

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

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

*Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®)*

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

### **Modul 3A**

*Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten  
mit Hämophilie B*

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

Stand: 01.08.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	19
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	20
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	24
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	24
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	39
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	42
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	47
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	49
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	49
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	51
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	61
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	61
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	65
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	70
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	77
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	81
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	82
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	83
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	84
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	86
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	86
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	88
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	89
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	89
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	91
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	92
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	92
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	93
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	95

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Ausprägungen der Hämophilie B und klinische Manifestation der Erkrankung .....	27
Tabelle 3-2: Schwere je nach Lokalisation der spontanen Blutungen bei Hämophilie .....	28
Tabelle 3-3: Ermittlung der Prävalenz innerhalb der Zielpopulation für Eftrenonacog alfa in Deutschland auf Basis des DHR .....	45
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	47
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in früheren Nutzenbewertungs-verfahren im Anwendungsgebiet der Hämophilie B .....	48
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten auf Basis der Angaben des DHR sowie der Bevölkerungsvorausberechnung .....	48
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	49
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	63
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	65
Tabelle 3-10: Durchschnittliches Körpergewicht .....	66
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	67
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	71
Tabelle 3-13: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen.....	74
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	78
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	80
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	81
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	82
Tabelle 3-18: Maßnahmen zur Risikominimierung .....	90
Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	93

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Absoluter, jährlicher Gesamtverbrauch an FIX in Deutschland im Zeitverlauf .....	13
Abbildung 3-2: Prozentuale Verteilung des verbrauchten FIX in Deutschland im Zeitverlauf .....	13
Abbildung 3-3: Prozentuale Verteilung des verbrauchten FIX in Deutschland im Zeitverlauf bei Kindern .....	14
Abbildung 3-4: Menge der verordneten Internationalen Einheiten FIX im Zeitverlauf, getrennt nach Klasse des Faktorpräparats .....	15
Abbildung 3-5: Anteil der verordneten Einheiten FIX im Zeitverlauf, getrennt nach Klasse des Faktorpräparats .....	15
Abbildung 3-6: Störung der Blutgerinnungskaskade bei Hämophilie B (und Hämophilie A).....	26

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AVP	Apothekenverkaufspreis
B.E.	Bethesda-Einheit
BGF	Blutgerinnungsfaktor
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DHR	Deutsches Hämophileregister
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
EHL-rFIX	Rekombinante FIX-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit (Extended-Half-Life)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
Fc	Fragment crystallisable
FIX	Gerinnungsfaktor IX
FVIII	Gerinnungsfaktor VIII
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
GSAV	Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung
GTH	Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung
Haem-A-QoL	Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HMG	Hierarchisierte Morbiditätsgruppe
I. E.	Internationale Einheit
i. v.	intravenös
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10
ITI	Immun-Toleranz-Induktion
IU	International Unit

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
Morbi-RSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pdFIX	Humanplasmatische FIX-Präparate (plasma-derived FIX)
PKV	Private Krankenversicherung
PUP	Bisher unbehandelte Patienten (Previously Untreated Patients)
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
SHL-rFIX	Rekombinante FIX-Präparate mit Standardhalbwertszeit (Standard-Half-Life)
Sobi	Swedish Orphan Biovitrum GmbH
TFG	Transfusionsgesetz
VerfO	Verfahrensordnung
WFH	World Federation of Hemophilia

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Eftrenonacog alfa wird zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX(FIX)-Mangel) eingesetzt und kann bei allen Altersgruppen angewendet werden [1].

Dabei ist Eftrenonacog alfa ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates der Europäischen



Union (EU). Die Orphan-Drug-Designation wurde am 08. Juni 2007 erteilt (EU/3/07/453) erteilt und mit der Zulassung bestätigt (Zulassungsdatum 12.05.2016) [2]. Da es sich bei dem vorliegenden Dossier um eine Neubewertung auf Grund einer Überschreitung der 30-Millionen-Euro-Umsatzgrenze nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V handelt, wird folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Eftrenonacog alfa zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B bei allen Altersgruppen stellen rekombinante FIX-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit dar. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst somit die Wirkstoffe Nonacog beta pegol und Albutreponacog alfa.

### **3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

Für Eftrenonacog alfa fanden insgesamt zwei Beratungsgespräche in den Jahren 2016 (2016-B-016) und 2023 (2022-B-278) statt, in denen die zweckmäßige Vergleichstherapie thematisiert wurde [3, 4]. Während der letzten Beratung im Jahr 2023 wurde vom G-BA die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Eftrenonacog alfa benannt [4]:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Eftrenonacog alfa:

- Rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate

Die Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi) folgt der im Beratungsgespräch festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht und sieht stattdessen aus der nachfolgenden Begründung heraus, und unter Berücksichtigung der Kriterien nach § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA, die in Abschnitt 3.1.1 genannte Therapie als zweckmäßig an.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Hinweis: Da bereits im Rahmen des kürzlich erfolgten Beratungsgesprächs des G-BA (2022-B-278) eine systematische Literaturrecherche des Fachbereiches Medizin durchgeführt wurde [4], erfolgt hier keine erneute systematische Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Stattdessen wird im Folgenden dargelegt, warum die Festlegung des G-BA aus Sicht von Sobi nicht die aktuelle Versorgungsrealität im Anwendungsgebiet der Hämophilie B in Deutschland berücksichtigt und daher rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellen können.

### **EHL-rFIX besitzen deutliche Vorteile gegenüber pdFIX bzw. SHL-rFIX bei der Versorgung von Patienten mit Hämophilie B**

Insgesamt besitzen FIX-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit (EHL-rFIX) deutliche Vorteile gegenüber den aus humanem Plasma gewonnenen oder rekombinant hergestellten FIX-Präparaten mit Standardhalbwertszeit (pdFIX und SHL-rFIX). Daher können diese drei Klassen FIX-Präparate nicht als gleichermaßen zweckmäßig angesehen werden.

Mit EHL-rFIX kann durch eine verbesserte Pharmakokinetik im Vergleich zu pdFIX bzw. SHL-rFIX eine Reduktion des Blutungsrisikos erreicht werden. Real-World-Erhebungen zeigen, dass die Patienten durch die Umstellung von SHL-rFIX auf EHL-rFIX wesentlich seltener unter Blutungen leiden [5-8]. Gleichzeitig wird durch Therapie mit EHL-rFIX eine erhöhte körperliche Aktivität betroffener Patienten bei weniger Schmerzen ermöglicht [8, 9]. Durch das Einsparen von Injektionen kann auch die von Patienten empfundene Krankheitslast reduziert werden, da die Patienten im Vergleich zur Behandlung mit pdFIX bzw. SHL-rFIX seltener mit ihrer lebenslangen Erkrankung konfrontiert werden [10]. Zudem werden mit erhöhten Blutungsraten assoziierte, niedrige FIX-Plasmakonzentrationen (Talspiegel) bei Therapie mit EHL-rFIX erst nach längerer Zeit erreicht [11].

Ein weiterer, wesentlicher Aspekt bei der prophylaktischen Behandlung der Hämophilie B ist die Compliance des Patienten. Der Zusammenhang zwischen Compliance und Blutungsraten wurde in einer Studie zur Hämophilie A untersucht. Diese Studie zeigt, dass häufige Dosis-Unterbrechungen und eine unzureichende Einhaltung eines Prophylaxe-Regimes zu einem Anstieg der Blutungsraten führen [12]. Dieses Studienergebnis ist grundsätzlich auf die Hämophilie B übertragbar. Durch die selteneren intravenösen Injektionen bei der Behandlung mit EHL-rFIX kann von einer höheren Compliance ausgegangen werden, da eine reduzierte Behandlungsbelastung als Schlüsselement für eine verbesserte Compliance gilt [13-15]. Neben den allgemeinen Vorteilen für alle Patienten können daher insbesondere Patienten mit niedriger Compliance von einer Behandlung mit EHL-rFIX profitieren [15, 16]. Eine höhere Compliance durch EHL-rFIX konnte auch in einer Real-World-Erhebung bestätigt werden [7]. Dafür wurden 64 Patienten in sechs Zentren aus den USA retrospektiv analysiert, wobei der Zeitraum von einem Jahr vor Wechsel von einem nicht näher spezifizierten FIX-Präparat auf Eftrenonacog alfa und anschließend eine mediane Behandlungsdauer von 2,7 Jahren ausgewertet wurde. Bei etwa einem Drittel der Patienten (10 von 31) mit vorliegenden Daten konnte die Compliance der Behandlung durch Eftrenonacog alfa verbessert werden. In dieser

Studie wurde zusätzlich festgestellt, dass die Reduktion der Behandlungslast der häufigste genannte Grund (43,8 %) für die Umstellung auf ein EHL-rFIX-Präparat ist [7].

### **Aus aktuellen Leitlinien zur Behandlung der Hämophilie B kann keine zweckmäßige Vergleichstherapie abgeleitet werden**

Die genannten Vorteile von EHL-rFIX werden in Leitlinien bisher nur unzureichend abgebildet:

- Die internationale Leitlinie der World Federation of Hemophilia (WFH) benennt eine prophylaktische Behandlung von schwerer Hämophilie bzw. mittelschwerer Hämophilie mit hohen Blutungsraten als Behandlungsstandard (siehe auch Abschnitt 3.2.1 zur Definition der Schweregrade) [10]. Dabei wird keine Präferenz zwischen dem Einsatz von pdFIX, SHL-rFIX und EHL-rFIX benannt. Allerdings wird deutlich, dass die Wahl des FIX-Präparats von lokalen Gegebenheiten, inklusive Verfügbarkeit, Kosten und Patientenpräferenzen abhängig sein soll [10]. Da internationale große länderspezifische Unterschiede in der Verfügbarkeit von FIX-Präparaten sowie dem allgemeinen Behandlungsstandard der Hämophilie existieren, bilden die Empfehlungen der internationalen Leitlinie den deutschen Versorgungskontext nur bedingt ab. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten in Deutschland kann daher nicht aus der internationalen Leitlinie abgeleitet werden, da diese Vergleichstherapie stark von den genannten, lokalen Gegebenheiten abhängig ist.
- In Deutschland existiert keine spezifische Leitlinie zur Hämophilie, stattdessen werden Therapieempfehlungen im Rahmen der „Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“ der Bundesärztekammer zusammengefasst [17]. Auch dort wird eine prophylaktische Behandlung als allgemeiner Therapiestandard für Patienten mit schwerer Hämophilie oder mittelschwerer Hämophilie mit hohen Blutungsraten empfohlen. Auch können *„Patienten mit mittelschwerer Hämophilie und einer Faktor-Reaktivität von < 3% besonders von einer Dauerbehandlung profitieren“* [17]. Es wird ebenfalls keine Präferenz zwischen dem Einsatz von pdFIX, SHL-rFIX und EHL-rFIX benannt. Die bei Therapie anvisierten Talspiegel für FIX sollen, in Übereinstimmung mit weiteren relevanten Leitlinien, im Bereich zwischen 3 – 5 % des Normalwerts liegen [10, 17]. Dies kann als Therapieempfehlung hinsichtlich EHL-rFIX interpretiert werden, da eine prophylaktische Behandlung bei Einhaltung dieser Talspiegel unter Therapie mit pdFIX bzw. SHL-rFIX, wenn überhaupt, nur durch häufige Injektionen sowie einer entsprechend hohen Therapiebelastung möglich ist. Die Integration eines solchen Therapieschemas mit häufigen Injektionen in den Alltag des Patienten kann auf Grund des zeitlichen und organisatorischen Aufwands schwer umsetzbar sein. Mit pdFIX bzw. SHL-rFIX wird regelhaft versucht, Talspiegel  $\geq 1$  % des Normalwerts zu erreichen [10, 18, 19], wobei dies Injektionen alle 3 – 4 Tage erfordert [20, 21]. Hingegen können mit EHL-rFIX zur Blutungsprävention ausreichende Talspiegel auch mit nur einer Injektion alle 7 – 10 Tage erreicht werden [1, 22, 23]. Hierbei ist anzumerken, dass insbesondere die Talspiegel von Eftrenonacog alfa auf Grund des hohen extravaskulären Verteilungs-

volumens (siehe Modul 2 dieses Dokuments) nur bedingt Aussagekraft besitzen und der Großteil des verfügbaren FIX-Pools außerhalb des Plasmas vorliegt [18, 24, 25]. Für Eftrenonacog alfa sollen daher laut Fachinformation Talspiegel von 1 – 3 % der Normalwertes als Ziel gewählt werden, die einen hohen Schutz vor Blutungsereignissen bieten [1].

Insgesamt kann aus den vorliegenden Leitlinien daher keine eindeutige zweckmäßige Vergleichstherapie für Eftrenonacog abgeleitet werden, da verschiedene Faktoren die Wahl der Therapieoption beeinflussen. Die Aussage der deutschen Querschnittsleitlinie kann allerdings als Therapieempfehlung hinsichtlich EHL-rFIX interpretiert werden.

Analog zur Vorgabe der Verfo des G-BA ist daher diejenige Behandlungsoption als zweckmäßige Vergleichstherapie für Eftrenonacog alfa zu bestimmen, die sich auch in der praktischen Anwendung bewährt hat und somit der Versorgungsrealität in Deutschland entspricht.

### **In der Versorgungsrealität werden Patienten in Deutschland überwiegend mit EHL-rFIX behandelt**

#### ***Daten des deutschen Hämophileregisters zeigen eine deutliche Abnahme des Stellenwerts von pdFIX in der Versorgung***

Die Meldung von behandlungsbedürftigen Personen mit angeborenen Hämostasestörungen sowie deren Verbrauch an Gerinnungsfaktoren ist nach § 21 des Transfusionsgesetzes dem deutschen Hämophileregister (DHR) zu melden. Die dort jährlich veröffentlichten Daten lassen somit Rückschlüsse auf die Versorgungssituation in Deutschland zu [26], wobei besonders für Patienten mit mittelschwerer und schwerer Hämophilie B von einem hohen Erfassungstand auszugehen ist [27]. Diesen Daten können, unter anderem, der jährliche Gesamtverbrauch an substituiertem FIX in Deutschland sowie die resultierenden prozentualen Anteile an plasmatischem und rekombinanten FIX-Präparaten entnommen werden (siehe Abbildung 3-1 und Abbildung 3-2).

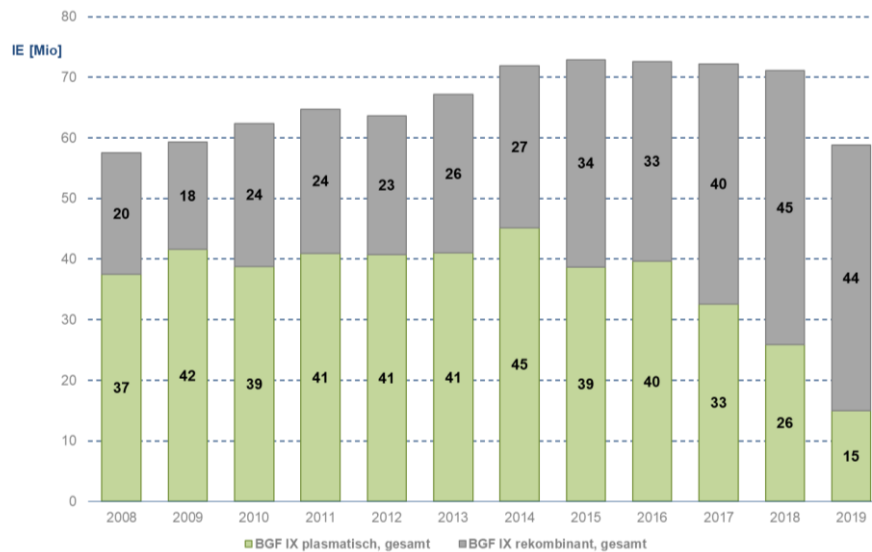


Abbildung 3-1: Absoluter, jährlicher Gesamtverbrauch an FIX in Deutschland im Zeitverlauf

Quelle: [26]; BGF: Blutgerinnungsfaktor; IE: Internationale Einheit

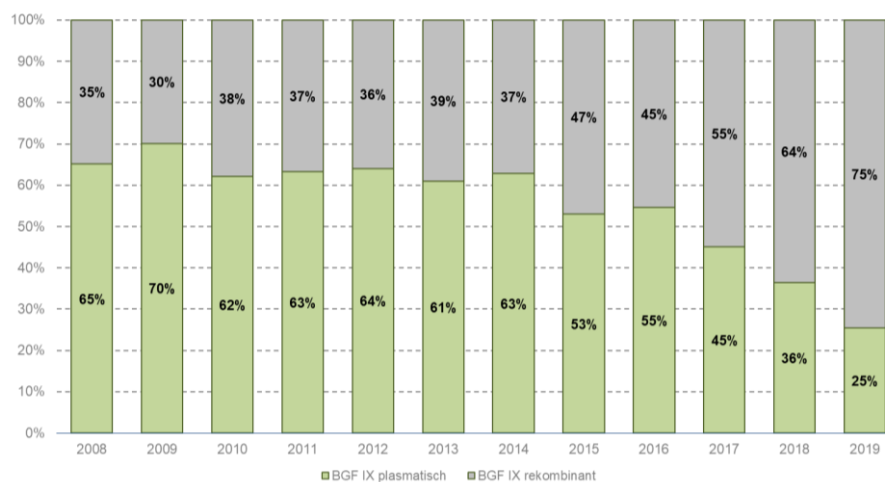


Abbildung 3-2: Prozentuale Verteilung des verbrauchten FIX in Deutschland im Zeitverlauf

Quelle: [26]; BGF: Blutgerinnungsfaktor

Dabei wird deutlich, dass insbesondere seit der Zulassung von EHL-rFIX-Präparaten im Jahr 2016 der Verbrauch an rekombinant hergestelltem FIX kontinuierlich zunimmt, während deutlich weniger pdFIX genutzt wird. Im letzten verfügbaren Meldejahr entfällt nur noch etwa ein Viertel des Gesamtverbrauchs auf pdFIX, was einer Halbierung des Bedarfs innerhalb von vier Jahren entspricht. Ein vergleichbarer Anteil an pdFIX von ca. 25 % ist auch im aktuellsten Jahresbericht 2020 des Registers ausgewiesen [28].

Bei detaillierterer Betrachtung der im DHR erfassten Daten zur Behandlung von Kindern machen pdFIX-Präparate, also plasmatische Faktorpräparate mit Standardhalbwertszeit, im Jahr 2019 nur noch etwa 13 % des Gesamtverbrauchs an FIX aus (siehe Abbildung 3-3). In aktuellen Leitlinien wird jedoch gerade für Kinder mit mittelschwerer und schwerer

Hämophilie eine möglichst früh begonnene langfristige, prophylaktische Behandlung zur Vermeidung von Gelenkschäden und assoziierten Komorbiditäten als Therapiestandard empfohlen [10, 17]. Dieses Therapieziel kann offensichtlich nicht bzw. nur in Verbindung mit einer hohen Behandlungsbelastung durch pdFIX erreicht werden, weshalb dort überwiegend rekombinante FIX-Präparate zum Einsatz kommen.

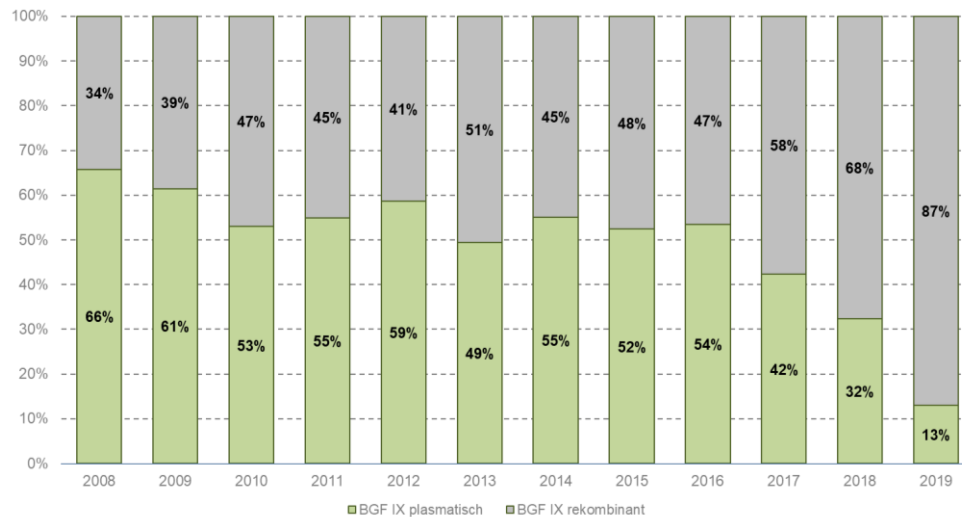


Abbildung 3-3: Prozentuale Verteilung des verbrauchten FIX in Deutschland im Zeitverlauf bei Kindern

Quelle: Eigene Berechnung auf Basis der Daten des DHR [26]; BGF: Blutgerinnungsfaktor

Insgesamt verdeutlichen die Daten des DHR damit die abnehmende Relevanz von pdFIX im Alltag der Patienten und somit der praktischen Anwendung, weshalb pdFIX-Präparate keinen Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Eftrenonacog alfa mehr darstellen können.

Da im DHR nur plasmatische und rekombinante FIX-Präparate unterschieden werden, ist eine detaillierte Analyse von EHL-rFIX gegenüber SHL-rFIX hier nicht möglich. Diese kann jedoch mit Hilfe weiterer Daten erfolgen.

### ***Verordnungsdaten der Apothekenrechenzentren zeigen, dass der überwiegende Anteil an Patienten mit EHL-rFIX behandelt wird***

Durch das Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) wurde ab September 2020 der Bezug von FIX-Präparaten neu geregelt. Patienten erhalten die benötigten FIX-Präparate seitdem regulär auf Rezept in der Apotheke und nicht mehr direkt vom behandelnden Arzt / Zentrum. Dies eröffnet die Möglichkeit auf Basis der Verordnungen in den Apotheken detaillierte Analysen zur Abgabe der verschiedenen Klassen an FIX-Präparaten in Deutschland durchzuführen und so die Versorgungsrealität zu erfassen.

Die folgenden Analysen basieren auf den „Ort der Verordnungs“-Daten der INSIGHT Health GmbH & Co. KG für FIX-Präparate im Zeitraum März 2022 – März 2023. Somit beinhalten die Daten die Absatz- und Umsatzzahlen auf Basis der von den Apothekenrechenzentren abgerechneten GKV-Rezepte und aus einer Stichprobe hochgerechnete Daten zu PKV-

Verordnungen. Demnach wurden im genannten Zeitraum pro Monat 5,34 – 7,32 Mio. internationale Einheiten (I. E.) FIX (Mittelwert: 6,24 Mio. I. E.) über die Apotheken abgegeben (siehe Abbildung 3-4). Im Mittel sind dabei 4,51 Mio. dieser 6,24 Mio. abgegebenen I. E. der Klasse der EHL-rFIX zuzurechnen.

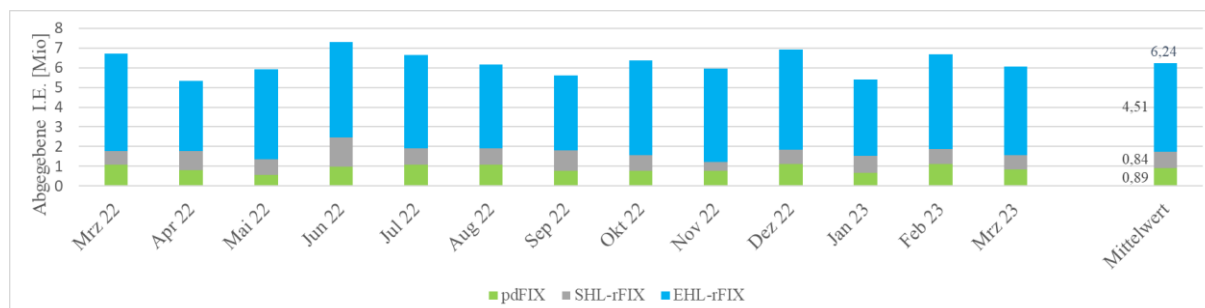


Abbildung 3-4: Menge der verordneten Internationalen Einheiten FIX im Zeitverlauf, getrennt nach Klasse des Faktorpräparats

Quelle: Eigene Auswertung auf Basis der Verordnungsdaten für FIX-Präparate der INSIGHT Health GmbH & Co. KG  
 EHL-rFIX: Rekombinante FIX-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit; FIX: Gerinnungsfaktor IX; I. E.: Internationale Einheit; pdFIX: Humanplasmatische FIX-Präparate; SHL-rFIX: Rekombinante FIX-Präparate mit Standardhalbwertszeit

Somit entfallen in der Versorgungsrealität in Deutschland im Mittel ca. 72 % der insgesamt abgegebenen I. E. auf die Klasse der EHL-rFIX-Präparate (siehe Abbildung 3-5). 13,6 % der abgegebenen I. E. sind SHL-rFIX-Präparaten zuzuordnen, die verbleibenden 14,2 % der abgegebenen I. E. werden durch plasmatische Präparate gedeckt.

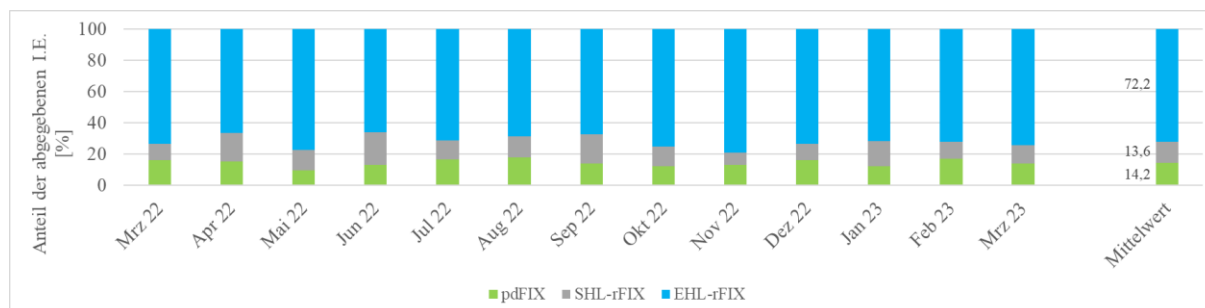


Abbildung 3-5: Anteil der verordneten Einheiten FIX im Zeitverlauf, getrennt nach Klasse des Faktorpräparats

Quelle: Eigene Auswertung auf Basis der Verordnungsdaten für FIX-Präparate der INSIGHT Health GmbH & Co. KG  
 FIX: Gerinnungsfaktor IX; I. E.: Internationale Einheit; pdFIX: Humanplasmatische FIX-Präparate; SHL-rFIX: Rekombinante FIX-Präparate mit Standardhalbwertszeit

Dies zeigt deutlich, dass EHL-rFIX den Versorgungsstandard im klinischen Alltag in Deutschland darstellen. Daher sind auch SHL-rFIX nicht länger als zweckmäßige Vergleichstherapie für Eftrenonacog alfa heranzuziehen. Auf Basis der Versorgungsrealität in Deutschland können somit nur rekombinante FIX-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit eine adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie für Eftrenonacog alfa darstellen. Diese Sichtweise äußerten auch die klinischen Experten im Rahmen einer mündlichen Anhörung beim G-BA; so

sind EHL-rFIX die führenden Präparate für die prophylaktische Behandlung, die schätzungsweise bei 90 % der Patienten eingesetzt werden [29].

*Die vorliegenden Verordnungsdaten lassen sich mit den Angaben des DHR plausibilisieren*

Im Vergleich liegt die erfasste Gesamtmenge FIX im DHR mit ca. 67 – 69,5 Mio. I. E. für 2019 und 2020 [28, 30] in einer vergleichbaren Größenordnung wie die ca. 74 Mio. abgegebenen I. E. aus den im vorherigen Abschnitt genannten Verordnungsdaten für die Jahresperiode April 2022 – März 2023. Dadurch kann in den Verordnungsdaten von einem hohen Anteil an erfassten FIX-Verordnungen und somit einer validen Abbildung großer Teile des Gesamtmarktes ausgegangen werden. Zwar können gewissen Störgrößen in den Verordnungsdaten, z. B. auf Grund von nicht im Datenpool erfassten Apotheken und / oder Abweichungen der verordneten Menge FIX, beispielweise auf Grund von Bevorratung im Zuge der SARS-CoV-2-Pandemie, nicht ausgeschlossen werden, diese sollten jedoch alle Klassen an FIX-Präparaten in vergleichbarem Maß betreffen und sich über den Zeitverlauf ausgleichen.

Insgesamt decken sich die Daten des DHR sowie die vorliegenden Verordnungsdaten. Somit sind die aus den Verordnungsdaten gezogenen Schlussfolgerungen als plausibel und valide anzusehen und zeichnen ein realistisches Bild hinsichtlich der Versorgungssituation von EHL-rFIX sowie der Relevanz von Eftrenonacog alfa für Patienten in Deutschland.

***Zusammenfassend besitzen EHL-rFIX in Deutschland einen überragenden Stellenwert bei der Behandlung von Hämophilie B und sind somit als alleinige zVT anzusehen***

Die Daten des DHR zeigen die, insbesondere seit Einführung von EHL-rFIX im Jahr 2016, abnehmende Relevanz von pdFIX im Alltag der Patienten und somit auch der praktischen Anwendung. Diese abnehmende Relevanz von pdFIX bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie B schließt aus, dass pdFIX-Präparate noch als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Eftrenonacog alfa angesehen werden können. Weiterhin verdeutlichen die aktuellen Verordnungsdaten von FIX-Präparaten, dass der überwiegende Anteil des insgesamt abgegebenen FIX in Deutschland (ca. 72 % der I. E.) auf EHL-rFIX-Präparate entfällt. Somit stellen auch SHL-rFIX keinen Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Eftrenonacog alfa mehr dar.

Insgesamt belegen die vorliegenden Register- und Verordnungsdaten daher den herausragenden Stellenwert von EHL-rFIX an der Versorgungsrealität in Deutschland und begründen hiermit, dass ausschließlich diese Klasse eine adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie für Eftrenonacog alfa darstellt.

**Auch aus Sicht der klinischen Experten stellen ausschließlich EHL-rFIX die zweckmäßige Vergleichstherapie für Eftrenonacog alfa dar**

Die Ansicht, dass nur EHL-rFIX die zweckmäßige Vergleichstherapie für Eftrenonacog alfa darstellen können, wird zudem durch klinische Experten durch schriftliche Stellungnahmen und mündliche Anhörungen in diversen Nutzenbewertungsverfahren gestützt [29, 31-34]. So schreiben die klinischen Experten der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostasenforschung (GTH) sowie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



(DGHO) in der gemeinsamen Stellungnahme im Verfahren der frühen Nutzenbewertung zu Nonacog beta pegol im Jahr 2018 in Bezug auf die zweckmäßige Vergleichstherapie:

*„Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate festgelegt. Dies entspricht nicht mehr dem aktuellen Stand. Mit Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa stehen bereits zwei halbwertzeitverlängerte FIX-Produkte zur Verfügung, die Eingang in die Regelversorgung gefunden haben. Die 5fach verlängerte Halbwertzeit dieser Präparate ermöglicht bei vielen Patienten eine effektive Prophylaxe, die mit herkömmlichem FIX nicht immer durchführbar ist. Dies gilt insbesondere für kleine Kinder und Patienten mit schlechtem Venenstatus. Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa wurden von der EMA als Orphan Drugs zugelassen.“ (eigene Hervorhebung) [31]*

Dabei ist darauf hinzuweisen, dass diese Stellungnahme bereits aus dem Jahr 2018 stammt. Die Zulassung der ersten EHL-rFIX-Präparate für Hämophilie B lag zu diesem Zeitpunkt nur ca. zwei Jahre zurück und die weiter oben in diesem Abschnitt dargelegten Verschiebungen des Faktorverbrauchs hatten gerade erst begonnen.

Ähnliche Aussagen finden sich zudem in Stellungnahmen zu Verfahren im Anwendungsgebiet der Hämophilie A [32-34], auch wenn dort die Vorteile von Faktor-VIII-Präparaten mit verlängerter Halbwertszeit für Patienten auf Grund der kürzeren Standardhalbwertszeit des Faktor-VIII nicht so deutlich ausfallen wie bei FIX-Präparaten für Hämophilie B. So kann die Halbwertszeit des natürlichen FVIII von etwa 12 Stunden auf ca. 14 – 19 Stunden und somit um einen Faktor von 1,3 – 1,7 verlängert werden, während bei FIX eine etwa 4 – 5-fache Verlängerung auf 80 – 100 Stunden erreicht wird [10, 35]. Dadurch ist es bei Hämophilie A möglich, die notwendigen Injektionen um ca. 30 % zu verringern, während bei Hämophilie B bis zu 60 % weniger Injektionen notwendig werden [35]. Insgesamt sind daher der Stellenwert und die Bedeutung von EHL-Substitutionspräparaten bei der Behandlung der Hämophilie B im Vergleich zu Hämophilie A höher einzuschätzen, da für Patienten eine deutlichere Reduktion der Behandlungsbelastung bei gleichzeitig hohem Schutz vor Blutungsepisoden erreicht werden kann. Dennoch sollte auch bei Hämophilie A der Vergleich neuer Präparate aus Sicht der Experten gegenüber Faktor-VIII-Präparaten mit verlängerter Halbwertszeit erfolgen [32-34].

Auch im Rahmen der mündlichen Anhörung der erneuten Nutzenbewertung von Albutrepenonacog alfa im Anwendungsgebiet Hämophilie B im Jahr 2022 wurden seitens der klinischen Experten sehr deutliche Aussagen zum Versorgungsstandard in Deutschland getroffen:

*„Ich kann aus unserer Sicht sagen: Für die Kinder gibt es keine Alternative mehr. Wir behandeln alle ausschließlich mit EHLs, schon allein aus psycho-sozialen Aspekten.“ [29]*

*„90 Prozent der bei uns tätigen Mitglieder im Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen wenden definitiv EHL als Firstlinemedikation in der Hämophilie B an“ [29]*

*„In der Praxis sind die EHL die führenden Präparate mit 90 Prozent bei den in der Prophylaxe behandelten Patienten. Es ist das Präparat, mit dem die Vorgaben der Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer von Talspiegeln über 3 bis 5 Prozent erreicht werden. Dies wird nicht mit den Standardhalbwertzeitpräparaten in den Standarddosierungen erreicht. Es ist auch hervorzuheben, dass es mit diesen Präparaten praktisch keine Individualisierung mehr gibt. Wenn man die EHL-Präparate mit den im Label genannten Dosierungen anwendet, erreicht man in fast allen Fällen den in den Querschnittsleitlinien geforderten Talspiegel, während man mit den Standardhalbwertzeiten aufgrund der ungünstigen Pharmakogenetik eine sehr große Spannweite von Dosierungen hat.“ [29]*

Seitens der klinischen Experten wären daher eindeutig EHL-rFIX-Präparate als zweckmäßige Vergleichstherapie für Eftrenonacog alfa zu benennen.

### **Frühe Nutzenbewertungen im Anwendungsgebiet der Hämophilie B liegen nur für EHL-rFIX-Präparate vor**

Laut Verfahrensordnung des G-BA sollen als Vergleichstherapie *„bevorzugt Arzneimittelanwendungen [...] herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist“* (§ 6, Absatz 3 VerfO). Bisher liegen im Anwendungsgebiet der Hämophilie B vier Bewertungen aus den Jahren 2016, 2018 und 2022 für die Wirkstoffe Eftrenonacog alfa, Albutrepenonacog alfa sowie Nonacog beta pegol vor [36-39]. Alle drei Wirkstoffe gehören zur Klasse der EHL-rFIX, somit sollten diese im Rahmen der Bestimmung einer aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie bevorzugt heran-gezogen werden.

### **Fazit**

Die vorherigen Ausführungen aus den Blickwinkeln der medizinischen Aspekte, der aktuellen Versorgungssituation in Deutschland sowie aus der Sicht klinischer Experten zeigen im Einklang mit der aktuellen klinischen Realität kohärent und eindeutig, dass eine Anpassung der in den bisherigen Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet der Hämophilie B benannten zVT notwendig ist:

- Durch EHL-rFIX kann im Vergleich zu pdFIX bzw. SHL-rFIX eine effektivere blutungsvorbeugende Versorgung bei gleichzeitig reduzierter Behandlungsbelastung und einer für den Patienten leichter umsetzbaren und wirksameren Prophylaxe erreicht werden.
- Die Analyse von Verordnungs- und Registerdaten zeigt, dass pdFIX- und SHL-rFIX nur einen geringen Anteil des Verbrauchs an FIX in Deutschland ausmachen. 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 Gründen stellen EHL-rFIX die aktuell gültige zweckmäßige Vergleichstherapie für Eftrenonacog alfa dar und sind in der vorliegenden Bewertung heranzuziehen. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst somit die Wirkstoffe Nonacog beta pegol und Albutreponacog alfa.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die im vorherigen Abschnitt verwendeten Quellen wurden im Rahmen von orientierenden Literaturrecherchen in der Datenbank MEDLINE über PubMed identifiziert oder den aktuellen Leitlinien oder Seiten der Fachgesellschaften, des DHR sowie des G-BA entnommen. Die Suche wurde letztmalig im Mai 2023 aktualisiert. Alle Quellen sind an den entsprechenden Stellen referenziert.

Die zur Abbildung der Versorgungsrealität in Deutschland herangezogenen Angaben zu Verordnungen basieren auf den „Ort der Verordnung“-Daten der INSIGHT Health GmbH & Co. KG für FIX-Präparate im Zeitraum März 2022 – März 2023. Somit beinhalten die Daten die Absatz- und Umsatzzahlen auf Basis der von den Apothekenrechenzentren abgerechneten GKV-Rezepte.

Da bereits im Rahmen des kürzlich erfolgten Beratungsgesprächs des G-BA (Beratungsanforderung 2022-B-278) eine systematische Literaturrecherche des Fachbereiches Medizin durchgeführt wurde, erfolgt hier keine erneute systematische Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Swedish Orphan Biovitrum AB (2016): ALPROLIX; Fachinformation. Stand: Februar 2021 [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicinal Agency (2016): Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation - Alprolix (eftrenonacog alfa) for the treatment of haemophilia B. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/recommendation-maintenance-orphan-designation-time-marketing-authorisation-alprolix-eftrenonacog\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/recommendation-maintenance-orphan-designation-time-marketing-authorisation-alprolix-eftrenonacog_en.pdf).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-016 - Eftrenonacog alfa zur Behandlung der Hämophilie B.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (2023): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2022-B-278 - Eftrenonacog alfa zur Behandlung der Hämophilie B.
5. Hermans C, Marino R, Lambert C, Mangles S, Sommerer P, Rives V, et al. (2020): Real-World Utilisation and Bleed Rates in Patients with Haemophilia B Who Switched to Recombinant Factor IX Fusion Protein (rIX-FP): A Retrospective International Analysis. *Advances in therapy*; 37(6):2988-98.
6. Peyvandi F, Garagiola I, Boscarino M, Ryan A, Hermans C, Makris M (2019): Real-life experience in switching to new extended half-life products at European haemophilia centres. *Haemophilia*; 25(6):946-52.
7. Shapiro A, Chaudhury A, Wang M, Escobar M, Tsao E, Barnowski C, et al. (2020): Real-world data demonstrate improved bleed control and extended dosing intervals for patients with haemophilia B after switching to recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) for up to 5 years. *Haemophilia*; 26(6):975-83.
8. Shrestha A, Su J, Li N, Barnowski C, Jain N, Everson K, et al. (2021): Physical activity and bleeding outcomes among people with severe hemophilia on extended half-life or conventional recombinant factors. *Res Pract Thromb Haemost*; 5(1):94-103.
9. Astermark J, Hermans C, Ezzalfani M, Aballea S, Santagostino E, Hakimi Z, et al. (2022): rFIXFc prophylaxis improves pain and levels of physical activity in haemophilia B: Post hoc analysis of B-LONG using haemophilia-specific quality of life questionnaires. *Haemophilia*; 28(1):18-26.
10. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. (2020): WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*; 26 Suppl 6(S6):1-158.
11. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, Ozelo MC, Valentino LA, Mahlangu JN, et al. (2013): Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *N Engl J Med*; 369(24):2313-23.
12. Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, Bjorkman S, Oh M, Fritsch S, et al. (2009): Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *Journal of thrombosis and haemostasis*; 7(3):413-20.

13. Hacker MR, Geraghty S, Manco-Johnson M (2001): Barriers to compliance with prophylaxis therapy in haemophilia. *Haemophilia*; 7(4):392-6.
14. Djambas Khayat C (2016): Once-weekly prophylactic dosing of recombinant factor IX improves adherence in hemophilia B. *J Blood Med*; 7:275-82.
15. Lambert T, Benson G, Dolan G, Hermans C, Jimenez-Yuste V, Ljung R, et al. (2018): Practical aspects of extended half-life products for the treatment of haemophilia. *Ther Adv Hematol*; 9(9):295-308.
16. Wang C, Young G (2018): Clinical use of recombinant factor VIII Fc and recombinant factor IX Fc in patients with haemophilia A and B. *Haemophilia*; 24(3):414-9.
17. Bundesärztekammer (2020): Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (Gesamtnovelle 2020). [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien\\_BAEK\\_zur\\_Therapie\\_mit\\_Blutkomponenten\\_und\\_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle\\_2020.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf).
18. Nazeef M, Sheehan JP (2016): New developments in the management of moderate-to-severe hemophilia B. *J Blood Med*; 7:27-38.
19. Peyvandi F, Berger K, Seitz R, Hilger A, Hecquet ML, Wierer M, et al. (2020): Kreuth V initiative: European consensus proposals for treatment of hemophilia using standard products, extended half-life coagulation factor concentrates and non-replacement therapies. *Haematologica*; 105(8):2038-43.
20. OCTAPHARMA GmbH (2000): OCTANINE® F 500/1000; Fachinformation. Stand: September 2022 [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. Pfizer Europe MA EEIG (1997): BeneFIX® 250/500/1000/1500/2000/3000 I.E.; Fachinformation. Stand: September 2020 [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. CSL Behring GmbH (2016): IDELVION 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./2000 I.E./3500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Februar 2023 [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. Novo Nordisk A/S (2017): Refixia®; Fachinformation. Stand: Dezember 2022 [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. Cooley B, Funkhouser W, Monroe D, Ezzell A, Mann DM, Lin FC, et al. (2016): Prophylactic efficacy of BeneFIX vs Alprolix in hemophilia B mice. *Blood*; 128(2):286-92.
25. Feng D, Stafford KA, Broze GJ, Stafford DW (2013): Evidence of clinically significant extravascular stores of factor IX. *Journal of thrombosis and haemostasis*; 11(12):2176-8.
26. Paul-Ehrlich-Institut (2020): Deutsches Hämophileregister - Meldung nach § 21 Abs. 1a TFG: alle Tabellen und Grafiken seit 2008 (Stand 01.07.2020 Abschluss des alten DHR 1.0). [Zugriff: 20.08.2021]. URL: <https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/meldung-21-tfg-tabellen-grafiken.xlsx?blob=publicationFile&v=3>.
27. Hesse J, Haschberger B, Heiden M, Seitz R, Schramm W (2013): [New data from the German Haemophilia Registry]. (Neue Daten aus dem Deutschen Hamophileregister.). *Hamostaseologie*; 33 Suppl 1:S15-21.
28. Paul-Ehrlich-Institut (2022): Deutsches Hämophileregister - Jahresbericht 2020. [Zugriff: 23.05.2023]. URL:

- [https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-jahresbericht-2020.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-jahresbericht-2020.pdf?__blob=publicationFile&v=4).
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (2022): Wortprotokoll: Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Albutrepenonacog alfa; Verfahrensnummer D-734. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-749/2022-02-21\\_Wortprotokoll\\_Albutrepenonacog-alfa\\_D-734.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-749/2022-02-21_Wortprotokoll_Albutrepenonacog-alfa_D-734.pdf).
  30. Paul-Ehrlich-Institut (2021): Deutsches Hämophileregister - Jahresbericht 2019. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-jahresbericht-2019.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-jahresbericht-2019.pdf?__blob=publicationFile&v=4).
  31. Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2018): Gemeinsame Stellungnahme der GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung und der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Nonacog beta pegol. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/nonacog/nonacog-gth-dgho-stellungnahme.pdf>.
  32. Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2019): Gemeinsame Stellungnahme der GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung und der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Turoctocog alfa pegol. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/turoctocog\\_alfa/turoctocog-alfa-pegol-gth-dgho-stellungnahme.pdf](https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/turoctocog_alfa/turoctocog-alfa-pegol-gth-dgho-stellungnahme.pdf).
  33. Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2019): Gemeinsame Stellungnahme der GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung und der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Emicizumab (neues Anwendungsgebiet). [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/emicizumab/emicizumab-gth-dgho-stellungnahme-20190708.pdf>.
  34. Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2019): Gemeinsame Stellungnahme der GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung und der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Damoctocog alfa pegol. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/damoctocog-alfa/damoctocog-alfa-gth-dgho-stellungnahme-23-04-2019.pdf>.
  35. Mannucci PM (2020): Hemophilia therapy: the future has begun. *Haematologica*; 105(3):545-53.
  36. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Albutrepenonacog alfa; Verfahrensnummer D-227. [Zugriff:

- 04.05.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2776/2016-12-01\\_AM-RL-XII\\_Albutrepenonacog\\_D-227\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2776/2016-12-01_AM-RL-XII_Albutrepenonacog_D-227_BAnz.pdf).
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eftrenonacog alfa; Verfahrensnummer D-233. [Zugriff: 04.05.2023]. 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).
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): 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 - Nonacog beta pegol; Verfahrensnummer D-322. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3290/2018-04-19\\_AM-RL-XII\\_Nonacog-beta-pegol\\_D-322\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3290/2018-04-19_AM-RL-XII_Nonacog-beta-pegol_D-322_BAnz.pdf).
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (2022): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Albutrepenonacog alfa (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Hämophilie B, kongenitaler Faktor-IX-Mangel); Verfahrensnummer D-734. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5377/2022-04-07\\_AM-RL-XII\\_Albutrepenonacog\\_alfa\\_D-734.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5377/2022-04-07_AM-RL-XII_Albutrepenonacog_alfa_D-734.pdf).

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

#### 3.2.1.1 Zielpopulation

Das Anwendungsgebiet des vorliegenden Dossiers 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.“ [1]*

ALPROLIX® (Eftrenonacog alfa) ist sowohl zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen als auch von Erwachsenen mit Hämophilie B indiziert. 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 die Zielpopulation, bei der Eftrenonacog alfa zulassungskonform angewendet werden kann. Auf diese Zielpopulation konzentriert sich die nachfolgende Beschreibung der Erkrankung.

#### 3.2.1.2 Krankheitsbild der Hämophilie

##### **Hämophilie B bezeichnet eine erbliche Blutgerinnungsstörung**

Unter dem Begriff Hämophilie (Bluterkrankheit) werden verschiedene, erblich bedingte Blutgerinnungsstörungen zusammengefasst, deren Ursachen verschiedene Blutgerinnungs-



faktoren betreffen. Die bekanntesten und häufigsten Ausprägungen sind dabei Hämophilie A (Faktor VIII) und Hämophilie B (Faktor IX). Hämophilie B unterscheidet sich hinsichtlich der klinischen Ausprägung der Symptome und ihrem Verlauf nicht von der, fünf- bis sechsmal häufigeren, Hämophilie A. Daher werden beide Ausprägungen oftmals gemeinsam beschrieben bzw. vorliegende Ergebnisse der Hämophilie A lassen sich auf Hämophilie B übertragen.

Hämophilie B ist eine seltene genetische Erkrankung, bei der aufgrund des Mangels oder Fehlens von Gerinnungsfaktoren die Gerinnungsfunktion des Blutes der Betroffenen gestört ist [2, 3]. Bei Hämophilie B bedingt eine Mutation auf dem X-Chromosom in der Leber eine Synthesestörung des FIX, welcher als Konsequenz bei den Patienten fehlt oder nur vermindert vorhanden bzw. aktiv ist [4]. Die Vererbung erfolgt X-chromosomal rezessiv, dementsprechend manifestiert sich die Erkrankung fast ausschließlich beim männlichen Geschlecht [5, 6]. 80 % der Fälle sind hereditäre Fälle, d. h. das defekte Gen wird durch die Mutter vererbt, in den übrigen Fällen wird die Erkrankung durch Spontanmutation verursacht [7]. Abhängig von der gemessenen Restaktivität des Gerinnungsfaktors IX (FIX-Restaktivität) wird Hämophilie B in die Schweregrade mild, moderat und schwer eingeteilt (siehe auch den folgenden Abschnitt). Die Prävalenz für alle Schweregrade wird mit etwa 5,0 Patienten je 100.000 Männer angegeben; eine schwere Hämophilie B liegt bei etwa 1,5 je 100.000 männlichen Personen vor [8]. Damit handelt es sich bei Hämophilie B um eine seltene Erkrankung. Eine detailliertere Betrachtung der Prävalenz und Inzidenz ist in Abschnitt 3.2.3 zu finden.

Bei der intakten Hämostase wird bei Beschädigung eines Gefäßes die Gerinnungskaskade aktiviert, die letztendlich in der Bildung eines stabilen Fibringerinnsels resultiert. Mehr als zehn verschiedene Faktoren sind an dieser Gerinnungskaskade beteiligt (Abbildung 3-6). Faktor IX ist mit 415 Aminosäuren eine relativ kleine Serinprotease, die in der Leber Vitamin-K-abhängig synthetisiert wird [2]. FIX wird seinerseits durch aktiviertem Faktor XI aktiviert um anschließend mit Hilfe des aktivierten Kofaktors FVIII in räumliche Nähe zum Zymogen Faktor X gebracht zu werden. Im nächsten Schritt katalysiert aktivierter FIX die Aktivierung von Faktor X. Dieser Gerinnungsfaktor ist notwendig, um Prothrombin in Thrombin umzuwandeln, das dann seinerseits die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin katalysiert. Dies initiiert die Bildung eines Gerinnsels (siehe Abbildung 3-6).

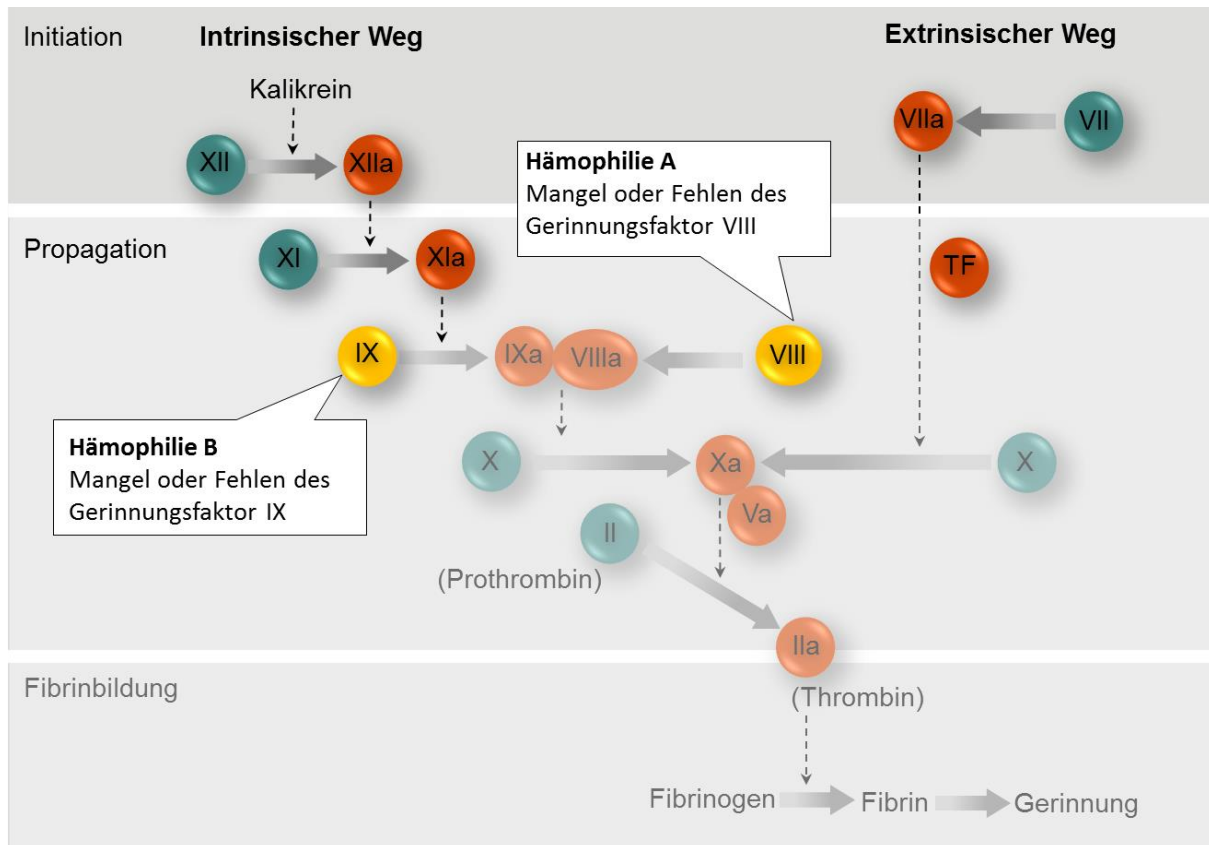


Abbildung 3-6: Störung der Blutgerinnungskaskade bei Hämophilie B (und Hämophilie A)

Nach [2, 9]; a: aktivierter Faktor; TF: Tissue Factor

### Hämophilie B wird in verschiedene Schweregrade unterteilt

Die Art der Genmutation, die der Erkrankung zugrunde liegt, beeinflusst den Schweregrad der Erkrankung und das Risiko der Bildung von Inhibitoren (Hemmkörper, neutralisierende Antikörper) bei einer Therapie mit FIX-Präparaten. So weisen beispielsweise Patienten mit Deletionen im FIX-Gen im Vergleich zu Patienten mit Missense-Mutationen ein höheres Risiko zur Entwicklung von Inhibitoren auf [2]. Hierbei ist anzumerken, dass die Gesamtinzidenz der Inhibitor-Entwicklung bei Hämophilie B mit bis zu 5 % angegeben wird, während bei Hämophilie A bis zu 30 % der Patienten betroffen sind [10]. Zudem korreliert die FIX-Restaktivität in der Regel mit der Blutungsneigung und damit der Schwere der Symptome [11].

Die Definition einer schweren Hämophilie B kann sich in verschiedenen klinischen Studien und Publikationen leicht unterscheiden, in der Regel wird eine FIX-Restaktivität von < 1 % oder < 2 % des normalen Plasmaspiegels als schwere Hämophilie B bezeichnet. Das Scientific and Standardization Committee der International Society on Thrombosis and Haemostasis definiert schwere Hämophilie B ab < 1 % FIX-Restaktivität [12], weist aber gleichzeitig auf die Schwierigkeiten einer genauen Abgrenzung hin, da es ein hohes Ausmaß an interindividuellen Schwankungen gibt. Zudem ist die Bestimmung von Plasmaspiegeln in Bereichen um 1 % FIX-Restaktivität schwierig, da die Assays, im Vergleich zu Faktor VIII, für diesen Gerinnungsfaktor weniger sensitiv sind. Daher nutzt auch die EMA eine FIX-Restaktivität < 2 % zur Abgrenzung von Patienten mit schwerer Hämophilie B [13]. Diese Einteilung ist

auch klinisch sinnvoll, da Patienten mit einer FIX-Restaktivität  $< 2\%$  in der Regel einer dauerhaften Prophylaxe mit FIX-Präparaten bedürfen. Tabelle 3-1 zeigt die Einteilung der Schweregrade auf Basis der internationalen Leitlinie der WFH. Allgemein ist davon auszugehen, dass etwa 30 – 50 % der Patienten von einer schweren Form der Hämophilie B betroffen sind [8, 10]. Eine detaillierte Analyse zu Häufigkeiten der einzelnen Schweregrade in Deutschland ist in Abschnitt 3.2.3 zu finden.

Tabelle 3-1: Ausprägungen der Hämophilie B und klinische Manifestation der Erkrankung

Schweregrad	Serumkonzentration FIX (FIX-Aktivität)	Klinisches Bild
Schwer	0 – $< 1$ I. E./dl 0 – $< 1\%$ des Normalwerts	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Typisches Bild mit Spontanblutungen, Gelenk- und Muskelblutungen</li> <li>• Schmerzen und Behinderungen durch chronische Gelenkschäden (bei inadäquater Prophylaxe)</li> <li>• Unbehandelt lebensbedrohliche Blutungen nach Verletzungen und im Rahmen von Operationen</li> </ul>
Moderat	1 – 5 I. E./dl 1 – 5 % des Normalwerts	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spontanblutungen, Gelenk- und Muskelblutungen weniger stark ausgeprägt als bei Patienten mit schwerer Hämophilie B</li> <li>• Häufig schmerzhafte Blutungen nach Verletzungen</li> <li>• Unbehandelt lebensbedrohliche Blutungen nach Verletzungen und im Rahmen von Operationen</li> </ul>
Mild	$> 5$ – 40 I. E./dl $> 5$ – 40 % des Normalwerts	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gelegentlich Gelenk-, Weichteil- und Muskelblutungen nach Verletzungen</li> <li>• Unbehandelt Risiko lebensbedrohlicher Blutungen nach Verletzungen und im Rahmen von Operationen</li> </ul>

Die Schweregraddefinition zwischen verschiedenen Quellen kann sich leicht unterscheiden, da teilweise nur bis zu einem Faktorlevel von 2 % von schwerer Hämophilie B gesprochen wird. Zudem wird vereinzelt eine Kategorie „Subhämophilie“ von milder Hämophilie B abgegrenzt.  
Nach [10, 14, 15]; I. E.: Internationale Einheit

### Hämophilie führt zu schwerwiegenden bis lebensbedrohlichen Symptomen

Im Allgemeinen ist die Blutungsneigung bei Patienten mit Hämophilie B etwas niedriger ausgeprägt als bei Patienten mit Hämophilie A. Dies ist wohl darauf zurückzuführen, dass der Anteil an Patienten mit milderer Formen bei Hämophilie B höher ist. Da Hämophilie A und Hämophilie B in der klinischen Ausprägung jedoch nicht unterscheidbar sind, beziehen sich die folgenden Absätze auf beide Erkrankungen.

Hämophilie manifestiert sich vor allem durch spontan und traumatisch auftretende Blutungen, die bei inadäquater Behandlung schmerzhaft sind und dauerhafte Schäden nach sich ziehen können [2]. „Spontan“ bedeutet, dass Blutungen ohne erkennbaren (äußeren) Grund oder Auslöser auftreten. Patienten mit Hämophilie neigen auch nach Verletzungen dazu, mehr und länger zu bluten als Gesunde; dies wird als traumatische Blutung bezeichnet [15]. Die Blutungsneigung besteht lebenslang. Abhängig von Schweregrad und Ausmaß der Blutungsneigung manifestiert sich Hämophilie oft nicht sofort nach der Geburt. Stattdessen

steigt die Blutungshäufigkeit zwischen dem zweiten und vierten Lebensmonat an bzw. zeigt sich symptomatisch, sobald das Kind zu krabbeln oder zu laufen beginnt [2, 3, 5]. Bei Patienten mit schwerer Hämophilie treten die ersten Spontanblutungen in der Regel in einem Alter von 5 – 6 Monaten auf, bei Patienten mit moderater Hämophilie im Schnitt mit 1 – 2 Jahren [16]. Als erste Zeichen zeigen sich dabei meist Hautblutungen und Hämatome [15], im weiteren Verlauf folgen Gelenkblutungen. So weisen Kinder mit Hämophilie oft blaue Flecken auf, die erste Gelenkblutung tritt meist innerhalb der ersten vier Lebensjahre auf [2].

Hämophilie äußert sich durch Hämatome, Weichteilblutungen, Gelenkblutungen (Hämarthrose), Hämaturie, gastrointestinalen Blutungen sowie Blutungskomplikationen und Wundheilungsstörungen im Rahmen zahnärztlicher und anderer operativer Eingriffe oder medizinischer Maßnahmen, wie z. B. Blutentnahmen oder der intramuskulären Gabe von Medikamenten [7, 15]. Je nach Lokalisation und Schwere der auftretenden Blutungen müssen diese als schwerwiegend bis lebensbedrohlich eingestuft werden [5] (siehe Tabelle 3-2). Zusätzlich können schwerwiegende Symptome auftreten, da z. B. Gelenkveränderungen und entstehende Hämatome zu Druckatrophien peripherer Nerven oder Muskelblutungen zu irreversiblen Nervenläsionen führen. Durch die Kompression von Blutgefäßen und Nerven können zudem auch Muskelblutungen in Einzelfällen akut lebensbedrohlich sein [2]. Historisch gesehen stellten intrakranielle Blutungen die häufigste Todesursache bei Patienten mit Hämophilie B dar, bevor wirksame Behandlungsoptionen verfügbar wurden [2].

Tabelle 3-2: Schwere je nach Lokalisation der spontanen Blutungen bei Hämophilie

Schweregrad	Lokalisation der Blutung
Schwerwiegend	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gelenke (Hämarthrose)</li> <li>• Muskeln, insbesondere in tieferen Kompartimenten (Iliopsoas, Wade, Unterarm)</li> <li>• Membranen der Schleimhäute in Mund, Gaumen, Nase und Urogenitaltrakt</li> </ul>
Lebensbedrohlich	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intrakraniell</li> <li>• Nacken / Rachen</li> <li>• Gastrointestinal</li> </ul>
Nach [10]	

### ***Hämophilie führt unbehandelt zu einer hämophilen Arthropathie***

Patienten mit einer Hämophilie leiden häufig unter Gelenkblutungen. Eine akute Gelenkblutung äußert sich durch starke Schmerzen, das Gelenk schwillt an, die Haut fühlt sich oft heiß an. Die Patienten spüren den Beginn einer Blutungsepisode oft, bevor sich klare klinische Zeichen manifestieren [5]. Eine akute Gelenkblutung sollte umgehend mit Faktorpräparaten behandelt werden [10]. Durch die Behandlung gehen die Beschwerden in der Regel in wenigen Stunden zurück, gegebenenfalls können jedoch vor allem Schmerzen und Schwellungen auch noch längere Zeit andauern [5]. Unbehandelt kann eine Gelenkblutung dagegen Wochen dauern und verursacht oft Folgeschäden [15]. Während akute Blutungsereignisse im Gelenk mit Funktionsverlust und Schmerzen verbunden sind, kann es durch wiederholte Blutungen (Chronifizierung) zur dauerhaften Gelenkschädigung, der hämophilen Arthropathie kommen.

So zeichnet sich der natürliche Verlauf der Erkrankung, abgesehen vom Mortalitätsrisiko (siehe nächster Abschnitt), durch eine zunehmende Behinderung der Patienten durch die Arthropathien aus. Arthropathie führt sowohl zu einer Funktionseinschränkung als auch zu chronischen Schmerzen. Unbehandelt kann dies bei Patienten mit schwerer Hämophilie schon ab dem Schulkindalter zur Ausprägung der hämophilen Arthropathie führen [17]. Da bereits durch eine einzelne Gelenkblutung der Knorpel irreversibel geschädigt werden kann, wird heutzutage eine prophylaktische Behandlung von schwer(er) betroffenen Patienten bereits in den ersten Lebensjahren empfohlen (siehe auch Abschnitt 3.2.1.3) [10, 18].

Von spontanen Blutungen betroffen sind vor allem Gelenke, die hohen mechanischen Belastungen ausgesetzt sind: 60 – 70 % aller Blutungen erfolgen in den Knie-, Ellbogen- oder Sprunggelenken [5]. Durch die Gelenkblutungen kommt es zur Ablagerung von Hämosiderin, einem eisenhaltigen Proteinkomplex in der Synovia (Gelenkinnenhaut) [3, 5, 19]. Diese Ablagerungen führen zur Freisetzung von Enzymen, Zytokinen und Chemokinen, die eine chronische Entzündung hervorrufen [2]. Es kommt zu Synovialproliferation und Hypertrophie, die bedingt durch den beengten Platz und die mechanischen Vorgänge innerhalb des Gelenks zu Reibungen und Scherkräften im artikularen Gewebe führen können [20]. Letztlich manifestieren sich Knorpeldestruktionen und zystische Knochenläsionen; das Gelenk verformt sich [5]. Die physischen Veränderungen und die chronische Entzündung im Gelenk machen dieses anfällig für Blutungsrezidive. Sofern mindestens drei Blutungen innerhalb von 3 – 6 Monaten im gleichen Gelenk auftreten, spricht man von einem sogenannten „Zielgelenk“ [2, 5, 12, 15]. Diese ziehen ein hohes Risiko für Langzeitfolgen nach sich und erfordern eine besondere klinische Überwachung.

Die aktive und passive Beweglichkeit des betroffenen Gelenkes ist durch die Schmerzen eingeschränkt, gleichzeitig halten Patienten das Gelenk oft in einer Schonhaltung. Durch die physischen Veränderungen auf der einen Seite (Funktionsbeeinträchtigung) und den Schmerzen auf der anderen Seite vermeiden die Patienten eine Belastung / Nutzung der Gelenke (Schonhaltung und Aktivitätsminderung). Dies kann im weiteren Krankheitsverlauf zur Ausbildung einer Osteoporose führen [21-23]. Zudem entstehen durch die Schonhaltung und Aktivitätsminderung Muskelatrophien und Gelenkdestabilisierungen, die die Aktivität der Patienten weiter einschränken. Dadurch entstehen Fehlhaltungen, die langfristig den ganzen Körper betreffen können [5, 15]. Diese beschriebenen Effekte können bis zur Invalidität führen. Historisch konnten schwer betroffene Patienten häufig, bedingt durch Gehunfähigkeit, nur noch begrenzt an einem normalen sozialen Leben teilnehmen [5].

Zwar können spontane Gelenkblutungen auf Grund der heutzutage verfügbaren Substitutionspräparate und prophylaktischen Behandlungsoptionen (siehe nächstes Kapitel) deutlich reduziert werden und die genannten, extremen Spätfolgen stellen nicht mehr die Regel dar. Dennoch weisen vor allem ältere Patienten mit schwerer Hämophilie fast immer Arthropathien eines oder mehrerer Gelenke auf, weil sie entweder in der Kindheit keine Prophylaxe erhalten haben oder diese zu einem späteren Zeitpunkt beendet wurde.

***Unbehandelte Hämophilie führt zu lebensbedrohlichen oder tödlichen Blutungen***

Schwere Hämophilie ist eine Erkrankung, die unbehandelt zu einem frühzeitigen Tod führt [24]. Bekannt geworden ist Hämophilie B als „Royal Disease“, da Königin Victoria von England Trägerin der Erkrankung war und diese an mehrere Nachfahren vererbt hat. Ihr Sohn Leopold war erkrankt und verstarb im Alter von 31 Jahren an den Folgen einer Blutung [4, 25]. Unbehandelte Patienten mit weniger optimalen Lebensbedingungen erreichten zu dieser Zeit nur selten das Erwachsenenalter. Bei unbehandelter Hämophilie A hatten die Erkrankten bis ca. 1970 eine durchschnittliche Lebenserwartung von unter 20 Jahren [5, 16]. Zwischen 1831 und 1920 lag die mediane Lebenserwartung bei nur elf Jahren [26]. Dabei lassen sich diese Daten auf Patienten mit Hämophilie B übertragen, da beide Erkrankungen vergleichbare klinische Manifestationen zeigen und sich nur durch Einzelfaktorenanalyse unterscheiden [17]. Haupttodesursache vor der Einführung der Substitutionstherapie mit Gerinnungsfaktorpräparaten waren mit einer Häufigkeit von ca. 30 % intrakranielle Blutungen [4, 26].

Heutzutage haben Patienten mit einer Hämophilie, in Ländern mit leistungsfähigen Gesundheitssystemen, eine näherungsweise normale Lebenserwartung. Dies ist auf die Möglichkeit der therapeutischen Substitution der fehlenden oder mangelnden Gerinnungsfaktoren zurückzuführen [15, 16, 27-29]. Patienten mit einer Hämophilie können durch die Behandlung mit Gerinnungsfaktorpräparaten zwar ein nahezu normales Alter erreichen, dennoch können insbesondere intrakraniell, retropharyngeal und gastrointestinal lokalisierte Blutungen, sowie Blutungskomplikationen auch weiterhin zu lebensbedrohlichen Zuständen führen. So wurden in Deutschland als Todesursache zwischen 2002 und 2007 Blutungen bei ca. 15 – 20 % der verstorbenen Patienten mit Hämophilie festgestellt [26, 30]. Eine systematische Recherche zur Sterblichkeit bei Hämophilie A und deren Ursachen konnte zeigen, dass der Anteil an Hämophilie-bedingten Todesursachen wie Blutungen, Thrombosen und HIV / HCV / HBV-assoziierten Auslösern rückläufig ist [28]. Dennoch wurden auch nach 2010 etwa 10 % der berichteten Todesfälle auf Blutungsereignisse zurückgeführt [28].

***Hämophilie kann einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität, die mentale Gesundheit und den Alltag der Patienten ausüben***

Neben dem Risiko der beschriebenen Blutungsereignisse wirkt sich Hämophilie auch auf viele andere Bereiche im Leben der Patienten aus. So sind akute oder chronische Schmerzen, z. B. auf Grund von hämophiler Arthropathie, Blutungen in Gelenken und Muskeln oder der regelmäßig notwendigen Injektionen zur Therapie (siehe auch Abschnitt 3.2.1.3) keine Seltenheit, weshalb im Rahmen der multidisziplinären Behandlung von Hämophilie die Verfügbarkeit eines Schmerzspezialisten empfohlen wird [10]. Chronische Schmerzen jeglicher Intensität können die gesundheitsbezogene Lebensqualität betroffener Patienten signifikant reduzieren [31]. Dabei kann Schmerz große Teile des Alltags, wie allgemeine Aktivitäten, Laune, Gehfähigkeit, Arbeitsfähigkeit, Schlaf sowie soziale Interaktionen und allgemeine Lebensfreude stark negativ beeinflussen [32]. In einer amerikanischen Studie berichtet die Mehrheit der fast 300 untersuchten Patienten mit Hämophilie B am Tag der Befragung von Schmerzen oder Beschwerden, 11 % beschreiben diese als schwer [32].

Bei unzureichender Blutungsprävention kann Hämophilie zudem einen negativen Einfluss auf die schulische Bildung von Kindern haben [33, 34]. Erwachsene Patienten mit Hämophilie arbeiten im Vergleich zu Gesunden seltener in Vollzeit und sind häufiger berufsunfähig [35, 36]. Zudem berichteten in einer Umfrage unter 55 erwachsenen Patienten 36 % von verpassten Arbeits- oder Schultagen auf Grund von Blutungen innerhalb eines Jahres [34]. Neben durchschnittlich 3,6 verpassten Schultagen pro Jahr berichten Kinder auch von einem Ausschluss bei schulischen Aktivitäten auf Grund ihrer Hämophilie [34, 37]. Erwachsene Patienten können durch Hämophilie in ihrer Arbeitsfähigkeit und Verfügbarkeit eingeschränkt sein; einzelne Patienten mit Hämophilie berichten zudem von Schwierigkeiten bei Bewerbungen auf eine neue Arbeitsstelle durch die Erkrankung [36, 37]. Im Rahmen einer niederländischen Studie unter 623 Patienten mit Hämophilie A und Hämophilie B (98 Patienten) berichten 39 % der Befragten mit schwerer und 19 % der Patienten mit milder oder moderater Hämophilie über krankheitsbedingte Einschränkungen bei der Ausführung ihrer Arbeit auf Grund von Schmerzen oder ihrer regelmäßigen Abwesenheit [36].

Für Patienten mit Hämophilie existiert, im Vergleich zu nicht-betroffenen Personen, eine Reihe von psychosozialen Stressfaktoren, die z. B. die Zufriedenheit und das Selbstwertgefühl reduzieren und bis hin zu Angstgefühlen und Depressionen führen können [33, 38]. Diese Stressfaktoren beinhalten, unter anderem, Krankheitsschwere, Gelenkstatus, Schmerz, Blutungsereignisse sowie krankheitsbedingte Einschränkungen, z. B. im Kontext von Sport, Arbeit und Bildung [33]. In Europa berichteten 41 % von 68 Patienten mit Hämophilie B von Angstzuständen [31], während über ein Viertel der Patienten mit Hämophilie Depressionen erlebt [39]. Beobachtungen aus Schweden zeigen für Patienten mit Hämophilie und hohem Faktorverbrauch ein 1,5-fach erhöhtes Risiko zur Verschreibung von Antidepressiva [40]. Weiterhin kann der mentale Gesundheitszustand von Patienten mit Hämophilie durch Sorgen über finanzielle Aspekte beeinflusst werden [38]. Patienten sorgen sich zudem hinsichtlich des zukünftigen Einflusses der Erkrankung, der Fähigkeit zukünftig die Familie zu unterstützen, fühlen sich auf Grund ihrer Erkrankung andersartig, teilweise unverstanden und weniger attraktiv [41].

### 3.2.1.3 Therapie der Hämophilie

#### **Die Behandlung der Hämophilie B erfolgt symptomatisch und interdisziplinär**

Die Standardtherapie der Hämophilie B beruht auf der lebenslangen Substitution des mangelnden oder fehlenden Blutgerinnungsfaktors IX [2, 10]. Durch diese Therapie können Blutungsereignisse mit entsprechenden behandlungsbedürftigen Folgeschäden verhindert werden [3]. Insbesondere führt eine frühzeitige, prophylaktische Behandlung (Primäre Prophylaxe) zur deutlich geringerer Morbidität in späteren Lebensjahren [10, 42]. Durch diese primäre Prophylaxe wird das Risiko irreversibler Schäden an den Gelenken, die bereits nach einer einzelnen Blutung auftreten können, soweit wie möglich minimiert [18].

Für Patienten mit Hämophilie wird ein umfassendes Behandlungsprogramm empfohlen, da neben der Kontrolle und Vermeidung akuter Blutungen auch die Aufrechterhaltung der Funktionen des Muskel-Skelett-Apparates sowie die psychosoziale Gesundheit der Patienten wichtige Therapieziele sind [10]. Es wird empfohlen, dass die Behandlung grundsätzlich in

einem spezialisierten Hämophiliezentrum (sog. Comprehensive Care Centre) oder in Zusammenarbeit mit einem solchen erfolgen sollte [10, 26, 43]. Das Behandlungskonzept umfasst dabei neben der Substitutionstherapie die Behandlung von Schmerzen, Krankengymnastik, Orthopädische Betreuung und psychosoziale Unterstützung [15].

So können beispielsweise allgemeine physische Übungen und Bewegung zur Verbesserung der Balance und Muskelkraft beitragen und Gelenke schützen, Stürze mit traumatischen Blutungen verhindern sowie zusätzlicher Gelenkbelastung durch Übergewicht vorbeugen [44]. Daher empfiehlt auch die aktuelle internationale Leitlinie allgemeine physische Aktivität und Bewegung – unter Berücksichtigung der Sportart und mit entsprechender Blutungsprophylaxe [10]. Dabei kann sich bereits die zusätzliche Bewegung positiv auf die Lebensqualität auswirken [44, 45]. Dies gilt insbesondere für Kinder, die bei Teilnahme an sportlichen Aktivitäten bessere physische Leistungen und eine gesteigerte Lebensqualität im Vergleich zu nicht aktiven Kindern aufweisen und zudem weniger Schultage fehlen [46].

Damit wird deutlich, dass es sich bei der Hämophilie B um ein komplexes Krankheitsgeschehen handelt, das eine entsprechende Herausforderung für die Behandler darstellt. Laut Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer gelten die folgenden Ziele im Hinblick auf die Substitutionstherapie [43]:

- Verhütung von Blutungen, wobei idealerweise alle Blutungsepisoden eines Patienten verhindert werden können
- Behandlung von Blutungen, deren Komplikationen und Folgeschäden,
- Erhaltung und / oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen,
- Integration der Patienten mit Hämophilie in ein normales soziales Leben.

Im Folgenden wird ausschließlich auf die Behandlung akuter Blutungsereignisse und Verhütung von Blutungen durch Substitution mit FIX eingegangen, da diese das untersuchte Anwendungsgebiet von Eftrenonacog alfa darstellen [1]. Die zusätzliche Behandlung von bereits eingetretenen Gelenkschäden, eine adäquate Schmerztherapie oder eine psychosoziale Betreuung sind nicht Gegenstand dieses Dossiers.

***Es existieren zwei Behandlungsansätze zur Substitution von FIX, wobei eine prophylaktische Behandlung den empfohlenen Therapiestandard darstellt***

Die Substitution des FIX erfolgt intravenös (i. v.). Nachdem der Patient in der Anwendung ausreichend geschult wurde, soll die Applikation im Idealfall durch den Patienten selbst in eigenen Räumlichkeiten stattfinden (Heimselfstbehandlung). Dies erlaubt dem Patienten ein hohes Maß an Unabhängigkeit und steigert so die Lebensqualität [10, 47]. Je nach Schwere der Erkrankung, also der Blutungsneigung des Patienten, Patientenpräferenz und dem persönlichen Umgang mit einer dauerhaften i. v.-Therapie werden bei der Therapie mit Blutgerinnungsfaktor-konzentraten grundsätzlich zwei verschiedene Behandlungsansätze verfolgt: Bedarfsbehandlung („On-demand-treatment“) und (Langzeit)-Prophylaxe.



*Bedarfsbehandlung kann leichter durchgeführt werden, verhindert aber nicht die Folgeschäden*

Unter der Bedarfsbehandlung versteht man die Therapie auftretender Blutungsepisoden sowie die Behandlung bei einem akuten Bedarf, wie z. B. vor einer Operation oder einer Zahnbehandlung [5, 15]. Beim Auftreten einer Blutung wird mit FIX therapiert, bis die Blutung gestillt, die Schmerzen gelindert und die funktionellen Symptome abgeklungen sind. Da akute Blutungen lebensbedrohlich sein können, sollten diese so schnell wie möglich behandelt werden, idealerweise innerhalb von zwei Stunden [10, 48]. Die Behandlung mit FIX-Präparaten bei Bedarf wirkt sehr effektiv, verhindert aber per Definition nicht die Blutung, da diese bereits eingetreten ist. Dementsprechend wird auch die mit der Blutung einhergehende Entzündungsreaktion nicht (vollständig) verhindert. Daher bleiben vor allem im Laufe vieler Jahre, bei einer reinen Bedarfsbehandlung regelhaft Folgeschäden zurück.

Die Bedarfsbehandlung ist daher vor allem für Patienten mit höherer FIX-Restaktivität und somit leichter oder moderater Ausprägung der Hämophilie B adäquat, bei denen in der Regel keine oder nur sehr wenige Spontanblutungen auftreten. Die zusätzliche Substitution von FIX spielt für diese Patienten somit vor allem bei der akuten Behandlung von traumatischen Blutungen bzw. als Vorbereitung auf geplante Operationen eine Rolle.

*Prophylaxe stellt den heutigen Therapiestandard für schwere Hämophilie B dar und sollte bereits sehr früh begonnen werden*

Das Ziel einer Langzeitprophylaxe ist, das Auftreten spontaner Blutungen komplett zu unterbinden bzw. soweit wie möglich zu minimieren [2, 10, 18]. Dabei stellt eine prophylaktische Behandlung für Kinder und Patienten mit schwerer Hämophilie, bzw. Patienten mit moderater Hämophilie aber mit hohen (Spontan-)Blutungsraten, den heutigen Therapiestandard dar. Dieser wird durch die maßgebenden (inter)nationalen Leitlinien, z. B. der WFH [10]) als auch national durch die Bundesärztekammer [43] empfohlen.

Die Idee einer Prophylaxe im Gegensatz zu einer reinen Bedarfsbehandlung auftretender Blutungsepisoden hat sich historisch aus der Beobachtung entwickelt, dass Patienten mit einer Restaktivität des entsprechenden Gerinnungsfaktors von  $> 1\%$  nur selten spontane Blutungen erfahren und als Konsequenz auch einen sehr viel besseren Erhalt der Gelenkfunktion haben [2, 49]. Die prophylaktische Behandlung ist der reinen Bedarfsbehandlung sowohl in Bezug auf die Vermeidung der hämophilen Arthropathie [42, 50] als auch in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und das Mortalitätsrisiko überlegen [51]. In der aktuellen deutschen Leitlinie werden Faktorlevel von 3 – 5 % des Normalwertes empfohlen [43]. Diese können jedoch realistischerweise nur mit Hilfe der inzwischen verfügbaren FIX-Präparate mit biotechnologisch verlängerter Halbwertszeit (siehe folgender Abschnitt) erreicht werden. Das Erreichen dieser Faktorlevel durch FIX-Präparate mit Standardhalbwertszeit führt auf Grund ihrer Pharmakokinetik und -dynamik zu einem kaum in den Alltag der Patienten integrierbaren Behandlungsaufwand, vor allem hinsichtlich Anzahl an Injektionen in Verbindung mit zu verabreichendem Volumen.

Basierend auf der WFH-Leitlinie [10] und den Empfehlungen der International Society on Thrombosis and Haemostasis [12] werden folgende Arten der Prophylaxe unterschieden:

- Primäre Prophylaxe: regelmäßige Behandlung, begonnen vor dem dritten Lebensjahr und vor der zweiten Gelenkblutung sowie vor Nachweis von Gelenkschäden.
- Sekundäre Prophylaxe: regelmäßige Behandlung, begonnen nach der zweiten Gelenkblutung und vor Nachweis von Gelenkschäden.
- Tertiäre Prophylaxe: regelmäßige Behandlung, begonnen nachdem bereits Gelenkschäden eingetreten sind.
- Intermittierende Prophylaxe: unregelmäßige, bedarfsorientierte Behandlung zur Vorbeugung von Blutungen an weniger als 45 Wochen im Jahr.

Generell sollte eine individuelle Anpassung des Therapieschemas und der Substitutionsdosis an die Krankheitsgeschichte, das Lebensalter, die klinische Situation, die individuell unterschiedliche Recovery, also dem maximalen Anstieg der Faktoraktivität im Blutplasma des Patienten nach Verabreichung von einer I. E. (internationale Einheit) FIX, die Halbwertszeit und die auftretenden Nebenwirkungen erfolgen. Insbesondere sollten Häufigkeit und Lokalisierung der Blutung, der jeweilige Zustand der Gelenke und Begleiterkrankungen wie Leberschäden, Infektionen mit Hepatitisviren (HCV, HBV) und HIV berücksichtigt werden.

Die Vorbereitung und Verabreichung jeder Injektion ist dabei mit einem Zeitaufwand von ca. 20 Minuten verbunden und soll idealerweise am Morgen des Tages erfolgen [52]. Dadurch erfordert die strikte Einhaltung einer prophylaktischen Behandlung ein hohes Maß an organisatorischer Planung und Struktur, die oftmals von den Patienten bzw. deren Betreuungspersonen nicht oder nur schwer in den Alltag integriert werden kann. Daher wird der mit einer Injektion verbundene Zeitfaktor als häufigster Grund genannt, wenn geplante Dosen verpasst werden, obwohl den Patienten die Vorteile einer prophylaktischen Behandlung bewusst sind [35, 53, 54].

### **Zur Behandlung der Hämophilie B stehen verschiedene Klassen an Faktorpräparaten zur Verfügung, die sich vor allem hinsichtlich ihrer Pharmakokinetik unterscheiden**

Die Standardtherapie der Hämophilie B beruht auf der Substitution von FIX, welcher bei betroffenen Patienten nicht oder in nicht ausreichender Menge gebildet wird. Durch die Substitutionstherapie wird der FIX-Plasmaspiegel erhöht und der vorhandene Mangel temporär ausgeglichen [10, 43].

Zur Behandlung von Hämophilie B werden aktuell drei Klassen des substituierten FIX eingesetzt: humanplasmatisch-gewonnener FIX, rekombinanter FIX mit Standardhalbwertszeit und rekombinanter FIX mit verlängerter Halbwertszeit. Diese Klassen unterscheiden sich vor allem hinsichtlich Herstellungsprozess und pharmakokinetischer Parameter. Der generelle Wirkmechanismus ist dabei identisch zum natürlichen Faktor-IX-Protein.

***Humanplasmatische FIX-Präparate (plasma-derived(pd)-FIX)***

pdFIX werden aus humanem Plasma gewonnen und enthalten somit das aufgereinigte, natürliche FIX-Protein. pdFIX stellen die ersten verfügbaren Faktorkonzentrate zur Behandlung der Hämophilie B dar und ermöglichten Anfang der 1970er die Einführung der Heimselbstbehandlung durch den Patienten. Die damals zur Herstellung der Präparate verwendeten Pools aus Plasma mit teils tausenden Spendern waren jedoch häufig mit Pathogenen wie HIV und Hepatitisviren kontaminiert, so dass sich die damaligen Patienten mit Hämophilie häufig mit diesen Viren infizierten und unter den entsprechenden Langzeitfolgen litten bzw. leiden [55]. 10 – 20 % der Patienten mit Hämophilie, die chronisch mit HBV oder HCV infiziert sind, entwickeln eine Leberzirrhose, die das Risiko der Ausbildung eines hepatozellulären Karzinoms stark erhöht [6]. Vor 1985 haben sich geschätzt 60 – 70 % der Patienten mit schwerer Hämophilie mit HIV infiziert, was nachfolgend einen Einfluss auf die Mortalität hatte [56]. Dementsprechend zeigen Sterbestatistiken, dass zeitweise aktive HIV-Infektionen und Lebererkrankungen die häufigsten Todesursache bei Patienten mit Hämophilie waren [2].

Heutzutage sind die Aufreinigungsschritte und Methoden zur Virusinaktivierung bei der Herstellung von pdFIX so weit fortgeschritten, dass HIV, HBV und HCV als potentiell übertragbare Pathogene keine wesentliche Rolle mehr spielen und auch unbehüllte Viren, wie Parvoviren und Hepatitis A, zuverlässig inaktiviert werden [10, 57]. Potentiell problematisch sind Prionen, da die zur Inaktivierung notwendigen Prozesse auch FIX denaturieren würden. Das Risiko einer Übertragung von Prionen kann daher nur durch Ausschluss von Risikospendern, Leukozytenreduktion und Fraktionierungsschritten bei Herstellung von Plasmapräparaten minimiert werden [10, 58]. Insgesamt wird die Sicherheit moderner pdFIX jedoch als sehr hoch eingeschätzt [57]. Dies spiegelt sich auch in der aktuellen Leitlinie der WFH wider, in der pdFIX und rekombinante FIX-Präparate hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit als äquivalent angesehen werden [10, 43].

Die Halbwertszeit von pdFIX beträgt ca. 24 Stunden, wodurch Behandlungen alle 2 – 3 Tage notwendig sind um die Talspiegel, die kurz vor der nächsten Injektion noch vorhandene FIX-Aktivität, in einem Bereich über ca. 1 % des Normalwertes zu halten und somit die meisten Spontanblutungen zu verhindern [10, 57].

***Rekombinante FIX-Präparate mit Standardhalbwertszeit***

Produkte mit rekombinant hergestelltem FIX mit Standardhalbwertszeit (Standard-Half-Life(SHL)-rFIX) wurden Ende der 1990er erstmalig zugelassen und enthalten biotechnologisch hergestellten FIX. SHL-rFIX boten damals eine sichere Alternative zu pdFIX, wobei sich die Halbwertszeiten der Präparate nicht von natürlichem FIX unterscheidet und somit etwa 18 – 24 Stunden beträgt [10, 57, 59, 60]. Auf Grund des hohen Sicherheitsstandards moderner pdFIX-Präparate (siehe oben) werden pdFIX und SHL-rFIX heute hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit weitgehend als äquivalent angesehen [10, 43]. Allerdings werden für SHL-rFIX im Vergleich zu pdFIX niedrigere Wiederfindungsraten (Recovery Rate) nach Injektion berichtet [61, 62], so dass tendenziell höhere Dosen SHL-rFIX notwendig sind, um die prophylaktisch anvisierten Talspiegel zu erreichen. Dabei spielt auch die patientenindividuell

unterschiedliche Pharmakokinetik eine große Rolle. Heutzutage wird die Wahl zwischen pdFIX und SHL-rFIX somit vor allem von geringen pharmakokinetischen, ökonomischen bzw. länderspezifischen Gegebenheiten und möglichen Patienten- und Arztpräferenzen beeinflusst.

Die Halbwertszeit von SHL-rFIX beträgt – analog zum pdFIX – ca. 24 Stunden, wodurch Behandlungen alle 2 – 3 Tage notwendig sind um die Talspiegel, die kurz vor der nächsten Injektion noch vorhandene FIX-Aktivität, in einem Bereich über ca. 1 % des Normalwertes zu halten und somit die meisten Spontanblutungen zu verhindern [10, 57].

### ***Rekombinante FIX-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit***

Erste Produkte mit rekombinant hergestelltem FIX mit verlängerter Halbwertszeit (Extended-Half-Life(EHL)-rFIX) wurden in den 2010ern zugelassen [57]. Dabei werden verschiedene biotechnologische Modifikationen, wie Fusion mit dem Fragment crystallisable(Fc)-Fragment eines Antikörpers, Albumin oder Kopplung an ein Polyethylenglykol, genutzt, um die Halbwertszeit des FIX zu verlängern [1, 63, 64]. Neben einer hohen Sicherheit und Wirksamkeit zeichnen sich EHL-Präparate daher durch eine um 3 – 5-fach längere Halbwertszeit aus und ermöglichen so deutlich längere Dosierungsintervalle bei gleicher Wirksamkeit [10, 57].

Das in diesem Dossier behandelte Eftrenonacog alfa ist ein vollständig rekombinantes Fusionsprotein, das sich durch die verbesserte Pharmakokinetik von konventionellen FIX-Präparaten (pdFIX bzw. SHL-rFIX) abgrenzt (siehe auch Modul 2). Weltweit ist es das einzige FIX-Fc-Fusionsprotein. Durch die Fusion mit dem Fc-Fragment erreicht Eftrenonacog alfa eine längere Halbwertszeit als konventionelle FIX-Präparate [65-67]. Dabei beträgt die Halbwertszeit von Eftrenonacog alfa etwa 82 Stunden [1, 66], wodurch ein Dosierungsintervall von 7 – 10 Tagen empfohlen werden kann [1]. Zudem wurden auch gute Wirksamkeiten und Blutungskontrolle mit Dosierungsintervallen  $\geq$  14 Tagen berichtet [68]. Im Vergleich dazu sind mit SHL-rFIX Behandlungen alle 3 – 4 Tage notwendig [59, 60, 69]. Gegenüber SHL-rFIX treten niedrige Faktorlevel von 1 bzw. 3 % des Normalwertes mit Eftrenonacog alfa erst nach 11,2 Tagen bzw. 5,8 Tagen auf, während diese mit SHL-rFIX bereits nach 5,1 Tagen bzw. 2,8 Tagen erreicht werden [66]. Daher kann auch bei Patienten mit problematischer Compliance eine höhere Schutzwirkung vor Blutungsereignissen erreicht werden kann [70]. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa konnte dabei in allen Altersgruppen und bei bisher unbehandelten Patienten (Previously Untreated Patients, PUPs) nachgewiesen werden, so dass eine Zulassung für alle Altersgruppen vorliegt.

Zudem ist Eftrenonacog alfa frei von humanem Plasma oder Albumin. Es wird in einer humanen Zelllinie hergestellt und ist somit frei von nicht-humanen Glykanstrukturen. Diese nicht-humanen Strukturen kommen in rekombinanten Gerinnungsfaktor-Präparaten vor, die in Tierzelllinien produziert werden und werden mit vermehrter Immunogenität, wie z. B. allergischen Reaktionen oder der Bildung von (neutralisierenden) Antikörpern in Verbindung gebracht [71]. Durch die biotechnologische Herstellung besteht auch keine Gefahr einer Verunreinigung mit Pathogenen wie HIV und Hepatitisviren, die in den Anfangszeiten von pdFIX in den 1970- und 1980er Jahren ein großes Problem darstellten [55].

Neben Eftrenonacog alfa sind zwei weitere EHL-rFIX zugelassen:

- Albutrepenonacog alfa ist ein rekombinantes Fusionsprotein aus FIX und Albumin zur Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B in allen Altersgruppen [63]. Dabei beträgt das übliche Dossierintervall 7 Tage, manche gut eingestellte, Patienten können auch mit einem verlängerten Intervall von 10 oder 14 Tagen behandelt werden.
- Nonacog beta pegol ist ein rekombinanter, kovalent mit Polyethylenglycol konjugierter, FIX, der zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B zugelassen ist [64]. Bei prophylaktischer Behandlung wird ein Dossierintervall von 7 Tagen empfohlen, wobei individuelle Anpassungen in Betracht gezogen werden können.

### ***Gentherapie für Hämophilie B***

Kürzlich wurde die erste Gentherapie für Hämophilie B zugelassen, mit der durch einmalige Behandlung eine langfristige Steigerung der FIX-Aktivität erreicht werden soll [72]. Wie sich diese neue Therapieoption im Versorgungskontext und hinsichtlich der Leitlinienempfehlungen etablieren wird, ist aktuell noch nicht abzuschätzen, weshalb diese Therapieoption im weiteren Dossier keine Berücksichtigung findet.

### ***Die Entwicklung von Inhibitoren ist eine der wesentlichen Herausforderungen bei der Therapie von Hämophilie***

Die Bildung von sog. Inhibitoren gegen zugeführte Gerinnungsfaktoren (Hemmkörper) ist eine schwerwiegende klinische Komplikation, die vor allem Patienten mit schwerer Hämophilie B betrifft [73]. Inhibitoren können dafür sorgen, dass der substituierte Gerinnungsfaktor ganz oder teilweise unwirksam wird. Nachdem Maßnahmen zur Virusinaktivierung und -entfernung bei pdFIX eingeführt worden sind und diese somit einen hohen Sicherheitsstandard aufweisen, ist die Entwicklung von Inhibitoren heutzutage eine der schwerwiegendsten Komplikationen bei der Behandlung mit Gerinnungsfaktorpräparaten [10, 24]. Bei Hämophilie B jeglichen Schweregrades entwickeln etwa 1,5 – 5,0 % der Patienten Inhibitoren, während diese bei schwerer Hämophilie B in ca. 4 % der Patienten auftreten [10, 13, 74]. Insgesamt ist das Vorliegen von Inhibitoren in der Regel mit einer vollständigen Deletion des Faktor-IX-Gens assoziiert [10, 13] und Patienten mit Inhibitoren haben substanziiell größere Gelenkschäden als Patienten ohne Inhibitoren [48]. Inhibitoren entstehen regelhaft zu Beginn der Therapie bei zuvor unbehandelten Patienten und mehrheitlich innerhalb der ersten 20 – 50 Anwendungen von FIX-Substitutionspräparaten (sog. Expositionstage) [16, 48, 75]. Patienten mit Hämophilie B und Inhibitoren weisen zudem höhere Risiken für anaphylaktische Reaktionen und die Entwicklung eines nephrotischen Syndroms, der Veränderung von Nierenparametern, wie z. B. Blutfettwerten, als Indikator einer Schädigung der Nierenkörperchen, auf, wodurch die Weiterbehandlung entsprechend erschwert wird [10, 76, 77].

Beim Vorliegen von Inhibitoren mit niedrigem Titer können auftretende Blutungen meist mit höheren und häufigeren Dosen des jeweiligen Gerinnungsfaktors behandelt werden, bei hohen

Inhibitor-Titern kann zudem der Einsatz von sog. Bypassing-Präparaten, wie z. B. der Aktivierung der extrinsischen Gerinnungskaskade durch Gabe von aktiviertem Faktor VII oder aktiviertem Prothrombin-Komplex-Konzentrat angezeigt sein [10] (siehe auch schematische Darstellung der Gerinnungskaskade in Abbildung 3-6, Seite 26).

Langfristig kann mittels Immun-Toleranz-Induktion (ITI) versucht werden, das Immunsystem an den substituierten Gerinnungsfaktor zu gewöhnen und so die Inhibitoren zu beseitigen. Dabei werden häufigere und / oder höhere Dosen des zu substituierenden Gerinnungsfaktors verwendet [10]. Bei schwerer Hämophilie A sprechen etwa 70 – 80 % der Patienten auf eine ITI-Behandlung an, für Hämophilie B liegen auf Grund der Seltenheit von Inhibitoren keine belastbaren Angaben vor. Die Erfolgsquote einer ITI-Behandlung bei Hämophilie B wird jedoch, unter anderem auch auf Grund allergischer Reaktionen auf FIX, im Vergleich zu Hämophilie A niedriger eingeschätzt [10, 78, 79].

Aus diesen genannten Gründen stellt die Untersuchung des Auftretens von Inhibitoren einen wesentlichen Aspekt bei Untersuchungen zu neuen Faktorpräparaten dar. Im Rahmen der Erstfassung der Leitlinie zur klinischen Erprobung von rekombinanten und plasmatischen FIX-Präparaten der EMA wurden daher explizite Studien an PUPs gefordert [80]. Diese sollten nach Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit bei vorbehandelten Patienten (Previously Treated Patients, PTPs) erfolgen. Mit Aktualisierung der Leitlinie 2015 waren diese PUPs-Studien für die Zulassung von neuartigen EHL-Präparaten weiterhin verpflichtend, während für pdFIX per Einzelfallentscheidung, z. B. bei Verwendung neuer Herstellungsmethoden, die Notwendigkeit festgestellt werden sollte [13]. Im aktuellen Entwurf zur zweiten Revision der Leitlinie werden PUPs-Studien auf Grund der niedrigen Anzahl verfügbarer PUPs und der Vielzahl klinischer Entwicklungen – und damit eingeschränkten Möglichkeiten zur Durchführung aussagekräftiger Studien – als nicht in einem sinnvollen zeitlichen Rahmen durchführbar gewertet [81]. Daher entfällt die Anforderung zur Durchführung formaler Studien, PUPs sollen stattdessen mit Hilfe von klar definierten und gutgeführten Registern hinsichtlich des Erfolgs der Behandlung und der Entwicklung von Inhibitoren beobachtet werden.

### **Zusammenfassung**

Hämophilie ist eine für betroffene Patienten belastende, potentiell lebensbedrohliche genetische Blutgerinnungsstörung, die zur Kontrolle einen kontinuierlichen, aufwändigen und multidisziplinären Therapieansatz benötigt. Dabei stellt die Verfügbarkeit von wirksamen und sicheren FIX-Präparaten einen essentiellen Grundpfeiler der Therapie dar, bei der mittels prophylaktischer Behandlung das Auftreten von Spätfolgen, wie z. B. Gelenkschäden, verhindert werden soll. Zielwert einer modernen, prophylaktischen Therapie sind FIX-Talspiegel zwischen 3 – 5 % des Normalwertes. Diese können, bei einem in den Alltag der Patienten integrierbaren Aufwand, realistisch nur mit EHL-rFIX-Präparaten erreicht werden. Somit liefert Eftrenonacog alfa einen wichtigen Beitrag, um Patienten mit Hämophilie B vor Blutungsereignissen zu schützen und einen möglichst normalen Alltag mit hoher Lebensqualität zu ermöglichen.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

#### **Therapeutischer Bedarf bei der Behandlung der Hämophilie B**

Die Hämophilie B ist eine seltene, genetische Erkrankung, die eine hohe Belastung für Patienten darstellt und einen hochspezialisierten, interdisziplinären Behandlungsansatz erfordert [10]. Eine unzureichende Behandlung der Erkrankung kann zu lebensbedrohlichen Blutungen führen oder Gelenkschäden, bis hin zur Invalidität, nach sich ziehen [5, 10, 15]. Zudem reduziert Hämophilie B die Lebensqualität betroffener Patienten häufig durch chronische oder akute Schmerzen in Folge von Gelenk- oder Muskelblutungen, Gelenkschäden und den zur Behandlung notwendigen, intravenösen Injektionen [10, 31, 32]. Weiterhin prägt Hämophilie B den Alltag der Patienten, da z. B. sportliche und soziale Aktivitäten nur eingeschränkt möglich sind, Arbeits- und Schultage auf Grund der Erkrankung verpasst werden; einige Patienten berichten von Angstzuständen oder Depressionen [31, 33-37, 39, 41].

Die Behandlung von Hämophilie B erfolgt durch Substitution des fehlenden Blutgerinnungsfaktors IX. Dabei ist ein dauerhaftes, prophylaktisches Behandlungsschema, mindestens für Kinder und schwere Fälle der Erkrankung, als heutiger Therapiestandard anzusehen [10, 43, 57]. 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 [10, 18, 43, 57].

Die heutzutage zum Einsatz kommenden plasmatischen und rekombinanten Faktorpräparate zeichnen sich im Allgemeinen durch eine hohe Wirksamkeit und Verträglichkeit aus [10, 43, 57]. Auf Grund des identischen Wirkmechanismus der Präparate bestehen die maßgeblichen Unterschiede hauptsächlich in pharmakokinetischen Parametern. Zwar besteht bei pdFIX-Präparaten das theoretische Risiko der Übertragung von Prionen [10, 58]. Insgesamt wird die Sicherheit moderner pdFIX jedoch als sehr hoch eingeschätzt [57]. Auch sind keine Unterschiede der Präparate hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von Inhibitoren bekannt, wobei diese bei Hämophilie B generell selten sind [10].

Das primäre Unterscheidungskriterium der 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 [57, 82]. Auf Grund des Zeitaufwands einer solchen 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 (i. v.) 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 [83]. 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 durch die Einführung von Eftrenonacog alfa in die Versorgung gedeckt werden. Eftrenonacog alfa ist ein Fusionsprotein aus FIX und der Fc-Domäne der Immunglobuline, das eine Halbwertszeit von ca. 82 Stunden aufweist [66, 84, 85]. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa wurde in zahlreichen Studien, Real-World-Erhebungen und verschiedenen Patientengruppen demonstriert [66, 86-98]. 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 [66, 86-88, 90-96, 98]; in der Studie für PUPs entwickelte lediglich ein Patient einen Inhibitor mit niedrigem Titer [97]. Das gute Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Eftrenonacog alfa bestätigte sich weiterhin auch in der Langzeitbetrachtung [98].

Auf Grund der verlängerten Halbwertszeit von Eftrenonacog alfa benötigen die Patienten im Vergleich zu Präparaten mit Standardhalbwertszeit weniger Injektionen [66, 98]. So wird in der Fachinformation für Eftrenonacog alfa ein Dosierungsintervall mit einer Injektion alle 7 – 10 Tage empfohlen [1], 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 [68]. Die Mehrheit der Patienten konnte zudem das Ausmaß ihrer physischen Aktivität unter Prophylaxe mit Eftrenonacog alfa bei



gleichbleibend niedrigen Blutungsraten erhöhen [99]. Die Prophylaxe mit Eftrenonacog alfa verringert das Auftreten spontaner, schmerzhafter Blutungen in die Gelenke; zu Behandlungsbeginn bei Patienten vorhandene Zielgelenke lösen sich 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 [12, 66, 87, 98, 100].

Die verringerte Anzahl wöchentlicher Injektionen im Vergleich zu Präparaten mit Standardhalbwertszeit reduziert zusätzlich die Belastung durch die Behandlung [69], dies zeigt sich auch in der hohen Zufriedenheit der Patienten und Ärzte bezüglich der Anzahl der Injektionen im klinischen Alltag [101, 102]. Im Hinblick auf Lebensqualität konnten im Vergleich zur Baseline der Studien signifikante Verbesserungen im Haemophilia-specific Quality of Life (Haem-A-QoL)-Fragebogen, insbesondere in den Kategorien „körperliche Gesundheit“ sowie „Sport und Freizeit“ beobachtet werden [103, 104]. Dabei berichten die Patienten im Vergleich zur Baseline, am Studienende über weniger schmerzhafte Schwellungen, schmerzende Gelenke und Schmerz durch Bewegung sowie eine bessere Leistungsfähigkeit bei physischer Aktivität [105].

Mit Eftrenonacog alfa treten niedrige, mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziierte, Faktorlevel im Vergleich zu Präparaten mit Standardhalbwertszeit (pdFIX und SHL-rFIX) deutlich später auf [66]. Neben den allgemeinen Vorteilen für alle Patienten können daher insbesondere Patienten mit niedriger Compliance von einer Behandlung mit EHL-rFIX profitieren [70, 92]. Zudem empfiehlt die Bundesärztekammer in der Querschnitts-Leitlinie, dass Talspiegel bei der prophylaktischen Behandlung von Hämophilie über 3 – 5 % liegen sollten [43]. Diese sind mit Eftrenonacog alfa auch bei längeren Dosierungsintervallen erreichbar (siehe auch Abschnitt 3.1.2).

Mit der Markteinführung von Eftrenonacog alfa 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.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Hämophilie B ist eine angeborene Gerinnungsstörung, die X-chromosomal rezessiv vererbt wird, sodass vor allem Männer betroffen sind. Für epidemiologische Betrachtungen ist es daher sinnvoll und üblich, Angaben auf die männliche Bevölkerung zu beschränken.

#### **Inzidenz der Hämophilie B**

Bei Hämophilie B handelt es sich um eine vererbte Krankheit mit genetischer Ursache, daher treten nach Geburt keine neuen Fälle innerhalb der Bevölkerung auf.

- Für Hämophilie B gibt die aktuelle WFH-Leitlinie sowie der jährliche Bericht der WFH für 2021 eine erwartete Inzidenz von 5 pro 100.000 männlichen Geburten an [10, 106]. Davon werden 1,5 Fälle (ca. 30 %) der schweren Hämophilie B zugerechnet [8, 10, 106]. Diese Werte basieren auf Daten der drei etabliertesten Hämophilieregister in Kanada, Frankreich und UK für den Zeitraum 1991 bis 2010, wobei der Zeitraum 1991 bis 2015 sehr ähnliche Ergebnisse liefert [8].
- Eine Untersuchung in Hämophiliezentren der USA zwischen 2012 und 2018 ermittelt für zwischen 1995 und 2014 geborene Patienten mit Hämophilie B eine Inzidenzrate von 5,3 pro 100.000 männlichen Geburten [107].
- Andere Quellen berichten Inzidenzen von 1 pro 30.000 – 50.000 männlichen Geburten (2 – 3,3 pro 100.000) für Hämophilie B, wobei keine näheren Angaben zur weiteren Methodik oder verwendeten Quellen angegeben werden [108].

Die genannten Quellen berichten Inzidenzen der Hämophilie zwischen 2 – 5,3 pro 100.000 männlichen Geburten, wobei hinsichtlich der angewandten Methodik zur Ermittlung der Inzidenz transparentere Quellen Werte um 5 pro 100.000 männlichen Geburten nahe legen [8, 10, 106, 107]. Da alle Erhebungen regelhaft auf Basis der Daten aus spezialisierten Hämophiliezentren und / oder -registern durchgeführt werden, ist, basierend auf den berichteten Ländern und deren Meldeinfrastruktur, von einer verhältnismäßig validen Erfassung, insbesondere für behandlungsbedürftige Fälle mit moderater oder schwerer Hämophilie B, auszugehen. Eine Unsicherheit besteht vor allem in Hinblick auf möglicherweise nicht detektierte bzw. registrierte, aber auch nicht zwingend behandlungsbedürftige Fälle leichter Hämophilie B. Zudem sollte, wie bei systematischen Erhebungen üblich, eher von einer

Untererfassung der Fälle und damit Unterschätzung der Inzidenz ausgegangen werden, auch wenn in einigen Quellen Maßnahmen zur Adjustierung, z. B. eines Meldeverzugs getroffen wurden.

### **Prävalenz der Hämophilie B**

Die Angaben zur Prävalenz von Hämophilie haben sich historisch stark verändert. So gingen erste Erhebungen, basierend auf Beobachtungen aus den USA, zur kombinierten Prävalenz aus Hämophilie A und Hämophilie B ohne Unterscheidung der Schweregrade weltweit von etwa 400.000 Patienten aus [109]. Bezogen auf die damalige Weltbevölkerung von 6,6 Mrd. Menschen, wurde eine Prävalenz der Hämophilie von ca. 6 pro 100.000 Personen, bezogen auf beide Geschlechter, prognostiziert [109]. Später konnten bei Untersuchungen der Prävalenz von Hämophilie deutliche länderspezifische Unterschiede und der negative Einfluss eines niedrigeren sozioökonomischen Status belegt werden [110, 111].

Für Hämophilie B wurden dabei für Länder mit hohem Einkommen, wie Deutschland, im Mittel 2,69 Patienten pro 100.000 männlichen Einwohnern gemeldet, während in den restlichen Regionen der Welt im Mittel nur 1,2 Patienten pro 100.000 männlichen Einwohnern erfasst wurden. Zudem zeigte sich häufig eine starke Zunahme der Prävalenz innerhalb eines Landes über die Zeit [110]. Diese Tatsache sowie die beobachtete Diskrepanz zwischen berichteter Prävalenz und Inzidenz (Prävalenz zu Geburt), können dabei in gewisser Weise als Indikatoren für die Qualität der Behandlungen bzw. Gesundheitssysteme gesehen werden [8, 112].

Heutzutage liegen folgende, aktuelle Angaben zur Prävalenz von Hämophilie B vor:

- Für Hämophilie B werden, basierend auf Erhebungen aus Australien, Kanada, Frankreich, Italien, Neuseeland und UK, Prävalenzen von 3,8 Patienten pro 100.000 männlicher Einwohner angegeben, wovon etwa 1,1 Patienten (ca. 29 %), unter einer schweren Form leiden [8, 106].
- Eine Untersuchung in Hämophiliezentren der USA [107] zwischen 2012 und 2018 ermittelt für Hämophilie B eine altersadjustierte Prävalenz von 3,7 pro 100.000 männliche Einwohner, wobei deutlich Unterschiede zwischen den US-Bundesstaaten festgestellt wurden. Dabei wurden 28,7 % schwere Fälle berichtet.
- Das Portal für seltene Leiden und Orphan Drugs (Orphanet) gibt eine Prävalenz der Hämophilie B von 3,0 per 100.000 an, wobei die Daten laut Angabe aus Europa stammen [113]. Nach Angabe der Autoren handelt es sich dabei jedoch um Schätzungen, da weder die Validität der Quellen überprüft, noch die Heterogenität in den Methoden der Datenerhebungen bewertet wurden. Es bleibt zudem unklar, ob sich dieser Wert auf die Gesamtbevölkerung oder nur männliche Einwohner bezieht.

Die genannten, internationalen Quellen [8, 106, 107, 113] berichten Prävalenzen der Hämophilie B zwischen 3 – 3,8 pro 100.000 männlichen Einwohnern, wobei aktuellere und methodisch valider erscheinende Quellen Werte um 3,8 pro 100.000 männlichen Geburten berichten. Analog zur Inzidenz werden alle Erhebungen zur Prävalenz regelhaft auf Basis der

Daten aus spezialisierten Hämophiliezentren und / oder -registern durchgeführt. Daher ist, basierend auf den berichteten Ländern und deren Meldeinfrastruktur, von einer verhältnismäßig validen Erfassung, insbesondere für behandlungsbedürftige Fälle von moderater oder schwerer Hämophilie B, auszugehen. Unsicherheit besteht vor allem in Hinblick auf möglicherweise nicht detektierte aber auch nicht zwingend behandlungsbedürftige Fälle mit leichter Hämophilie B. Zudem sollte, wie bei systematischen Erhebungen üblich, eher von einer Untererfassung der Fälle und damit Unterschätzung der Prävalenz ausgegangen werden, auch wenn in einigen Quellen Maßnahmen zur Adjustierung, z. B. eines Meldeverzugs, getroffen wurden.

### **Zielpopulation für Eftrenonacog alfa in Deutschland**

Die in den vorherigen Abschnitten ermittelten Angaben zu Prävalenz und Inzidenz beziehen sich auf die Erkrankung Hämophilie B. Jedoch stellen die hieraus abgeleiteten Patientenzahlen nicht zwingend die Zielpopulation von Eftrenonacog alfa dar, da in diesen Abschätzungen auch Patienten eingeschlossen werden, die an milden Formen der Hämophilie B leiden und aufgrund ihres klinischen Bildes keiner Substitution mit FIX bedürfen. So besteht die Zielpopulation von Eftrenonacog alfa gemäß Zulassung nur aus Patienten mit Hämophilie B, die einer prophylaktischen oder bedarfsgesteuerten Substitution mit FIX bedürfen [1].

Zur Quantifizierung dieser Zielpopulation von Eftrenonacog alfa können insbesondere Daten des deutschen Hämophilieregisters (DHR) herangezogen werden. Bei diesen handelt es sich um deutschland-spezifische Daten mit entsprechend hoher externer Validität. In das DHR erfolgt „seit dem Meldejahr 2008 einrichtungsbezogen die kumulierte Meldung der behandlungsbedürftigen Personen mit angeborenen Hämostasestörungen sowie deren Verbrauch an Gerinnungsfaktoren nach § 21 Transfusionsgesetz (TFG)“ [114]. Daher sind die dort angegebenen Zahlen für Patienten mit (nicht substitutionsbedürftiger) milder Hämophilie (A oder B) unterschätzt, liefern in Bezug auf substitutionspflichtige Patienten jedoch ein gutes Bild der realen Versorgungssituation in Deutschland [115, 116]. Die Zielpopulation für die Behandlung mit Eftrenonacog alfa entspricht damit näherungsweise den Patienten, die aufgrund ihrer Behandlung im DHR gemeldet werden. Aus den im DHR gemeldeten Patienten mit Hämophilie B und der Gesamtzahl der männlichen Bevölkerung kann somit die kombinierte Prävalenz für Deutschland, bezogen auf die Zielpopulation von Eftrenonacog alfa, abgeleitet werden (siehe Tabelle 3-3).

Die Daten des DHR zeigen für die Zielpopulation eine Prävalenz, die in Deutschland seit 2014 zwischen 1,69 und 2,10 Patienten pro 100.000 männlichen Personen liegt. Auf Basis der aktuellsten Daten, in denen von einer verbesserten Erfassung auszugehen ist, ergibt sich eine Prävalenz von ca. 1,92 – 2,10 pro 100.000 männlichen Personen.

Tabelle 3-3: Ermittlung der Prävalenz innerhalb der Zielpopulation für Eftrenonacog alfa in Deutschland auf Basis des DHR

Jahr	2014	2015	2016	2017	2018	2020
Patienten mit Hämophilie B <sup>1</sup>	709	714	733	753	785	860
Männliche Bevölkerung <sup>2</sup>	39.835.457	40.514.123	40.697.118	40.843.565	40.966.691	41.026.519
Ermittelte Prävalenz Hämophilie B <sup>3</sup>	1,78	1,76	1,80	1,84	1,92	2,10
<sup>1</sup> Meldung nach § 21 TFG, [117] sowie [118] <sup>2</sup> Quelle: [119] <sup>3</sup> Je 100.000 männliche Einwohner und bezogen auf im DHR berichtete, substitutionsbedürftige Patienten, welche die Zielpopulation von Eftrenonacog alfa darstellen Die Daten des DHR für das Berichtsjahr 2019 sind auf Grund einer Aktualisierung des zu meldenden Datensatzes (DHR 2.0 [120]) sowie dem damit verbundenen Datenbankschluss im Juli 2020 als unvollständig anzusehen und werden daher von der Analyse ausgeschlossen DHR: Deutsches Hämophilieregister; TFG: Transfusionsgesetz						

Zusätzlich liegt für Deutschland eine Analyse auf Basis der in der InGef-Datenbank enthaltenen Stichprobe von 3,5 Mio. GKV-Versicherten vor, wobei Patienten mittels Hämophilie B-Diagnose sowie der Verordnung von FIX-Präparaten identifiziert wurden. Dabei konnte für das Berichtsjahr 2017 eine Prävalenz der Hämophilie B von 0,62 Patienten je 100.000 GKV-Versicherter beider Geschlechter (95 %-KI: 0,39 – 0,94 %) ermittelt werden [121]. Laut Angaben der Autoren sind dabei 86,4 % der laut Datenbank betroffenen Patienten männlich, somit ergibt sich hier eine Prävalenz von  $0,62 / 0,864 = 0,71$  pro 100.000 GKV-Versicherter. Umgerechnet auf männliche Patienten, ca. 49 % der Bevölkerung im Jahr 2017 [114] ergibt sich eine Prävalenz von ca.  $0,71 / 0,49 = 1,46$  pro 100.000 männlichen Patienten. Somit liegt die hier ermittelte Prävalenz innerhalb der Zielpopulation für Eftrenonacog alfa etwas niedriger, aber in einer vergleichbaren Größenordnung als die im DHR verfügbaren Werte (siehe Tabelle 3-3). Dies kann z. B. der Größe der Stichprobe sowie der Seltenheit der Erkrankung zugeschrieben werden, da nur Datensätze von 22 Patienten mit Hämophilie B enthalten waren.

Zusammenfassend ergibt sich daher eine Prävalenz für substitutionsbedürftige Patienten mit Hämophilie B, der Zielpopulation für Eftrenonacog alfa, von ca. 1,92 – 2,10 Patienten je 100.000 männlichen Einwohnern in Deutschland.

### ***Altersspezifische Unterschiede in Deutschland***

Hämophilie B ist eine angeborene Erkrankung, so dass es in jeder Altersgruppe substitutionspflichtige Patienten geben kann. Erwartungsgemäß handelt es sich bei der Mehrheit der Erkrankten (ca. 70 %) um erwachsene Patienten [117, 118].

### ***Verteilung der verschiedenen Schweregrade von Hämophilie B in Deutschland***

Der Anteil an schwerer Hämophilie B in Bezug auf die in Hämophiliezentren und / oder -registern erfassten Patienten wird in Publikationen und Leitlinien regelhaft mit etwa 30 % angegeben [8, 10, 106]. Für die Zielpopulation von Eftrenonacog alfa in Deutschland liegen detaillierte Angaben aus dem DHR vor. Demnach weisen etwa 18 – 20 % der behandlungsbedürftigen Patienten jeweils eine leichte oder moderate Hämophilie B auf, während knapp über 50 % der Patienten von einer schweren Hämophilie B betroffen sind [117].

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

### **Prävalenz- und Inzidenzentwicklung der Hämophilie B**

Für die Prävalenz- und Inzidenzraten der Hämophilie B sind in den kommenden fünf Jahren keine wesentlichen Änderungen zu erwarten. Auch wenn im Zeitraum von 2007 bis 2020 die Anzahl der im DHR gemeldeten Patienten gestiegen ist, gibt es keinen Anhaltspunkt für tatsächlich gestiegene Inzidenz- oder Prävalenzraten, vielmehr ist von einer Zunahme der Meldungen auszugehen [114, 117].

Somit sind im Jahr 2028 für die Erkrankung der Hämophilie B in Deutschland die folgenden Werte zu erwarten:

- Für die Zielpopulation von Eftrenonacog alfa, substitutionsbedürftige Patienten mit Hämophilie B, ergibt sich auf Basis des DHR eine Prävalenz von ca. 1,92 – 2,10 Patienten pro 100.000 männlichen Einwohner
- Die Inzidenz spielt auf Grund der Seltenheit der genetischen Erkrankung eine untergeordnete Rolle, da nur mit ca. 15 – 20 zusätzlichen Patienten pro Jahr zu rechnen ist. Insbesondere schwere und mittelschwere Fälle von Hämophilie werden bereits in den ersten Lebensjahren erkannt. Daher werden diese Neuerkrankungen sehr schnell im DHR gemeldet und finden somit über die ermittelte Prävalenzspanne der vergangenen Jahre Berücksichtigung.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®) zur Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B. ALPROLIX kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	- <sup>1</sup>	560 – 720
<p><sup>1</sup> Der aus Gründen der Konsistenz herangezogene Beschluss des G-BA [122] bezieht sich bereits auf GKV-Patienten, daher wird keine Angabe zur Gesamtpopulation gemacht.</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

### Patientenzahlen auf Basis früherer Verfahren im Anwendungsgebiet der Hämophilie B

Es liegen bereits vier Beschlüsse des G-BA zur Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der Hämophilie B vor. Dabei wurden vom G-BA die in Tabelle 3-5 gelisteten Patientenzahlen in den Beschlüssen festgeschrieben.

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in früheren Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet der Hämophilie B

Wirkstoff	Anwendungsgebiet	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Eftrenonacog alfa (2016)	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B	580 – 660
Albutrepenonacog alfa (2016)	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B	580 – 660
Nonacog beta pegol (2018)	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B	500 – 570
Albutrepenonacog alfa (2022)	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B	560 – 720

Quelle: Beschlüsse des G-BA zu den genannten Wirkstoffen [123-126]

Auf Basis der aktuellsten Angaben des DHR wurde im vorherigen Abschnitt eine kombinierte Prävalenz und Inzidenz substituitionsbedürftiger Patienten mit Hämophilie B von ca. 1,92 – 2,10 Patienten pro 100.000 männlichen Einwohner in Deutschland ermittelt. In Kombination mit der prognostizierten Bevölkerungsentwicklung ergibt sich die in Tabelle 3-6 dargestellte Anzahl Patienten mit substituitionsbedürftiger Hämophilie B, die zwischen 700 und 760 Patienten liegen dürfte.

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten auf Basis der Angaben des DHR sowie der Bevölkerungsvorausberechnung

Jahr	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Männliche Bevölkerung <sup>1</sup>	41.363.700	41.351.000	41.338.900	41.324.200	41.303.500	41.273.500
Patienten mit substituitionsbedürftiger Hämophilie B <sup>2</sup>	795 – 869	794 – 869	794 – 869	794 – 868	794 – 868	793 – 867
GKV-Population <sup>3</sup>	700 – 765	699 – 765	699 – 765	699 – 764	699 – 764	698 – 763

<sup>1</sup> Quelle: [127] unter Annahme einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit und Lebenserwartung bei niedrigem Wanderungssaldo (Variante 1, G2L2W1)  
<sup>2</sup> Angenommene Prävalenz und Inzidenz zwischen 1,92 – 2,10 Patienten pro 100.000 männlichen Einwohnern auf Basis der Angaben des DHR, siehe vorheriger Abschnitt  
<sup>3</sup> Annahme eines Anteils von 88,1 % GKV-versicherten Personen auf Basis von 2021 [119, 128]

Die hier ermittelte Anzahl Patienten in der Zielpopulation liegt in einer vergleichbaren Größenordnung wie die im Verfahren zu Albutrepenonacog alfa angegebene Spanne von 560 – 720 Patienten [129]. Die dortige Obergrenze von 720 Patienten wurde vom G-BA und IQWiG als in einer plausiblen Größenordnung bewertet, während die im dortigen Dossier angegebene Untergrenze von 560 Patienten als unterschätzt angesehen wurde [122, 130]. Auf Grund der vergleichbaren Zahlen wird aus Gründen der Konsistenz im vorliegenden Dossier auf die kürzlich durch den Beschluss des G-BA getroffene Festlegung von 560 – 720 Patienten zurückgegriffen [126].



### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®)	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B. ALPROLIX kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	Zusatznutzen nicht belegt <sup>1</sup>	560 – 720

<sup>1</sup> Gegenüber der zVT aus EHL-rFIX. Im Vergleich zu 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.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Herleitung der Größe der Zielpopulation erfolgte wie in Abschnitt 3.2.4 beschrieben, auf Basis der Angaben des DHR [117, 118]. Zudem werden bestehende Beschlüsse des G-BA in Anwendungsgebiet Hämophilie berücksichtigt [123-126]. Da die Zahlen in einer vergleichbaren Größenordnung liegen wird schlussendlich auf die Patientenzahlen aus den letzten Beschluss des G-BA zurückgegriffen [126].

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis

*Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Angaben zum Krankheitsbild und zum therapeutischen Bedarf wurden den per orientierender Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE identifizierten Quellen entnommen. Zusätzliche Informationen entstammen internationalen und nationalen Leitlinien im Kontext der Hämophilie, die per Websuche identifiziert wurden.

Informationen zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln entstammen den genannten Leitlinien, der Website [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) und dem Arzneimittelinformationssystem AMIce des Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte.

Die Informationen der Abschnitte zur Prävalenz und Inzidenz entstammen ebenfalls den genannten Leitlinien oder in MEDLINE identifizierten Publikationen mit entsprechenden Suchbegriffen wie Hemophilia, Prevalence, Incidence (in verschiedenen Schreibweisen). Zusätzlich wurden Angaben des Robert Koch-Instituts, Bundesversicherungsamtes und der Gesundheitsberichterstattung des Bundes verwendet. Die Suche wurde initial im August 2021 durchgeführt und letztmalig im Mai 2023 aktualisiert.

Angaben und Prognosen zur Bevölkerungszahl, Altersstruktur und gesetzlich versicherten Personen wurden den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit sowie des Statistischen Bundesamtes entnommen.

Zudem wurden diverse Informationen aus früheren Verfahren im Anwendungsgebiet auf der Website des G-BA identifiziert und die entsprechenden Dossiers, Bewertungen, Tragenden Gründe und Beschlüsse an verschiedenen Stellen des Kapitels einbezogen.

Alle genutzten Quellen sind an den entsprechenden Stellen im Kapitel referenziert.

Teile des vorliegenden Dokuments wurden zudem aus dem bereits 2016 vorgelegten Dossier zur frühen Nutzenbewertung von Eftrenonacog alfa übernommen oder in leicht angepasster bzw. aktualisierter Form wiederverwendet [131].

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Swedish Orphan Biovitrum AB (2016): ALPROLIX; Fachinformation. Stand: Februar 2021 [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ (2003): Haemophilias A and B. *Lancet*; 361(9371):1801-9.
3. Olivieri M, Bindlingmaier C, Kurnik K (2014): Plasmatische Hämostasestörungen. In: Reinhardt D, Nicolai T, Zimmer K-P: Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. Springer Verlag, 9. überarbeitete und erweiterte Auflage; 483-90.
4. Franchini M, Mannucci PM (2012): Past, present and future of hemophilia: a narrative review. *Orphanet journal of rare diseases*; 7:24.
5. Oldenburg J, Barthels M (2008): Angeborene Koagulopathien am Beispiel der Hämophilie A und B, Hemmkörperhämophilie. *Hämostaseologie*; 28:335-47.
6. Mannucci PM, Tuddenham EG (2001): The hemophilias--from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med*; 344(23):1773-9.
7. Geisen U, Heinz J (2010): Faktor IX-Mangel (Hämophilie B). In: Berger DP, Engelhardt R, Mertelsmann R: Das Rote Buch; Hämatologie und Internistische Onkologie. *comed MEDIZIN*; 543-4.
8. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, Makris M, Coffin D, Herr C, et al. (2019): Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries. *Ann Intern Med*; 171(8):540-6.
9. Bowen DJ (2002): Haemophilia A and haemophilia B: molecular insights. *Mol Pathol*; 55(2):127-44.
10. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. (2020): WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*; 26 Suppl 6(S6):1-158.
11. Boehlen F, Graf L, Berntorp E (2014): Outcome measures in haemophilia: a systematic review. *European journal of haematology Supplementum*; 76:2-15.
12. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A, et al. (2014): Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of thrombosis and haemostasis*; 12(11):1935-9.
13. European Medicines Agency (2015): Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products - Revision 1. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-ix-products-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-ix-products-revision-1_en.pdf).
14. Grossmann AEDM (2012): Hämophilie. In: Pschyrembel 2013 Klinisches Wörterbuch.
15. Tallen G (2014): Hämophilie A und B. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <http://www.kinderblutkrankheiten.de/sites/kinderkrebsinfo/kinderblutkrankheiten/content/e97222/e96985/e131139/e131350/HmophilieAB.pdf>.
16. Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services (SBU) (2011): Treatment of Hemophilia A and B and von Willebrand Disease; Summary and Conclusions. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK298984/>.

17. Hiller E (2012): Hämorrhagische Diathesen. In: Possinger K, Regierer AC: Facharzt; Hämatologie Onkologie. München: Urban & Fischer; 991-5.
18. Peyvandi F, Berger K, Seitz R, Hilger A, Hecquet ML, Wierer M, et al. (2020): Kreuth V initiative: European consensus proposals for treatment of hemophilia using standard products, extended half-life coagulation factor concentrates and non-replacement therapies. *Haematologica*; 105(8):2038-43.
19. Kurth AA, Kreuz W, Scharrer I (2002): Die orthopädische Behandlung von muskuloskelettalen Komplikationen der Hämophilie. *Deutsches Ärzteblatt*; 99(44):2928 - 35.
20. Knobe K, Berntorp E (2011): Haemophilia and joint disease: pathophysiology, evaluation, and management. *J Comorb*; 1:51-9.
21. Iorio A, Fabbriani G, Marcucci M, Brozzetti M, Filipponi P (2010): Bone mineral density in haemophilia patients, A meta-analysis. *Thrombosis and haemostasis*; 103(3):596-603.
22. Philipp C (2010): The aging patient with hemophilia: complications, comorbidities, and management issues. *Hematology*; 2010:191-6.
23. Wallny TA, Scholz DT, Oldenburg J, Nicolay C, Ezziddin S, Pennekamp PH, et al. (2007): Osteoporosis in haemophilia - an underestimated comorbidity? *Haemophilia*; 13(1):79-84.
24. Plug I, Van Der Bom JG, Peters M, Mauser-Bunschoten EP, De Goede-Bolder A, Heijnen L, et al. (2006): Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992-2001: a prospective cohort study. *Journal of thrombosis and haemostasis*; 4(3):510-6.
25. Ingram GI (1976): The history of haemophilia. *Journal of clinical pathology*; 29(6):469-79.
26. Seifried E, Müller M, Miesbach W, Oldenburg J (2010): Angeborene plasmatische Blutgerinnungsstörungen einschließlich von-Willebrand-Syndrom. In: Kiefel V, Müller-Eckhardt C: *Transfusionsmedizin und Immunhämatologie*. Springer, 4. Auflage; 343-59.
27. Kloosterman F, Zwagemaker AF, Abdi A, Gouw S, Castaman G, Fijnvandraat K (2020): Hemophilia management: Huge impact of a tiny difference. *Res Pract Thromb Haemost*; 4(3):377-85.
28. Hay CRM, Nissen F, Pipe SW (2021): Mortality in congenital hemophilia A - a systematic literature review. *Journal of thrombosis and haemostasis*; 19 Suppl 1(S1):6-20.
29. Hassan S, Monahan RC, Mauser-Bunschoten EP, van Vulpen LFD, Eikenboom J, Beckers EAM, et al. (2021): Mortality, life expectancy, and causes of death of persons with hemophilia in the Netherlands 2001-2018. *Journal of thrombosis and haemostasis*; 19(3):645-53.
30. Schramm W, Krebs H, für die teilnehmenden B (2008): [Causes of death in patients with haemophilia in Germany 2006/2007]. (Todesursachen bei Hamophilie-Patienten in Deutschland 2006/2007.). *Hamostaseologie*; 28 Suppl 1:S5-11.
31. Booth J, Oladapo A, Walsh S, O'Hara J, Carroll L, Garcia Diego DA, et al. (2018): Real-world comparative analysis of bleeding complications and health-related quality of life in patients with haemophilia A and haemophilia B. *Haemophilia*; 24(5):e322-e7.
32. Buckner TW, Witkop M, Guelcher C, Sidonio R, Kessler CM, Clark DB, et al. (2018): Impact of hemophilia B on quality of life in affected men, women, and caregivers-

- Assessment of patient-reported outcomes in the B-HERO-S study. *Eur J Haematol*; 100(6):592-602.
33. Cassis FR, Querol F, Forsyth A, Iorio A, Hero International Advisory Board (2012): Psychosocial aspects of haemophilia: a systematic review of methodologies and findings. *Haemophilia*; 18(3):e101-14.
  34. Krishnan S, Vietri J, Furlan R, Duncan N (2015): Adherence to prophylaxis is associated with better outcomes in moderate and severe haemophilia: results of a patient survey. *Haemophilia*; 21(1):64-70.
  35. Gater A, Thomson TA, Strandberg-Larsen M (2011): Haemophilia B: impact on patients and economic burden of disease. *Thrombosis and haemostasis*; 106(3):398-404.
  36. Plug I, Peters M, Mauser-Bunschoten EP, de Goede-Bolder A, Heijnen L, Smit C, et al. (2008): Social participation of patients with hemophilia in the Netherlands. *Blood*; 111(4):1811-5.
  37. Hughes T, Brok-Kristensen M, Gargeya Y, Worsøe Lottrup AM, Bo Larsen A, Torres-Ortuño A, et al. (2020): “What more can we ask for?”: an ethnographic study of challenges and possibilities for people living with haemophilia. *The Journal of Haemophilia Practice*; 7(1):25-36.
  38. Carvalhosa AM, Henrard S, Lambert C, Hermans C (2014): Physical and mental quality of life in adult patients with haemophilia in Belgium: the impact of financial issues. *Haemophilia*; 20(4):479-85.
  39. Pinto PR, Paredes AC, Pedras S, Costa P, Crato M, Fernandes S, et al. (2018): Sociodemographic, Clinical, and Psychosocial Characteristics of People with Hemophilia in Portugal: Findings from the First National Survey. *TH Open*; 2(1):e54-e67.
  40. Steen Carlsson K WB, Astermark J, Baghaei F, Brodin E, Funding E, Holmström M, Österholm K, Bergenstråle S, Andersson E, Lethagen S. (2020): Treatment-Based Risk Assessment of Developing Pain, Anxiety, and Depression as Compared to Matched Controls in People with Haemophilia. A Nordic Registry Study Over a Period of 11 Years. [Zugriff: 27.08.2021]. URL: <https://abstracts.isth.org/abstract/treatment-based-risk-assessment-of-developing-pain-anxiety-and-depression-as-compared-to-matched-controls-in-people-with-haemophilia-a-nordic-registry-study-over-a-period-of-11-years/>.
  41. Cassis FR, Buzzi A, Forsyth A, Gregory M, Nugent D, Garrido C, et al. (2014): Haemophilia Experiences, Results and Opportunities (HERO) Study: influence of haemophilia on interpersonal relationships as reported by adults with haemophilia and parents of children with haemophilia. *Haemophilia*; 20(4):e287-95.
  42. Coppola A, Di Capua M, De Simone C (2008): Primary prophylaxis in children with haemophilia. *Blood Transfus*; 6 Suppl 2:s4-11.
  43. Bundesärztekammer (2020): Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (Gesamtnovelle 2020). [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien\\_BAEK\\_zur\\_Therapie\\_mit\\_Blutkomponenten\\_und\\_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle\\_2020.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf).
  44. Negrier C, Seuser A, Forsyth A, Lobet S, Llinas A, Rosas M, et al. (2013): The benefits of exercise for patients with haemophilia and recommendations for safe and effective physical activity. *Haemophilia*; 19(4):487-98.

45. Niu X, Poon JL, Riske B, Zhou ZY, Ullman M, Lou M, et al. (2014): Physical activity and health outcomes in persons with haemophilia B. *Haemophilia*; 20(6):814-21.
46. Khair K, Littley A, Will A, von Mackensen S (2012): The impact of sport on children with haemophilia. *Haemophilia*; 18(6):898-905.
47. Teitel JM, Barnard D, Israels S, Lillicrap D, Poon MC, Sek J (2004): Home management of haemophilia. *Haemophilia*; 10(2):118-33.
48. Berntorp E, Shapiro A, Astermark J, Blanchette VS, Collins PW, Dimichele D, et al. (2006): Inhibitor treatment in haemophilias A and B: summary statement for the 2006 international consensus conference. *Haemophilia*; 12 Suppl 6:1-7.
49. Collins PW, Bjorkman S, Fischer K, Blanchette V, Oh M, Schroth P, et al. (2010): Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens. *Journal of thrombosis and haemostasis*; 8(2):269-75.
50. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. (2007): Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med*; 357(6):535-44.
51. Berntorp E, Fischer K, Miners A (2012): Models of prophylaxis. *Haemophilia*; 18 Suppl 4:136-40.
52. Miguelino MG, Powell JS (2014): Clinical utility and patient perspectives on the use of extended half-life rFIXFc in the management of hemophilia B. *Patient Preference Adherence*; 8:1073-83.
53. Schrijvers LH, Kars MC, Beijlevelt-van der Zande M, Peters M, Schuurmans MJ, Fischer K (2015): Unravelling adherence to prophylaxis in haemophilia: a patients' perspective. *Haemophilia*; 21(5):612-21.
54. Schrijvers LH, Beijlevelt-van der Zande M, Peters M, Lock J, Cnossen MH, Schuurmans MJ, et al. (2016): Adherence to prophylaxis and bleeding outcome in haemophilia: a multicentre study. *Br J Haematol*; 174(3):454-60.
55. American Society of Hematology (2008): Hemophilia: From Plasma to Recombinant Factors. [Zugriff: 05.04.2023]. URL: <https://www.hematology.org/about/history/50-years/hemophilia>.
56. Di Minno G, Canaro M, Ironside JW, Navarro D, Perno CF, Tiede A, et al. (2013): Pathogen safety of long-term treatments for bleeding disorders: still relevant to current practice. *Haematologica*; 98(10):1495-8.
57. Mannucci PM (2020): Hemophilia therapy: the future has begun. *Haematologica*; 105(3):545-53.
58. Di Minno G, Navarro D, Perno CF, Canaro M, Gurtler L, Ironside JW, et al. (2017): Pathogen reduction/inactivation of products for the treatment of bleeding disorders: what are the processes and what should we say to patients? *Ann Hematol*; 96(8):1253-70.
59. OCTAPHARMA GmbH (2000): OCTANINE® F 500/1000; Fachinformation. Stand: September 2022 [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
60. Pfizer Europe MA EEIG (1997): BeneFIX® 250/500/1000/1500/2000/3000 I.E.; Fachinformation. Stand: September 2020 [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
61. Bjorkman S (2011): A commentary on the differences in pharmacokinetics between recombinant and plasma-derived factor IX and their implications for dosing. *Haemophilia*; 17(2):179-84.

62. Franchini M, Frattini F, Crestani S, Sissa C, Bonfanti C (2013): Treatment of hemophilia B: focus on recombinant factor IX. *Biologics*; 7:33-8.
63. CSL Behring GmbH (2016): IDELVION 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./2000 I.E./3500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Februar 2023 [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
64. Novo Nordisk A/S (2017): Refixia®; Fachinformation. Stand: Dezember 2022 [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
65. Peters RT, Low SC, Kamphaus GD, Dumont JA, Amari JV, Lu Q, et al. (2010): Prolonged activity of factor IX as a monomeric Fc fusion protein. *Blood*; 115(10):2057-64.
66. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, Ozelo MC, Valentino LA, Mahlangu JN, et al. (2013): Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *N Engl J Med*; 369(24):2313-23.
67. Shapiro AD, Ragni MV, Valentino LA, Key NS, Josephson NC, Powell JS, et al. (2012): Recombinant factor IX-Fc fusion protein (rFIXFc) demonstrates safety and prolonged activity in a phase 1/2a study in hemophilia B patients. *Blood*; 119(3):666-72.
68. Shapiro AD, Pasi KJ, Ozelo MC, Kulkarni R, Barnowski C, Winding B, et al. (2019): Extending recombinant factor IX Fc fusion protein dosing interval to 14 or more days in patients with hemophilia B. *Res Pract Thromb Haemost*; 3(1):109-13.
69. Powell J, Shapiro A, Ragni M, Negrier C, Windyga J, Ozelo M, et al. (2015): Switching to recombinant factor IX Fc fusion protein prophylaxis results in fewer infusions, decreased factor IX consumption and lower bleeding rates. *Br J Haematol*; 168(1):113-23.
70. Lambert T, Benson G, Dolan G, Hermans C, Jimenez-Yuste V, Ljung R, et al. (2018): Practical aspects of extended half-life products for the treatment of haemophilia. *Ther Adv Hematol*; 9(9):295-308.
71. Boune S, Hu P, Epstein AL, Khawli LA (2020): Principles of N-Linked Glycosylation Variations of IgG-Based Therapeutics: Pharmacokinetic and Functional Considerations. *Antibodies (Basel)*; 9(2)
72. CSL Behring GmbH (2023): Hemgenix 1 × 10<sup>13</sup> Genomkopien/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Februar 2023 [Zugriff: 12.05.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
73. White GC, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J, et al. (2001): Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thrombosis and haemostasis*; 85(3):560.
74. Male C, Andersson NG, Rafowicz A, Liesner R, Kurnik K, Fischer K, et al. (2021): Inhibitor incidence in an unselected cohort of previously untreated patients with severe haemophilia B: a PedNet study. *Haematologica*; 106(1):123-9.
75. van den Berg HM, Fischer K, Carcao M, Chambost H, Kenet G, Kurnik K, et al. (2019): Timing of inhibitor development in more than 1000 previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood*; 134(3):317-20.
76. Chitlur M, Warrier I, Rajpurkar M, Lusher JM (2009): Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997-2006). *Haemophilia*; 15(5):1027-31.
77. Santoro C, Quintavalle G, Castaman G, Baldacci E, Ferretti A, Riccardi F, et al. (2018): Inhibitors in Hemophilia B. *Semin Thromb Hemost*; 44(6):578-89.

78. Coppola A, Di Minno MN, Santagostino E (2010): Optimizing management of immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A and inhibitors: towards evidence-based approaches. *Br J Haematol*; 150(5):515-28.
79. DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, Rivard GE, Santagostino E (2007): International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. *Haemophilia*; 13 Suppl 1:1-22.
80. European Medicines Agency (2012): Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products - First version. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-ix-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-ix-products_en.pdf).
81. European Medicines Agency (2018): Clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products - Draft Version, Revision 2. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-ix-products-revision\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-ix-products-revision_en.pdf).
82. Franchini M (2014): Current management of hemophilia B: recommendations, complications and emerging issues. *Expert Rev Hematol*; 7(5):573-81.
83. Deutsche Hämophiliegesellschaft e.V. (2015): DHG Umfrage zu Produkten mit verlängerter Halbwertszeit.
84. Mancuso ME, Mannucci PM (2014): Fc-fusion technology and recombinant FVIII and FIX in the management of the hemophilias. *Drug design, development and therapy*; 8:365-71.
85. Shapiro A (2013): Development of long-acting recombinant FVIII and FIX Fc fusion proteins for the management of hemophilia. *Expert Opin Biol Ther*; 13(9):1287-97.
86. Malec LM, Croteau SE, Callaghan M, Matino D, Friedman KD, Sidonio RF (2019): Spontaneous Bleeding and Poor Bleeding Response with Extended Half-Life Factor IX Products: A Survey of Select US and Canadian Hemophilia Treatment Centers. *Blood*; 134(Supplement\_1):2407-.
87. Malec LM, Croteau SE, Callaghan MU, Sidonio RF, Jr. (2020): Spontaneous bleeding and poor bleeding response with extended half-life factor IX products: A survey of select US haemophilia treatment centres. *Haemophilia*; 26(3):e128-e9.
88. Sun HL, Yang M, Poon MC, Lee A, Robinson KS, Sholzberg M, et al. (2021): Factor product utilization and health outcomes in patients with haemophilia A and B on extended half-life concentrates: A Canadian observational study of real-world outcomes. *Haemophilia*; 27(5):751-9.
89. Shapiro A, Chaudhury A, Wang M, Escobar M, Tsao E, Barnowski C, et al. (2020): Real-world data demonstrate improved bleed control and extended dosing intervals for patients with haemophilia B after switching to recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) for up to 5 years. *Haemophilia*; 26(6):975-83.
90. Traets MJM, Fischer K, Uitslager N, van der Valk P, van Galen KPM, Kremer Hovinga I, et al. (2019): Transition from Standard Half-life to Extended Half-life Products in Patients with Haemophilia A and B: A Single Center Experience (PB1442). XXVII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH); Melbourne, Australia. p. 443-4.
91. Traets MJM, Fischer K, Uitslager N, van der Valk PR, Kremer Hovinga ICL, van Vulpen LFD, et al. (2020): Real-Life Pharmacokinetics of rFVIII-Fc and rFIX-Fc. *TH Open*; 4(4):e362-e4.



92. Wang C, Young G (2018): Clinical use of recombinant factor VIII Fc and recombinant factor IX Fc in patients with haemophilia A and B. *Haemophilia*; 24(3):414-9.
93. Wall C, Scott M, Hay CR, Collins PW, Xiang H, Shapiro S, et al. (2020): A within-patient comparison of efficacy and outcome of recombinant FIX and FIXFc in haemophilia B in the UK - P074. 13th Annual Congress of the European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD); The Hague, Netherlands. p. 63-4.
94. Ferry C, Nolan B, Brady B, Kelly I, Kavanagh M. (2019): Transition from Benefix to Alprolix and the effect on paediatric patients with haemophilia B in Ireland - P054. 12th Annual Congress of the European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD); Prague, Czech Republic; *Haemophilia*; 25(1). p. 62-3.
95. O'Donovan M, Bergin C, Quinn E, Singleton E, Roche S, Benson J, et al. (2021): Real-world outcomes with recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) prophylaxis: Longitudinal follow-up in a national adult cohort. *Haemophilia*; 27(4):618-25.
96. Fischer K, Kulkarni R, Nolan B, Mahlangu J, Rangarajan S, Gambino G, et al. (2017): 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*; 4(2):e75-e82.
97. Nolan B, Klukowska A, Shapiro A, Rauch A, Recht M, Ragni M, et al. (2021): Final results of the PUPs B-LONG study: evaluating safety and efficacy of rFIXFc in previously untreated patients with hemophilia B. *Blood Adv*; 5(13):2732-9.
98. Pasi KJ, Fischer K, Ragni M, Kulkarni R, Ozelo MC, Mahlangu J, et al. (2020): 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*; 26(6):e262-e71.
99. Kulkarni R, Shapiro AD, Windyga J, Ragni MV, Pasi KJ, Ozelo MC, et al. (2015): Low Bleeding Rates with Increase or Maintenance of Physical Activity in Patients Treated with Recombinant Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc) in the B-LONG and Kids B-LONG Studies. *Blood*; 126(23):2307-.
100. Kulkarni R, Pasi K, Feng J, Winding B, Ramirez-Santiago A, Jain N. (2017): Target Joint Outcomes with Prophylaxis with rFIXFc in Adults and Adolescents with Hemophilia B: Updated Results from B-YOND. Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH); Berlin, Germany.
101. Tawil S, van der Sluijs M, Castelnovo E. (2019): A Survey of Physicians' Treatment Switching Practice in Long-term Prophylaxis for People with Haemophilia B in five European Countries- PB0208. XXVII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH); Melbourne, Australia.
102. Johnston K, Singleton E, Ryan K, O'Connell N. (2019): Comparison of patient experience (PE) and health-related quality of life (HRQoL) in people with severe factor IX deficiency before and after an en-masse switch to an extended half-life (EHL) factor IX (FIX) concentrate. 12th Annual Congress of the European Association for Haemophilia and Allied Disorders; Prague, Czech Republic.
103. Wyrwich KW, Krishnan S, Auguste P, Poon JL, von Maltzahn R, Yu R, et al. (2016): Changes in health-related quality of life with treatment of longer-acting clotting factors: results in the A-LONG and B-LONG clinical studies. *Haemophilia*; 22(6):866-72.
104. Su J, Feng J, Myren K, Barnowski C. (2017): Long-term quality-of-life outcomes with rFIXFc adults with hemophilia B. Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH); Berlin, Germany.

105. Astermark J, Hermans C, Ezzalfani M, Aballea S, DasMahapatra P, Santagostino E, et al. Improvement in pain and levels of physical activity in patients treated with rFIXFc: Post-hoc analysis of B-LONG - ABS127. 14th Annual Congress of the European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD); Virtual Congress, 2021.
106. World Federation of Hemophilia (2022): Report on the Annual Global Survey 2021. [Zugriff: 12.05.2023]. URL: [https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2324.pdf?\\_ga=2.113293063.1011941752.1683870792-1516172903.1683870792](https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2324.pdf?_ga=2.113293063.1011941752.1683870792-1516172903.1683870792).
107. Soucie JM, Miller CH, Dupervil B, Le B, Buckner TW (2020): Occurrence rates of haemophilia among males in the United States based on surveillance conducted in specialized haemophilia treatment centres. *Haemophilia*; 26(3):487-93.
108. Hemophilia of Georgia (2022): Protocols for the Treatment of Hemophilia and von Willebrand Disease, Hemophilia of Georgia (Revised April 2022). [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [https://www.hog.org/docLib/20220616\\_HOGPhysicianProtocols\\_KZ1532022Final.pdf](https://www.hog.org/docLib/20220616_HOGPhysicianProtocols_KZ1532022Final.pdf).
109. Soucie JM, Evatt B, Jackson D (1998): Occurrence of hemophilia in the United States. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. *Am J Hematol*; 59(4):288-94.
110. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Michael Soucie J, Walker I, Brooker M (2012): A study of variations in the reported haemophilia B prevalence around the world. *Haemophilia*; 18(3):e91-4.
111. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Soucie JM, Walker I, Brooker M (2010): A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia*; 16(1):20-32.
112. Iorio A, Stonebraker JS, Brooker M, Soucie JM, Data, Demographics Committee of the World Federation of H (2017): Measuring the quality of haemophilia care across different settings: a set of performance indicators derived from demographics data. *Haemophilia*; 23(1):e1-e7.
113. Orphanet (2021): Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data; Prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases (in alphabetical order). [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_alphabetical\\_list.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf).
114. Hesse J, Haschberger B, Heiden M, Seitz R, Schramm W (2013): [New data from the German Haemophilia Registry]. (Neue Daten aus dem Deutschen Hamophilieregister.). *Hamostaseologie*; 33 Suppl 1:S15-21.
115. Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2014): Gemeinsame Stellungnahme der GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung und der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Turoctocog alfa. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Turoctocog%20alfa%20GTH%20DGHO%20Stellungnahme%2020140506.pdf>.
116. Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2015): Gemeinsame Stellungnahme der GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung und der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zur

- Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Simoctocog alfa. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Simoctocog%20alfa%20GTH%20DGHO%20Stellungnahme%2020150309.pdf>.
117. Paul-Ehrlich-Institut (2020): Deutsches Hämophileregister - Meldung nach § 21 Abs. 1a TFG: alle Tabellen und Grafiken seit 2008 (Stand 01.07.2020 Abschluss des alten DHR 1.0). [Zugriff: 20.08.2021]. URL: [https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/meldung-21-tfg-tabellen-grafiken.xlsx?\\_\\_blob=publicationFile&v=3](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/meldung-21-tfg-tabellen-grafiken.xlsx?__blob=publicationFile&v=3).
118. Paul-Ehrlich-Institut (2022): Deutsches Hämophileregister - Jahresbericht 2020. [Zugriff: 23.05.2023]. URL: [https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-jahresbericht-2020.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-jahresbericht-2020.pdf?__blob=publicationFile&v=4).
119. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2023): Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Geschlecht. [Zugriff: 23.05.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1684852862925&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0001&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb>.
120. Duda H, Hesse J, Haschberger B, Hilger A, Keipert C (2020): The German Hemophilia Registry: Growing with Its Tasks. J Clin Med; 9(11)
121. Eichler H, Langer F, Koscielny J, Beier D, Schmedt N, Häckl D, et al. (2019): Pro61 Epidemiology of Hemophilia in Germany: Results from a German Statutory Health Insurance Claims Database-Analysis. Value in Health; 22:S852.
122. Gemeinsamer Bundesausschuss (2022): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Albutrepenonacog alfa (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Hämophilie B, kongenitaler Faktor-IX-Mangel); Verfahrensnummer D-734. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8418/2022-04-07\\_AM-RL-XII\\_Albutrepenonacog\\_alfa\\_D-734\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8418/2022-04-07_AM-RL-XII_Albutrepenonacog_alfa_D-734_TrG.pdf).
123. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Albutrepenonacog alfa; Verfahrensnummer D-227. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2776/2016-12-01\\_AM-RL-XII\\_Albutrepenonacog\\_D-227\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2776/2016-12-01_AM-RL-XII_Albutrepenonacog_D-227_BAnz.pdf).
124. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eftrenonacog alfa; Verfahrensnummer D-233. [Zugriff: 04.05.2023]. 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).
125. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): 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 - Nonacog beta pegol; Verfahrensnummer D-322. [Zugriff:

- 04.05.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3290/2018-04-19\\_AM-RL-XII\\_Nonacog-beta-pegol\\_D-322\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3290/2018-04-19_AM-RL-XII_Nonacog-beta-pegol_D-322_BAnz.pdf).
126. Gemeinsamer Bundesausschuss (2022): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Albutrepenonacog alfa (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Hämophilie B, kongenitaler Faktor-IX-Mangel); Verfahrensnummer D-734. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5377/2022-04-07\\_AM-RL-XII\\_Albutrepenonacog\\_alfa\\_D-734.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5377/2022-04-07_AM-RL-XII_Albutrepenonacog_alfa_D-734.pdf).
127. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2023): Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre - Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit und Lebenserwartung bei niedrigem Wanderungssaldo (G2L2W1). [Zugriff: 24.05.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=ergebnistabelleUmfang&levelindex=1&levelid=1684917657639&downloadname=12421-0002#abreadcrumb>.
128. Bundesministerium für Gesundheit (2022): Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln; KF22Bund; Stand: Juni 2022. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2022Bund\\_Juni\\_2022.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf).
129. CSL Behring GmbH (2021): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Albutrepenonacog alfa (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Hämophilie B, kongenitaler Faktor-IX-Mangel) - Modul 3A. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5182/2021\\_10\\_15\\_Modul3\\_rIX\\_FP.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5182/2021_10_15_Modul3_rIX_FP.pdf).
130. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): IQWiG-Berichte – Nr. 1270, Albutrepenonacog alfa (Hämophilie B) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5184/2021-10-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Albutrepenonacog\\_alfa-D-734.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5184/2021-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Albutrepenonacog_alfa-D-734.pdf).
131. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (2016): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®) - Modul 3A. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1538/2016-05-30\\_Modul3A\\_Eftrenonacog\\_alfa.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1538/2016-05-30_Modul3A_Eftrenonacog_alfa.pdf)

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

#### Vorbetrachtungen

##### **Langzeitprophylaxe als Berechnungsgrundlage**

Die tatsächlichen Kosten der Bedarfsbehandlung für Patienten mit Hämophilie B sind patientenindividuell sehr verschieden und können daher im Rahmen der im Modul 3.3 vorgesehenen standardisierten Kostenberechnung nicht adäquat quantifiziert werden. Aus diesem Grund wird beim zu bewertenden Arzneimittel beispielhaft der Verbrauch für die

Langzeitprophylaxe von Patienten mit schwerer Hämophilie B dargestellt und der Kostenberechnung zugrunde gelegt (dies betrifft z. B. Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-8). Dieses Vorgehen führt zu einer Überschätzung der Jahrestherapiekosten, da nicht alle „substitutionspflichtigen Patienten“ in der Realität eine Langzeitprophylaxe erhalten, folgt jedoch dem Vorgehen des G-BA im Rahmen der Nutzenbewertungen in dem therapeutischen Gebiet der Hämophilie B (vgl. Verfahren zu Nonacog beta pegol [1]). Ein analoges Vorgehen wird hier als adäquat angesehen.

### ***Differenzierung der Therapiekosten nach verschiedenen Altersgruppen***

Die Berechnung der Therapiekosten erfolgt analog zum Vorgehen des IQWiG und G-BA in den bisherigen Nutzenbewertungen in der Hämophilie B jeweils für die folgenden vier Altersgruppen (vgl. Verfahren zu Albutrepenonacog alfa aus 2016 und 2022 [2, 3]):

- Erwachsene ( $\geq 18$  Jahre)
- 12 bis unter 18 Jahre
- 6 bis unter 12 Jahre
- $< 6$  Jahre

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®)	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B			
	Erwachsene 12 – < 18 Jahre	1× pro Woche oder 1× alle 10 -14 Tage (kontinuierlich)	52,1 26,1 – 36,5	1
	6 – < 12 Jahre < 6 Jahre	1× alle 7 Tage (kontinuierlich)	52,1	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Nonacog beta pegol (Refixia®)	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B			
	Erwachsene 12 – < 18 Jahre	1× pro Woche (kontinuierlich)	52,1	1
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®)	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B			
	Erwachsene 12 – < 18 Jahre	1× pro Woche oder 1× alle 10 – 14Tage (kontinuierlich)	52,1 oder 26,1 – 36,5	1
	6 – < 12 Jahre < 6 Jahre	1× pro Woche (kontinuierlich)	52,1	1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT wurde, sofern verfügbar, den jeweiligen Fachinformationen entnommen [4-6]. Die Menge eines verabreichten FIX wird in internationalen Einheiten (I. E.) angegeben. Die Dosierung von FIX-Präparaten erfolgt bezogen auf das Körpergewicht (KG) des jeweiligen Patienten in Kilogramm (kg).

### Zu bewertendes Arzneimittel

#### *Eftrenonacog alfa*

Im Rahmen der Langzeitprophylaxe (für erwachsene und jugendliche Patienten) sind je nach individuellem Ansprechen des Patienten entweder:

- 50 I. E./kg KG 1× pro Woche oder
- 100 I. E./kg KG alle 10 bis 14 Tage notwendig.

Basierend auf den Angaben in der Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Eftrenonacog alfa folglich zwischen 1× pro Woche und 1× alle 10 bis 14 Tage [6]. Ausgehend von einer kontinuierlichen Behandlung ergeben sich pro Patient 26,1 (365 Tage / 14 Tage) bis 36,5 (365 Tage / 10 Tage) oder 52,1 (365 Tage / 7 Tage) Behandlungen pro Jahr.

Zu beachten ist, dass die unterschiedlichen Dosierungsintervalle (alle 7 Tage bzw. alle 10 bis 14 Tage) abhängig von der jeweils gewählten Dosierung sind. Eine Dosierung von 100 I. E./kg KG einmal pro Woche oder eine Dosierung von 50 I. E./kg KG alle 10 bis 14 Tage entsprechen demnach nicht den Vorgaben der Fachinformation.

Für Kinder unter 12 Jahren schreibt die Fachinformation eine Dosierung von 50 bis 60 I. E./kg KG alle 7 Tage vor [6]. Es resultieren 52,1 Behandlungen pro Patient und Jahr (365 Tage / 7 Tage).

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### ***Nonacog beta pegol (Refixia®)***

Im Rahmen der Langzeitprophylaxe (für erwachsene und jugendliche Patienten) sind je nach individuellem Ansprechen des Patienten 40 I. E./kg KG 1× pro Woche notwendig. Basierend auf den Angaben der Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Nonacog beta pegol folglich 1× pro Woche [5]. Ausgehend von einer kontinuierlichen Behandlung ergeben sich pro Patient 52,1 (365 Tage / 7 Tage) Behandlungen pro Jahr.

#### ***Albutrepenonacog alfa (Idelvion®)***

Im Rahmen der Langzeitprophylaxe (für erwachsene und jugendliche Patienten) sind je nach individuellem Ansprechen des Patienten entweder:

- 35 bis 50 I. E./kg KG 1× pro Woche oder
- 75 I. E./kg KG alle 10 bis 14 Tage notwendig.

Basierend auf den Angaben der Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Albutrepenonacog alfa folglich 1× pro Woche oder alle 10 bis 14 Tage [4]. Ausgehend von einer kontinuierlichen Prophylaxe ergeben sich pro Patient 26,1 (365 Tage / 14 Tage), 36,5 (365 Tage / 10 Tage) oder 52,1 (365 Tage / 7 Tage) Behandlungen pro Jahr.

Für Kinder unter 12 Jahren schreibt die Fachinformation eine Dosierung von 35 bis 50 I. E./kg KG alle 7 Tage vor [4]. Es resultieren 52,1 Behandlungen pro Patient und Jahr (365 Tage / 7 Tage).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung*



(siehe Tabelle 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®)	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B		
	Erwachsene 12 – < 18 Jahre	1× pro Woche oder 1× alle 10 - 14 Tage (kontinuierlich)	52,1 oder 26,1 – 36,5
	6 – < 12 Jahre < 6 Jahre	1× alle 7 Tage (kontinuierlich)	52,1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Nonacog beta pegol (Refixia®)	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B		
	Erwachsene 12 – < 18 Jahre	1× pro Woche (kontinuierlich)	52,1
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®)	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B		
	Erwachsene 12 – < 18 Jahre	1× pro Woche oder 1× alle 10 - 14Tage (kontinuierlich)	52,1 oder 26,1 – 36,5
	6 – < 12 Jahre < 6 Jahre	1× pro Woche (kontinuierlich)	52,1
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

## Vorbetrachtungen

### ***Berechnung mit dem durchschnittlichen Körpergewicht (männlich) laut Mikrozensus 2017***

Gerinnungsfaktorkonzentrate zur Behandlung der Hämophilie B wie Eftrenonacog alfa werden in Abhängigkeit vom KG eines Patienten dosiert. Zur Berechnung der Therapiekosten für die jeweiligen Altersgruppen wird analog zu den bisherigen Nutzenbewertungen in der Hämophilie B (vgl. Nutzenbewertung zu Nonacog beta pegol [1]) das durchschnittliche KG für Männer<sup>1</sup> laut Mikrozensus herangezogen. Für Erwachsene liegen publizierte Auswertungen des Mikrozensus 2017 zum Thema „Körpermaße der Bevölkerung“ vom Statistischen Bundesamt vor. Die Werte für Jugendliche und Kinder aus dem Mikrozensus 2017 wurden den Veröffentlichungen der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund) entnommen, diese sind in Tabelle 3-10 dargestellt [7]. Auch dies ist eine Annahme im Rahmen der standardisierten Kostenberechnung und schließt nicht aus, dass die erforderliche Menge an I. E. pro Injektion patientenindividuell bzw. je nach Gewicht des einzelnen Patienten mit Hämophilie B unterschiedlich hoch ausfallen kann.

Tabelle 3-10: Durchschnittliches Körpergewicht

<b>Altersgruppen</b>	<b>Durchschnittliches Gewicht laut Mikrozensus 2017 (männlich)</b>
Erwachsene	85 kg
12 – < 18 Jahre	61,8 kg
6 – < 12 Jahre	32,7 kg
< 6 Jahre	15,1 kg
Quelle: Mikrozensus 2017 [7]	

### ***Darstellung der wirtschaftlichsten Packungsgrößen der benötigten I. E. pro Injektion***

Die Angabe des Jahresdurchschnittsverbrauchs an Durchstechflaschen wurde auf Basis des gewichtsadjustierten Bedarfs an I. E. FIX auf die wirtschaftlichste Stückelung der benötigten I. E. pro Injektion, d. h. packungsgrößenoptimiert<sup>2</sup>, bezogen.

### ***Berücksichtigung von Verwurf pro Injektion***

Nach Rekonstitution sollten sowohl das zu bewertende Arzneimittel sowie die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie sofort verwendet werden. Die mögliche Aufbewahrungszeit variiert je nach Arzneimittel zwischen 4 und 8 Stunden [4-6]. Aufgrund dessen ist in der Berechnung des Verbrauchs der Verwurf zu berücksichtigen.

<sup>1</sup> Es wird davon ausgegangen, dass der Anteil an weiblichen Patientinnen mit substituionspflichtiger Hämophilie B vernachlässigbar klein ist.

<sup>2</sup> Der Begriff „packungsgrößenoptimiert“ bezieht sich auf die Ermittlung der minimalen *Kosten*, nicht auf minimalen *Verwurf* aus Sicht der GKV und orientiert sich am Wirtschaftlichkeitsgebot § 12 SGB V.

Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) [I. E.]	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) [I. E.]
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®)	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B			
	Erwachsene <i>1× wöchentlich</i> <i>1× alle 10 Tage</i>	36,5 – 52,1 52,1 36,5	4.250 – 8.500 4.250 8.500	221.425– 310.250 221.425 310.250
	<u>Falls gut eingestellt</u> <i>1× alle 14 Tage<sup>1</sup></i>	26,1	8.500	221.850
	12 – < 18 Jahre <i>1× wöchentlich</i> <i>1× alle 10 Tage</i>	36,5 – 52,1 52,1 36,5	3.090 – 6.180 3.090 6.180	160.989 – 225.570 160.989 225.570
	<u>Falls gut eingestellt</u> <i>1× alle 14 Tage<sup>1</sup></i>	26,1	6180	161.298
	6 – < 12 Jahre <i>1× wöchentlich</i>	52,1 52,1	1.635 – 1.962 1.635 (50 I. E./kg KG) 1.962 (60 I. E./kg KG)	85.183,5 – 102.220,2 85.183,5 102.220,2
	< 6 Jahre <i>1× wöchentlich</i>	52,1 52,1	755 – 906 755 (50 I. E./kg KG) 906 (60 I. E./kg KG)	39.335,5 – 47.202,6 39.335,5 47.202,6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) [I. E.]	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) [I. E.]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Nonacog beta pegol (Refixia®)	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B			
	Erwachsene <i>1× wöchentlich</i>	52,1	3.400	177.140
	12 – < 18 Jahre <i>1× wöchentlich</i>	52,1	2.472	128.791,2
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®)	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B			
	Erwachsene <u>Erhaltung</u> <i>1× wöchentlich</i>	26,1 – 52,1	2.975 – 6.375	154.997,5 – 232.687,5
		52,1	2.975 (35 I. E./kg KG) 4.250 (50 I. E./kg KG)	154.997,5 221.425
		<u>Falls gut eingestellt</u> <i>1× alle 10 Tage</i> <i>1× alle 14 Tage</i>	36,5 26,1	6.375 6.375
	12 – < 18 Jahre <u>Erhaltung</u> <i>1× wöchentlich</i>	26,1 – 52,1	2.975 – 4.635	112.692,3 – 169.177,5
		52,1	2.163 (35 I. E./kg KG) 3.090 (50 I. E./kg KG)	112.692,3 160.989
		<u>Falls gut eingestellt</u> <i>1× alle 10 Tage</i> <i>1× alle 14 Tage</i>	36,5 26,1	4.635 4.635
	6 – < 12 Jahre <i>1× wöchentlich</i>	52,1	1145,5 – 1635 1.145,5 (35 I. E./kg KG) 1.635 (50 I. E./kg KG)	59.628,45 – 85.183,5
	< 6 Jahre <i>1× wöchentlich</i>	52,1	528,5 - 755 528,5 (35 I. E./kg KG) 755 (50 I. E./kg KG)	27.534,85 – 39.335,5
	<sup>1</sup> Es sind auch Intervalle von mehr als 14 Tagen möglich [6] I. E.: Internationale Einheit; KG: Körpergewicht			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs ergibt sich aus den jeweiligen Angaben zum Behandlungsmodus, den Dosierungen und der jeweiligen Behandlungstage pro Patient pro Jahr der jeweiligen Wirkstoffe entsprechend der zugehörigen Fachinformationen. Die

Kalkulation der Jahrestherapiekosten erfolgt unter der Berücksichtigung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für die GKV. Die Informationen für die jeweiligen Packungsgrößen entstammen der Lauer-Taxe (Stand: 01.06.2023)

Bei der Berechnung des Verwurfs wurde darauf geachtet, dass dieser rechnerisch berücksichtigt wurde. Dies entspricht der Spruchpraxis des G-BA.

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs von Eftrenonacog alfa basiert auf den Angaben der aktuellen Fachinformation [6]. Diese sieht für Patienten ab 12 Jahren eine Dosierung von 50 I. E./kg KG  $1 \times$  pro Woche bis 100 I. E./kg KG  $1 \times$  alle 10 Tage vor. Sind die Patienten gut auf das 10-tägige Behandlungsintervall eingestellt, können sie in einem Intervall von 14 Tagen oder mehr behandelt werden. Es resultieren 26,1, 36,5 oder 52,1 Behandlungstage pro Patient und Jahr. Patienten unter 12 Jahren erhalten eine Dosierung von 50 bis 60 I. E./kg KG alle 7 Tage. Für diese Altersgruppen (6 bis < 12 und < 6 Jahre) ergeben sich 52,1 Behandlungstage pro Patient und Jahr.

Erwachsene mit einem durchschnittlichen KG von 85 kg benötigen entsprechend 4.250 I. E. ( $85 \text{ kg} \times 50 \text{ I. E.}$ ) bis 8.500 I. E. ( $85 \text{ kg} \times 100 \text{ I. E.}$ ). Für die untere Spanne werden insgesamt 3 Durchstechflaschen ( $1 \times 250 \text{ I. E.} + 2 \times 2.000 \text{ I. E.}$ ) und für die obere Spanne insgesamt 4 Durchstechflaschen benötigt ( $1 \times 500 \text{ I. E.} + 1 \times 2.000 \text{ I. E.} + 2 \times 3.000 \text{ I. E.}$ ).

Dieser Berechnung liegt die wirtschaftlichste Stückelung pro Injektion zugrunde. Für erwachsene Patienten ergibt sich ein durchschnittlicher Verbrauch in Höhe von 104,4 ( $4 \times 26,1$ ) und 156,3 Durchstechflaschen ( $3 \times 52,1$ ) pro Jahr. Dies entspricht pro Patient und Jahr einem Verbrauch, inklusive Verwurf, von 221.425 I. E. ( $4.250 \text{ I. E.} \times 52,1 \text{ Behandlungen}$ ) bis 310.250 I. E. ( $8.500 \text{ I. E.} \times 36,5 \text{ Behandlungen}$ ).

Die Berechnung des Verbrauches für die anderen Altersgruppen folgt der gleichen Vorgehensweise. Der ermittelte Jahresdurchschnittsverbrauch liegt zwischen 39.335,5 I. E. ( $755 \text{ I. E.} \times 52,1 \text{ Behandlungen}$ ) und 225.570 I. E. ( $6.180 \text{ I. E.} \times 36,5 \text{ Behandlungen}$ ) pro Patient.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### ***Nonacog beta pegol***

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs und der wirtschaftlichsten Stückelung für Nonacog alfa pegol folgt den Angaben in der aktuellen Fachinformation [5]. Diese sieht für jugendliche Patienten ab 12 Jahren eine Dosierung von 40 I. E./kg KG  $1 \times$  pro Woche vor. Daraus resultieren 52,1 Behandlungstage pro Patient und Jahr. Für Patienten unter 12 Jahren liegt keine Zulassung für Nonacog alfa pegol vor.

Für erwachsene Patienten mit einem durchschnittlichen KG von 85 kg werden entsprechend 3.400 I. E. ( $85 \text{ kg} \times 40 \text{ I. E.}$  benötigt. Für eine Injektion werden 3 Durchstechflaschen benötigt ( $1 \times 500 \text{ I. E.} + 1 \times 1000 \text{ I. E.} + 1 \times 2.000 \text{ I. E.}$ ).

Dieser Berechnung liegt die wirtschaftlichste Stückelung pro Injektion zugrunde. Für erwachsene Patienten ergibt sich ein durchschnittlicher Verbrauch in Höhe von 156,3 Durchstechflaschen ( $3 \times 52,1$ ) pro Jahr. Daraus ergibt sich ein durchschnittlicher Verbrauch inklusive Verwurf von 177.140 I. E. ( $3.400 \text{ I. E.} \times 52,1 \text{ Behandlungen}$ ) pro Patient und Jahr.

Die Berechnung des Verbrauchs für die Altersgruppe der 12- bis 18-Jährigen folgt der gleichen Vorgehensweise. Der ermittelte Jahresdurchschnittsverbrauch für Nonacog beta pegol liegt bei 128.791,2 I. E. ( $2.472 \text{ I. E.} \times 52,1 \text{ Behandlungen}$ ) pro Patient und Jahr.

### ***Albutrepenonacog alfa***

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs und der wirtschaftlichsten Stückelung für Albutrepenonacog alfa folgt den Angaben in der Fachinformation [4]. Diese sieht für Patienten ab 12 Jahren eine Dosierung von 35 I. E./kg KG bis 50 I. E./kg KG  $1 \times$  pro Woche vor. Sind die Patienten gut auf ihre Behandlung eingestellt, kann auch auf eine Behandlung mit 75 I. E./kg KG alle 10 bis 14 Tage umgestellt werden. Es resultieren 26,1 bis 36,5 oder 52,1 Behandlungstage pro Patient und Jahr. Patienten unter 12 Jahren erhalten eine Dosierung von 35 bis 50 I. E./kg KG alle 7 Tage. Für diese Altersgruppen (6 bis < 12 und < 6 Jahre) ergeben sich 52,1 Behandlungstage pro Patient und Jahr.

Erwachsene mit einem durchschnittlichen KG von 85 kg benötigen entsprechend 2.975 I. E. ( $85 \text{ kg} \times 35 \text{ I. E./kg}$ ) bis 6.375 I. E. ( $85 \text{ kg} \times 75 \text{ I. E./kg}$ ). Für die untere Spanne werden insgesamt 2 Durchstechflaschen ( $1 \times 1.000 \text{ I. E.} + 1 \times 2.000 \text{ I. E.}$ ) und für die obere Spanne insgesamt 3 Durchstechflaschen benötigt ( $1 \times 1.000 \text{ I. E.} + 1 \times 2.000 \text{ I. E.} + 1 \times 3.500 \text{ I. E.}$ ).

Dieser Berechnung liegt die wirtschaftlichste Stückelung pro Injektion zugrunde. Für erwachsene Patienten ergibt sich ein durchschnittlicher Verbrauch in Höhe von 78,3 ( $3 \times 26,1$ ) und 156,3 Durchstechflaschen ( $3 \times 52,1$ ) pro Jahr. Dies entspricht pro Patient und Jahr, inklusive Verwurf, 154.997,5 I. E. ( $2.975 \text{ I. E.} \times 52,1 \text{ Behandlungen}$ ) bis 232.687,5 I. E. ( $6.375 \text{ I. E.} \times 36,5 \text{ Behandlungen}$ ).

Die Berechnung des Verbrauches für die anderen Altersgruppen folgt der gleichen Vorgehensweise. Der ermittelte Jahresdurchschnittsverbrauch liegt zwischen 27.534,85 I. E. ( $528,5 \text{ I. E.} \times 52,1 \text{ Behandlungen}$ ) und 169.177,50 I. E. ( $4.635 \text{ I. E.} \times 36,5 \text{ Behandlungen}$ ) pro Patient und Jahr.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach*

Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in € nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®) <i>Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>	PZN: 11711098. Packung (N1) mit 1 Durchstechflasche à 250 I. E. AVP: 474,33 €	454,02 € [2,00 € <sup>a</sup> ); 18,31 € <sup>b</sup> ]
	PZN: 11711106. Packung (N1) mit 1 Durchstechflasche à 500 I. E. AVP: 937,39 €	898,76 € [2,00 € <sup>a</sup> ); 36,63 € <sup>b</sup> ]
	PZN: 11711112. Packung (N1) mit 1 Durchstechflasche à 1.000 I. E. AVP: 1.853,27 €	1.778,02 € [2,00 € <sup>a</sup> ); 73,25 € <sup>b</sup> ]
	PZN: 11711135. Packung (N1) mit 1 Durchstechflasche à 2.000 I. E. AVP: 3.648,92 €	3.500,42 € [2,00 € <sup>a</sup> ); 146,50 € <sup>b</sup> ]
	PZN: 11711158. Packung (N1) mit 1 Durchstechflasche à 3.000 I. E. AVP: 5.444,57 €	5.222,82 € [2,00 € <sup>a</sup> ); 219,75 € <sup>b</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Nonacog beta pegol (Refixia®) <i>Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>	PZN: 13451425. Packung (N1) mit 1 Durchstechflasche à 500 I. E. AVP: 958,33 €	866,44 € [2,00 € <sup>a</sup> ); 89,89 € <sup>b</sup> ]
	PZN: 13451454. Packung (N1) mit 1 Durchstechflasche à 1.000 I. E. AVP: 1.893,87 €	1.712,09 € [2,00 € <sup>a</sup> ); 179,78 € <sup>b</sup> ]
	PZN: 13451460. Packung (N1) mit 1 Durchstechflasche à 2.000 I. E. AVP: 3.730,11 €	3.368,56 € [2,00 € <sup>a</sup> ); 359,55 € <sup>b</sup> ]
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®)	PZN: 11551855. Packung (N1) mit 1 Durchstechflasche à 250 I. E. AVP: 478,81 €	432,44 € [2,00 € <sup>a</sup> ); 44,37 € <sup>b</sup> ]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in € nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV- Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €
<i>Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>	PZN: 11551861. Packung (N1) mit 1 Durchstechflasche à 500 I. E. AVP: 946,35 €	855,60 € [2,00 € <sup>a)</sup> ; 88,75 € <sup>b)</sup> ]
	PZN: 11551878. Packung (N1) mit 1 Durchstechflasche à 1.000 I. E. AVP: 1.870,62 €	1.691,12 € [2,00 € <sup>a)</sup> ; 177,50 € <sup>b)</sup> ]
	PZN: 11551884. Packung (N1) mit 1 Durchstechflasche à 2.000 I. E. AVP: 3.683,62 €	3.326,62 € [2,00 € <sup>a)</sup> ; 355,00 € <sup>b)</sup> ]
	PZN: 16782329. Packung (N1) mit 1 Durchstechflasche à 3.500 I. E. AVP: 6.403,14 €	5.779,89 € [2,00 € <sup>a)</sup> ; 621,25 € <sup>b)</sup> ]
a) Rabatt nach § 130 Abs. 1a SGB V b) Rabatt nach § 130a Abs. 1b SGB V Lauer-Taxe – Stand: 01.06.2023 AVP: Apothekenverkaufspreis; PZN: Pharmazentralnummer		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### 3.3.3.1 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben in Tabelle 3-12 stellen die Apothekenverkaufspreise (AVP) (inkl. 19 % Mehrwertsteuer) abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte der ausgewählten Packungen dar. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden, sofern zutreffend, von dem jeweiligen AVP abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V (2,00 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel)
- Temporärer Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1b SGB V (12 % für patentgeschützte, nicht festbetragsgeregelte Arzneimittel, 5 % für Arzneimittel mit Erstattungsbetrag nach § 130b SGB V und bisher abgelöstem Herstellerrabatt)
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (sogenannter Generikarabatt, 10 %).



Die aufgeführten Abschläge werden sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei den Handelsformen der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt. In den Apothekenverkaufspreisen der Lauer-Taxe, die für die Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogen werden, sind auf Basis der Nutzenbewertung verhandelte Erstattungsbeträge nach § 130b SGB V, soweit zutreffend, miteingerechnet. Die Preisabfragen erfolgten für alle Wirkstoffe am 01.06.2023 aus der Lauer-Taxe.

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

Der AVP von Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®) inkl. 19 % Mehrwertsteuer, Großhandelszuschlag und Apothekenzuschlag beträgt für die 250 I. E.-Handelsform 474,33 €. Der Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V wurde im Rahmen der vorherigen Erstattungsbetragsverhandlung abgelöst und entfällt, weshalb nur der Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1b SGB V i. H. v. 5 % herangezogen wird. Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1a SGB V (2,00 €) und des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1b SGB V (18,31 €) resultieren tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 454,02 €.

Das gleiche Vorgehen wird auch für die weiteren Handelsformen (500 I. E., 1.000 I. E. und 2.000 I. E.) gewählt. Die tatsächlich entstehenden Kosten zu Lasten der GKV liegen für diese Packungen zwischen 898,76 € für die 500 I. E. und 5.222,82 € für die 3.000 I. E.-Handelsform.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### ***Nonacog beta pegol***

Der AVP von Nonacog beta pegol (Refixia®) inkl. 19 % Mehrwertsteuer, Großhandelszuschlag und Apothekenzuschlag beträgt für die 500 I. E.-Handelsform 958,33 €. Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1a SGB V (2,00 €) und des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1b SGB V (89,89 €) resultieren tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 866,44 €.

Das gleiche Vorgehen wird auch für die weiteren Handelsformen (1.000 I. E. und 2.000 I. E.) gewählt. Die tatsächlich entstehenden Kosten zu Lasten der GKV liegen für diese Packungen bei 1.712,09 € für die 1.000 I. E.- und 3.368,56 € für die 2.000 I. E.-Handelsform.

#### ***Albutrepenonacog alfa***

Der AVP von Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) inkl. 19 % Mehrwertsteuer, Großhandelszuschlag und Apothekenzuschlag beträgt für die 250 I. E.-Handelsform 478,81 €. Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1a SGB V (2,00 €) und des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1b SGB V (44,37 €) resultieren tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 432,44 €.

Das gleiche Vorgehen wird auch für die weiteren Handelsformen (500 I. E., 1.000 I. E., 2.000 I. E. und 3.500 I. E.) gewählt. Die tatsächlich entstehenden Kosten zu Lasten der GKV liegen für diese Packungen zwischen 855,60 € für die 500 I. E.- und 5.779,89 € für die 3.500 I. E.-Handelsform.

### 3.3.3.2 Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 3-13: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen	AM-Kosten pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®)	<b>Erwachsene Patienten</b>			<b>387.449,80 € – 541.835,93 €</b>
	<i>1× wöchentlich 4.250 I. E.</i>			388.398,20 €
	3.000 I. E.	5.222,82 €	52,1 Pk.	272.108,92 €
	1.000 I. E.	1.778,02 €	52,1 Pk.	92.634,84 €
	250 I. E.	454,02 €	52,1 Pk.	23.654,44 €
	<i>1× alle 10 Tage 8.500 I. E.</i>			541.835,93 €
	3.000 I. E.	5.222,82 €	73 Pk.	381.265,86 €
	2.000 I. E.	3.500,42 €	36,5 Pk.	127.765,33 €
	500 I. E.	898,76 €	36,5 Pk.	32.804,74 €
	<i>Falls gut eingestellt: 1× alle 14 Tage 8.500 I. E.</i>			387.449,80 €
	3.000 I. E.	5.222,82 €	52,2 Pk.	272.631,20 €
	2.000 I. E.	3.500,42 €	26,1 Pk.	91.360,96 €
	500 I. E.	898,76 €	26,1 Pk.	23.457,64 €
	<b>12 – &lt; 18 Jahre</b>			<b>284.481,12 € – 397.837,59 €</b>
	<i>1× wöchentlich 3.090 I. E.</i>			295.763,36 €
	3.000 I. E.	5.222,82 €	52,1 Pk.	272.108,92 €
	250 I. E.	454,02 €	52,1 Pk.	23.654,44 €
	<i>1× alle 10 Tage 6.180 I. E.</i>			397.37,59 €
	3.000 I. E.	5.222,82 €	73 Pk.	381.265,86 €
	250 I. E.	454,02 €	36,5 Pk.	16.571,73 €
<i>Falls gut eingestellt: 1× alle 14 Tage 6.180 I. E.</i>			284.481,12 €	
3.000 I. E.	5.222,82 €	52,2 Pk.	272.631,20 €	
250 I. E.	454,02 €	26,1 Pk.	11.849,92 €	
<b>6 – &lt; 12 Jahre</b>			<b>163.114,68 € – 182.371,88 €</b>	
<i>1× wöchentlich 1.635 I. E.</i>			163.114,68 €	
1.000 I. E.	1.778,02 €	52,1 Pk.	92.634,84 €	
500 I. E.	898,76 €	52,1 Pk.	46.825,40 €	
250 I. E.	454,02 €	52,1 Pk.	23.654,44 €	

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen	AM-Kosten pro Patient pro Jahr
	<i>1× wöchentlich 1.962 I. E.</i>			182.371,88 €
	2.000 I. E.	3.500,42 €	52,1 Pk.	182.371,88 €
	<b>&lt; 6 Jahre</b>			<b>92.634,84 €</b>
	<i>1× wöchentlich 755 I. E.</i>			92.634,84 €
	1.000 I. E.	1.778,02 €	52,1 Pk.	92.634,84 €
	<i>1× wöchentlich 906 I. E.</i>			92.634,84 €
	1.000 I. E.	1.778,02 €	52,1 Pk.	92.634,84 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Nonacog beta pegol (Refixia®)	<b>Erwachsene Patienten</b>			<b>309.843,39 €</b>
	<i>1× wöchentlich 3.400 I. E.</i>			309.843,39 €
	2.000 I. E.	3.368,56 €	52,1 Pk.	175.501,98 €
	1.000 I. E.	1.712,09 €	52,1 Pk.	89.199,89 €
	500 I. E.	866,44 €	52,1 Pk.	45.141,52 €
	<b>12 – &lt; 18 Jahre</b>			<b>220.643,50 €</b>
	<i>1× wöchentlich 2.472 I. E.</i>			220.643,50 €
	2.000 I. E.	3.368,56 €	52,1 Pk.	175.501,98 €
	500 I. E.	866,44 €	52,1 Pk.	45.141,52 €
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®)	<b>Erwachsene Patienten</b>			<b>261.424,25 € – 394.113,50 €</b>
	<i>1× wöchentlich 2.975 I. E.</i>			261.424,25 €
	2.000 I. E.	3.326,62 €	52,1 Pk.	173.316,90 €
	1.000 I. E.	1.691,12 €	52,1 Pk.	88.107,35 €
	<i>1× wöchentlich 4.250 I. E.</i>			368.239,15 €
	3.500 I. E.	5.779,89 €	52,1 Pk.	301.132,27 €
	500 I. E.	855,60 €	52,1 Pk.	44.576,76 €
	250 I. E.	432,44 €	52,1 Pk.	22.530,12 €
	<i>Falls gut eingestellt: 1× alle 14 Tage 6.375 I. E.</i>			281.818,14 €
	3.500 I. E.	5.779,89 €	26,1 Pk.	150.855,13 €
	2.000 I. E.	3.326,62 €	26,1 Pk.	86.824,78 €
	1.000 I. E.	1.691,12 €	26,1 Pk.	44.138,23 €
	<i>Falls gut eingestellt: 1× alle 10 Tage 6.375 I. E.</i>			394.113,50 €
3.500 I. E.	5.779,89 €	36,5 Pk.	210.965,99 €	
2.000 I. E.	3.326,62 €	36,5 Pk.	121.421,63 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen	AM-Kosten pro Patient pro Jahr
	1.000 I. E.	1.691,12 €	36,5 Pk.	61.725,88 €
<b>12 – &lt; 18 Jahre</b>		<b>195.847,02 € – 288.475,93 €</b>		
<i>1 × wöchentlich 2.163 I. E.</i>				<i>195.847,02 €</i>
	2.000 I. E.	3.326,62 €	52,1 Pk.	173.316,90 €
	250 I. E.	432,44 €	52,1 Pk.	22.530,12 €
<i>1 × wöchentlich 3.090 I. E.</i>				<i>283.954,37 €</i>
	2.000 I. E.	3.326,62 €	52,1 Pk.	173.316,90 €
	1.000 I. E.	1.691,12 €	52,1 Pk.	88.107,35 €
	250 I. E.	432,44 €	52,1 Pk.	22.530,12 €
<i>Falls gut eingestellt: 1 × alle 14 Tage 4.635 I. E.</i>				<i>206.280,04 €</i>
	3.500 I. E.	5.779,89 €	26,1 Pk.	150.855,13 €
	1.000 I. E.	1.691,12 €	26,1 Pk.	44.138,23 €
	250 I. E.	432,44 €	26,1 Pk.	11.286,68 €
<i>Falls gut eingestellt: 1 × alle 10 Tage 4.635 I. E.</i>				<i>288.475,93 €</i>
	3.500 I. E.	5.779,89 €	36,5 Pk.	210.965,99 €
	1.000 I. E.	1.691,12 €	36,5 Pk.	61.725,88 €
	250 I. E.	432,44 €	36,5 Pk.	15.784,06 €
<b>6 – &lt; 12 Jahre</b>		<b>110.637,47 € – 155.214,23 €</b>		
<i>1 × wöchentlich 1.145 I. E.</i>				<i>110.637,47 €</i>
	1.000 I. E.	1.691,12 €	52,1 Pk.	88.107,35 €
	250 I. E.	432,44 €	52,1 Pk.	22.530,12 €
<i>1 × wöchentlich 1.635 I. E.</i>				<i>155.214,23 €</i>
	1.000 I. E.	1.691,12 €	52,1 Pk.	88.107,35 €
	500 I. E.	855,60 €	52,1 Pk.	44.576,76 €
	250 I. E.	432,44 €	52,1 Pk.	22.530,12 €
<b>&lt; 6 Jahre</b>		<b>67.106,88 € – 88.107,35 €</b>		
<i>1 × wöchentlich 528,5 I. E.</i>				<i>67.106,88 €</i>
	500 I. E.	855,60 €	52,1 Pk.	44.576,76 €
	250 I. E.	432,44 €	52,1 Pk.	22.530,12 €
<i>1 × wöchentlich 755 I. E.</i>				<i>88.107,35 €</i>
	1.000 I. E.	1.691,12 €	52,1 Pk.	88.107,35 €
I. E.: Internationale Einheit; KG: Körpergewicht; Pk.: Packungen				

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®)	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B			
	Erwachsene 12 – < 18 Jahre 6 – < 12 Jahre < 6 Jahre	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	Entfällt	Entfällt
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Nonacog beta pegol (Refixia®)	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B			
	Erwachsene 12 – < 18 Jahre	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	Entfällt	Entfällt
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®)	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B			
	Erwachsene 12 – < 18 Jahre 6 – < 12 Jahre < 6 Jahre	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	Entfällt	Entfällt
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Nachstehend werden die zusätzlichen GKV-Leistungen, die bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig werden, näher ausgeführt. Entsprechend § 4 Abs. 8 AM-NutzenV bezieht sich die Aufstellung auf zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation, bei denen regelhafte Unterschiede zwischen dem zu bewertendem Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen.

Darüber hinaus sind gemäß den Vorgaben des G-BA lediglich mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten zu berücksichtigen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für die Applikation (beispielsweise Infusionsbestecke), Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolges oder des Krankheitsverlaufs sowie für Routineuntersuchungen und ärztliche Honorarleistungen.

Unter der Berücksichtigung der vorab genannten Voraussetzungen ergeben sich folgende zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.

### **Bestimmung des Faktor-IX-Plasmaspiegels**

Die Häufigkeit der Bestimmung der FIX-Plasmaspiegel ist abhängig vom jeweiligen Behandlungsregime und kann patientenindividuell unterschiedlich sein. Die quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems (hier FIX) kann mit der Gebührenordnungsposition (GOP) 32218 in Höhe von 24,10 € abgerechnet werden [8].

Die Fachinformation schreibt zur Festlegung bzw. zur Überwachung der Behandlung geeignete Bestimmungen des Faktor-IX-Spiegels vor. Vor diesem Hintergrund müssen die jeweiligen Dosierungen der Patienten unter Umständen angepasst werden [6]. Dieses individuelle Monitoring ist für die Substitutionstherapie bei Patienten mit schwerer Hämophilie B grundsätzlich vorgeschrieben und findet sich auch in den Fachinformationen der Präparate der zweckmäßigen Vergleichstherapie und anderer im Indikationsgebiet zugelassener Präparate [4, 5].

### **Hemmkörperuntersuchungen**

Die Bildung neutralisierender Antikörper (Hemmkörper bzw. Inhibitoren) gegen FIX ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie B. Hemmkörperuntersuchungen können mit den GOP 32227 in Höhe von 20,70 € abgerechnet werden [8]. Diese regelmäßige Überwachung auf die Bildung von Hemmkörpern ist in allen Fachinformationen von Präparaten, die in diesem Anwendungsgebiet zugelassen sind, vorgeschrieben [4-6].

### **Maßnahmen zur Applikation**

Da die Präparate zur Behandlung der Hämophilie B dem jeweiligen Patienten als intravenöse Injektion verabreicht werden, können Maßnahmen zur Pflege und zum Wechsel eines zentralen Venenkatheters zur Applikation nötig sein. Gegebenenfalls kann eine Schulung der Patienten zur Anwendung und Pflege dieses Venenkatheters erforderlich sein.

Da es sich bei den oben beschriebenen Leistungen um Routinemaßnahmen im Indikationsgebiet der Hämophilie B handelt, bestehen keine regelhaften Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die beschriebenen Leistungen fallen im Rahmen der Substitutionstherapie mit FIX-Präparaten regelhaft an und stehen in keinem unmittelbaren Zusammenhang mit der Anwendung von Eftrenonacog alfa oder der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diese Leistungen sind also primär der Indikation und nicht dem einzelnen Arzneimittel zuzuschreiben. Dieses Vorgehen entspricht der Spruchpraxis des G-BA bei dem bereits abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren zu Nonacog alfa pegol [1].

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so*

zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in €</b>
Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	Entfällt
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es konnten keine zusätzlichen GKV-Leistungen identifiziert werden, die als regelhafte Unterschiede entsprechend der Vorgaben des G-BA zu werten sind.

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.



Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in €
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®)	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B		
	Erwachsene 12 – < 18 Jahre 6 – < 12 Jahre < 6 Jahre	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	Entfällt
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Nonacog beta pegol (Refixia®)	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B		
	Erwachsene 12 – < 18 Jahre	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	Entfällt
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®)	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B		
	Erwachsene 12 – < 18 Jahre 6 – < 12 Jahre < 6 Jahre	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	Entfällt
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in €
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®)	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B				
	Erwachsene	387.449,80 € – 541.835,93 €	-	-	387.449,80 € – 541.835,93 €
	12 – < 18 Jahre	284.481,12 € – 397.837,59 €	-	-	284.481,12 € – 397.837,59 €
	6 – < 12 Jahre	163.114,68 € – 182.371,88 €	-	-	163.114,68 € – 182.371,88 €
	< 6 Jahre	92.634,84 €	-	-	92.634,84 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Nonacog beta pegol (Refixia®)	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B				
	Erwachsene	309.843,39 €	-	-	309.843,39 €
	12 – < 18 Jahre	220.643,50 €	-	-	220.643,50 €
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®)	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B				
	Erwachsene	261.424,25 € – 394.113,50 €	-	-	261.424,25 € – 394.113,50 €
	12 – < 18 Jahre	195.847,02 € – 288.475,93 €	-	-	195.847,02 € – 288.475,93 €
	6 – < 12 Jahre	110.637,47 € – 155.214,23 €	-	-	110.637,47 € – 155.214,23 €
	< 6 Jahre	67.106,88 € – 88.107,35 €	-	-	67.106,88 € – 88.107,35 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene

*Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Eftrenonacog alfa ist ein Orphan-Drug mit einer entsprechend kleinen Zielpopulation. Seit Zulassung im Jahr 2016 hat sich Eftrenonacog alfa als hochwirksame und sichere Therapieoption für Patienten mit Hämophilie B im klinischen Alltag in Deutschland etabliert. Durch die Behandlung mit Eftrenonacog alfa kann die benötigte Anzahl prophylaktischer Injektionen verringert und das Dosierungsintervall bei gleichbleibend hoher Wirksamkeit merklich verlängert werden. 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. Eftrenonacog alfa leistet damit einen wichtigen Beitrag um den in Abschnitt 3.2.2 beschriebenen therapeutischen Bedarf von Patienten mit Hämophilie zu decken und wird heutzutage als eine Standardtherapie in Deutschland eingesetzt. 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.

Im Rahmen der klinischen Studien (siehe Modul 4A) wurde die Therapie nur von einzelnen Patienten auf Grund von UE abgebrochen, dies entsprach 0 bis 3,6 % der Studienpopulation. Zudem liegen neben der Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff bzw. sonstige Bestandteile und der Berücksichtigung der bei einzelnen Patienten aufgetretenen Inhibitoren gegenüber FIX keine Gegenanzeigen für Eftrenonacog alfa vor [6]. Das Sicherheitsprofil und die Unbedenklichkeit von Eftrenonacog alfa werden im Rahmen der regelmäßig aktualisierten Berichte an die EMA bestätigt.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die 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.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Informationen über die im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel inklusive Verbrauch und Anwendungshäufigkeit wurden den jeweiligen Fachinformationen der Arzneimittel, bezogen z. B. über die Webseite [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), entnommen. Zudem werden weitere Quellen wie z. B. Mikrozensus und frühere Verfahren der frühen Nutzenbewertung referenziert, die per orientierender Suche identifiziert wurden. Informationen zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf den Fachinformationen der Arzneimittel sowie früheren Beschlüssen des G-BA im Anwendungsgebiet Hämophilie B. Angaben zu Versorgungsanteilen entstammen dem „Ort der Verordnungs“-Daten der INSIGHT Health GmbH & Co. KG für FIX-Präparate im Zeitraum 2022 bis 2023.

Die Informationen zu Packungsgrößen und Kosten der Arzneimittel entstammen der Lauer-Taxe zum 01.06.2023.

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): 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 - Nonacog beta pegol; Verfahrensnummer D-322. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4940/2018-04-19\\_AM-RL-XII\\_Nonacog-beta-pegol\\_D-322\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4940/2018-04-19_AM-RL-XII_Nonacog-beta-pegol_D-322_TrG.pdf).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Albutrepenonacog alfa; Verfahrensnummer D-227. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4075/2016-12-01\\_AM-RL-XII\\_Albutrepenonacog\\_D-227\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4075/2016-12-01_AM-RL-XII_Albutrepenonacog_D-227_TrG.pdf).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (2022): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

- Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Albutrepenonacog alfa (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Hämophilie B, kongenitaler Faktor-IX-Mangel); Verfahrensnummer D-734. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8418/2022-04-07\\_AM-RL-XII\\_Albutrepenonacog\\_alfa\\_D-734\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8418/2022-04-07_AM-RL-XII_Albutrepenonacog_alfa_D-734_TrG.pdf).
4. CSL Behring GmbH (2016): IDELVION 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./2000 I.E./3500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Februar 2023 [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  5. Novo Nordisk A/S (2017): Refixia®; Fachinformation. Stand: Dezember 2022 [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  6. Swedish Orphan Biovitrum AB (2016): ALPROLIX; Fachinformation. Stand: Februar 2021 [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  7. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (gbe-bund) (2017): Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <http://www.gbe-bund.de/>.
  8. Kassenärztliche Bundesvereinigung (2023): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2/2023, erstellt am 13.04.2023. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_2.\\_Quartal\\_2023.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2023.pdf).

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Eftrenonacog alfa entnommen [1].

#### **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.

Wenn zur Bestimmung der Faktor-IX-Aktivität in den Blutproben der Patienten ein Einstufen-Gerinnungstest auf Basis der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) in vitro verwendet wird, können die Ergebnisse für die Faktor-IX-Aktivität im Plasma sowohl von der Art des verwendeten aPTT-Reagenzes als auch vom verwendeten Referenzstandard erheblich beeinflusst werden. Dies ist insbesondere dann von Bedeutung, wenn das Labor und/oder die im Test verwendeten Reagenzien gewechselt werden. Messungen mit einem Einstufen-Gerinnungstest auf Basis eines Kaolin-haltigen aPTT-Reagenzes liefern wahrscheinlich zu niedrige Aktivitätswerte.

#### **Ältere Patienten**

Für Patienten  $\geq 65$  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.

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

Die Zielpopulation von Eftrenonacog alfa und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind identisch. Es gelten keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

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



Gemäß dem EPAR von Eftrenonacog alfa ergeben sich für eine qualitätsgesicherte Anwendung spezielle Anforderungen an Abgabe und Gebrauch des Arzneimittels:

Es handelt sich um ein Arzneimittel mit eingeschränkter medizinischer Verordnungsfähigkeit, da die Behandlung unter der Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung der Hämophilie durchgeführt werden soll [2, 3].

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

Die Zielpopulation von Eftrenonacog alfa und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind identisch. Es gelten keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Nicht zutreffend, da der EPAR von Eftrenonacog alfa keinen Anhang IV (bzw. Annex gemäß Artikel 127a) enthält [2].

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

Die Zielpopulation von Eftrenonacog alfa und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind identisch. Es gelten keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

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

Im aktuell gültigen Risk-Management-Plan sind folgende Aktivitäten zur Risikominimierung enthalten (siehe Tabelle 3-18) [4].

Tabelle 3-18: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsaspekt	Aktivitäten zur Risikominimierung	Maßnahmen im Rahmen der Arzneimittelüberwachung
Hemmkörperbildung gegen Faktor-IX	<p><u>Routinekommunikation:</u> Hinweise in Abschnitt 4.8 der Fachinformation sowie Abschnitt 4 der Packungsbeilage</p> <p><u>Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung:</u> Empfehlungen zur Überwachung von Hemmkörperbildung durch entsprechende klinische Überwachung und Labortests (Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Hinweise zur Früherkennung von Zeichen und Symptomen der Hemmkörperbildung (Abschnitt 2 der Packungsbeilage).</p>	Beteiligung und Meldung von Daten an die Register des European Haemophilia Safety Surveillance System und European Pediatric Network
Schwere Hypersensitivität	<p><u>Routinekommunikation:</u> Hinweise in Abschnitt 4.8 der Fachinformation sowie Abschnitt 4 der Packungsbeilage</p> <p><u>Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung, mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen:</u> Hypersensitivität gegenüber dem Wirkstoff bzw. einen der sonstigen Bestandteile stellt eine Kontraindikation dar (Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Hinweis zur sofortigen Unterbrechung der Behandlung und Aufsuchen eines Arztes bei Auftreten von Hypersensitivität (Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Anweisung das Produkt bei Vorhandensein einer Allergie gegenüber dem Wirkstoff oder sonstigen Bestandteilen nicht zu verwenden (Abschnitt 2 Packungsbeilage). Hinweise zur Früherkennung von Zeichen und Symptomen einer allergischen bzw. anaphylaktischen Reaktion (Abschnitt 2 der Packungsbeilage).</p>	Beteiligung und Meldung von Daten an das Register des European Haemophilia Safety Surveillance System.

Sicherheitsaspekt	Aktivitäten zur Risikominimierung	Maßnahmen im Rahmen der Arzneimittelüberwachung
Schwerwiegende vaskuläre thromboembolische Ereignisse	<u>Routinekommunikation:</u> Hinweise in Abschnitt 4.8 der Fachinformation sowie Abschnitt 4 der Packungsbeilage <u>Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung, mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen:</u> Hinweise zum Risiko von thrombotischen Nebenwirkungen (Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Hinweise zum Risiko von kardiovaskulären Nebenwirkungen bei Patienten mit vorhandenen Risikofaktoren (Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Hinweise zum Risiko von Katheter-bezogenen Nebenwirkungen, einschließlich Thrombose an der Position des Katheters (Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Hinweise zum Risiko von Blutgerinnseln und Katheter-bezogenen Nebenwirkungen, einschließlich Thrombose an der Position des Katheters (Abschnitt 2 der Packungsbeilage).	Beteiligung und Meldung von Daten an das Register des European Haemophilia Safety Surveillance System.
Quelle: [4]		

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

Die Zielpopulation von Eftrenonacog alfa und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind identisch. Es gelten keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

Es bestehen keine weiteren Anforderungen, die sich hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung von Eftrenonacog alfa ergeben.

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

Die Zielpopulation von Eftrenonacog alfa und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind identisch. Es gelten keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die geforderten Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung von Eftrenonacog alfa wurden der Fachinformation, dem EPAR sowie dem aktuell gültigen Risk-Management-Plan entnommen.

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Swedish Orphan Biovitrum AB (2016): ALPROLIX; Fachinformation. Stand: Februar 2021 [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicinal Agency (2016): European public assessment report (EPAR) Alprolix; Procedure No. EMEA/H/C/004142/0000. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004142/WC500207016.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004142/WC500207016.pdf).
3. Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) (2016): Summary of Product Characteristics - Alprolix; EMEA/H/C/004142 - R/0032. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alprolix-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alprolix-epar-product-information_en.pdf).
4. European Medicinal Agency (2019): Summary of risk management plan for Alprolix (eftrenonacog alfa) - Updated 11/2020. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/alprolix-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/alprolix-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf).

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht. *Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems, Faktor-IX GOP: 32218	„Zur Festlegung der benötigten Dosis und Infusionshäufigkeit werden im Verlauf der Behandlung geeignete Bestimmungen der Faktor-IX-Spiegel empfohlen.“ [1] Seite 1, Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung	Ja
2	Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems, Faktor-IX GOP: 32218	„Vor allem bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue gerinnungsanalytische Überwachung (Faktor-IX-Aktivität im Plasma) der Substitutionstherapie unerlässlich.“ [1] Seite 1, Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung	Ja
3	Faktor-IX-Hemmkörperbestimmung (Bethesda-Assay) GOP: 32227	„Nach wiederholter Behandlung mit humanen Blutgerinnungsfaktor IX-Produkten sollten die Patienten auf die Bildung neutralisierender Antikörper (Inhibitoren) hin überwacht werden, die unter	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		Verwendung geeigneter biologischer Testverfahren in Bethesda-Einheiten (B.E.) quantifiziert werden sollten.“ [1] Seite 2, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung	
4	Implantation oder Wechsel von venösen Katheterversystemen OPS: 5-399.5	„Wenn ein zentraler Venenkatheter [...] erforderlich ist ...“ [1] Seite 2, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung	Nicht zwingend erforderlich, nur bei einigen Patienten angezeigt.
B.E.: Bethesda-Einheit; GOP: Gebührenordnungsposition; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation gibt den Stand vom Februar 2021 an [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen sind bereits vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Die verwendete EBM-Version entspricht dem Stand Q2/2023 [2].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. Swedish Orphan Biovitrum AB (2016): ALPROLIX; Fachinformation. Stand: Februar 2021 [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (2023): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2/2023, erstellt am 13.04.2023. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_2.\\_Quartal\\_2023.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2023.pdf).