeichen einer thrombotischen Komplikation oder einer Verbrauchskoagulopathie festzustellen. In den genannten Fällen muss der Nutzen einer Behandlung mit Eftrenonacog alfa gegen die Risiken dieser Komplikationen abgewogen werden.

Kardiovaskuläre Ereignisse

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

Katheter-assoziierte Komplikationen

Wenn ein zentraler Venenkatheter (ZVK) erforderlich ist, sollte das Risiko von Katheter-assoziierten Komplikationen einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und Katheter-assoziierten Thrombosen berücksichtigt werden.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten sowohl für Erwachsene als auch für Kinder.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Pulver zur Injektion in jeder Durchstechflasche muss mit dem bereitgestellten Lösungsmittel (Natriumchloridlösung) aus der Fertigspritze unter Verwendung des sterilen Durchstechflaschen-Adapters rekonstituiert werden.

Die Durchstechflasche sollte vorsichtig geschwenkt werden, bis sich das Pulver vollständig aufgelöst hat.

Die rekonstituierte Lösung sollte klar bis schwach schillernd und farblos sein. Das rekonstituierte Arzneimittel sollte vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen untersucht werden. Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sie trübe ist oder Ablagerungen aufweist.

Dieses Produkt ist nur zum einmaligen Gebrauch.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.