

Eftrenonacog alfa (Hämophilie B)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-77

Version: 1.0

Stand: 18.10.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1662

DOI: 10.60584/A23-77

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.08.2023

Interne Projektnummer

A23-77

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-77>

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Eftrenonacog alfa (Hämophilie B); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-77>.

Schlagwörter

Eftrenonacog alfa, Hämophilie B, Nutzenbewertung

Keywords

Eftrenonacog alfa, Hemophilia B, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung wurden keine Betroffenen eingebunden

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christina Frings
- Moritz Felsch
- Tatjana Hermanns
- Katrin Nink
- Min Ripoll
- Veronika Schneck
- Ulrike Seay
- Kathrin Wohlföhner

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	
Hintergrund.....	1
1.1	
Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2	
Verlauf des Projekts	1
1.3	
Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4	
Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). Eftrenonacog alfa kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Eftrenonacog alfa gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.08.2023 übermittelt.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pU hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen € überstieg.

Für die vorliegende Bewertung war grundsätzlich die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Zudem war grundsätzlich die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. In der vorliegenden besonderen Bewertungssituation – der pU legt selbst keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor – wurde auf die Einbindung externer Sachverständiger und Betroffener bzw. Patientenorganisationen verzichtet.

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

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.7
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.8
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.9
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.10
I 6 Literatur	I.11
I Anhang A Suchstrategien.....	I.12
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.13

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Eftrenonacog alfa	I.5
Tabelle 3: Eftrenonacog alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.6
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Eftrenonacog alfa	I.7
Tabelle 5: Eftrenonacog alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.10

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Eftrenonacog alfa gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.08.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa im Vergleich mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Eftrenonacog alfa

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel)	rekombinante^b oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b. Der pU grenzt die rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate auf solche mit verlängerter Halbwertszeit ein. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nur zum Teil. Er beschränkt die rekombinanten FIX-Präparate auf solche mit verlängerter Halbwertszeit und benennt die beiden Wirkstoffe Nonacog beta pegol und Albutrepenonacog alfa als zweckmäßige Vergleichstherapie. Diese beiden Wirkstoffe sind von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst. Die beschriebene Abweichung des pU bleibt für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Für die Ableitung des Zusatznutzens werden im vorliegenden Anwendungsgebiet randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dabei werden für die prophylaktische Behandlung RCTs mit einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen herangezogen, für die Bewertung der Bedarfsbehandlung ist eine Studiendauer von mindestens 50 Expositionstagen zu gewährleisten.

Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Eftrenonacog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Eftrenonacog alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel)	rekombinante^b oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b. Der pU grenzt die rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate auf solche mit verlängerter Halbwertszeit ein.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

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

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa im Vergleich mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B.

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

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Eftrenonacog alfa

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel)	rekombinante^b oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b. Der pU grenzt die rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate auf solche mit verlängerter Halbwertszeit ein. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nur zum Teil. Er beschränkt die rekombinanten FIX-Präparate auf solche mit verlängerter Halbwertszeit und benennt die beiden Wirkstoffe Nonacog beta pegol und Albutrepenonacog alfa als zweckmäßige Vergleichstherapie. Diese beiden Wirkstoffe sind von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst. Die beschriebene Abweichung des pU bleibt für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Für die Ableitung des Zusatznutzens werden im vorliegenden Anwendungsgebiet randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dabei werden für die prophylaktische Behandlung RCTs mit einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen herangezogen, für die Bewertung der Bedarfsbehandlung ist eine Studiendauer von mindestens 50 Expositionstagen zu gewährleisten. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der unabhängig von der Behandlungssituation eine Mindeststudiendauer von mindestens 24 Wochen berücksichtigt.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Eftrenonacog alfa (Stand zum 15.05.2023)
- bibliografische Recherchen zu Eftrenonacog alfa (letzte Suche am 05.05.2023)
- Suchen in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Eftrenonacog alfa (letzte Suche am 04.05.2023)
- Suchen auf der Internetseite des G-BA zu Eftrenonacog alfa (letzte Suche am 05.05.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Eftrenonacog alfa (letzte Suche am 15.08.2023),
Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine relevante Studie zum direkten Vergleich von Eftrenonacog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Der pU legt in Modul 4 A supportiv 4 nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien zu Eftrenonacog alfa vor: B-LONG [2,3], Kids B-LONG [4], PUPs B-LONG [5] und B-YOND [6]. In alle 4 Studien wurden jeweils männliche Patienten mit schwerer Hämophilie B (definiert durch ≤ 2 I. E./dl endogene Faktor-IX-Aktivität) eingeschlossen.

Der pU stellt die Ergebnisse dieser Studien lediglich ergänzend dar, ohne sie zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung eines Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B liegen keine geeigneten Daten vor. Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Eftrenonacog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Tabelle 5: Eftrenonacog alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel)	rekombinante^b oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b. Der pU grenzt die rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate auf solche mit verlängerter Halbwertszeit ein. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der Einschätzung des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

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

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *N Engl J Med* 2013; 369(24): 2313-2323. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1305074>.
3. Powell JS, Apte S, Chambost H et al. Long-acting recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) for perioperative management of subjects with haemophilia B in the phase 3 B-LONG study. *Br J Haematol* 2015; 168(1): 124-134. <https://dx.doi.org/10.1111/bjh.13112>.
4. Fischer K, Kulkarni R, Nolan B et al. Recombinant factor IX Fc fusion protein in children with haemophilia B (Kids B-LONG): results from a multicentre, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol* 2017; 4(2): e75-e82. [https://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(16\)30193-4](https://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(16)30193-4).
5. Nolan B, Klukowska A, Shapiro A et al. Final results of the PUPs B-LONG study: evaluating safety and efficacy of rFIXFc in previously untreated patients with hemophilia B. *Blood Adv* 2021; 5(13): 2732-2739. <https://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2020004085>.
6. Pasi KJ, Fischer K, Ragni M et al. Long-term safety and sustained efficacy for up to 5 years of treatment with recombinant factor IX Fc fusion protein in subjects with haemophilia B: Results from the B-YOND extension study. *Haemophilia* 2020; 26(6): e262-e271. <https://dx.doi.org/10.1111/hae.14036>.

I Anhang A Suchstrategien

1. *ClinicalTrials.gov*

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

- URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
eftrenonacog OR Alprolix OR rFIXFc OR factor IX Fc

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
eftrenonacog OR Alprolix OR rFIXFc OR (factor IX Fc)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

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

Suchstrategie
eftrenonacog OR Alprolix OR rFIXFc OR factor IX Fc

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

Überwachung der Behandlung

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

Ältere Patienten

Für Patienten ≥ 65 Jahren liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

Kinder und Jugendliche

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Überempfindlichkeit

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen auf Eftrenonacog alfa wurden berichtet. Falls Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, sollten Patienten angewiesen werden, die Anwendung des Arzneimittels sofort zu unterbrechen und ihren Arzt aufzusuchen. Die

Patienten sollten über frühe Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Nesselsucht, generalisierte Urtikaria, Engegefühl im Brustbereich, Giemen, Hypotonie und Anaphylaxie aufgeklärt werden.

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

Inhibitoren

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

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

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

Thromboembolie

Wegen des möglichen Risikos thromboembolischer Komplikationen sollte bei der Anwendung von Faktor-IX-Produkten bei Patienten mit Lebererkrankungen, postoperativen Patienten, Neugeborenen oder Patienten mit Risiko für thrombotische Ereignisse oder einer Verbrauchs-koagulopathie (disseminierten intravaskulären Gerinnung, DIC) eine klinische Überwachung mit geeigneten biologischen Testverfahren erfolgen, um Frühzeichen einer thrombotischen Komplikation oder einer Verbrauchs-koagulopathie 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.

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.6
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.6
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.6
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	II.7
II 2.1 Behandlungsdauer	II.7
II 2.2 Verbrauch.....	II.7
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.8
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.8
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.8
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.9
II 2.7 Versorgungsanteile	II.11
II 3 Literatur.....	II.12

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient bezogen auf 1 Jahr	II.9

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DHR	Deutsches Hämophileregister
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
pU	pharmazeutischer Unternehmer

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Hämophilie B stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Eftrenonacog alfa wird gemäß der Fachinformation [1] zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) aller Altersgruppen verabreicht.

Der pU geht bei der Herleitung der Zielpopulation davon aus, dass Hämophilie B nahezu ausschließlich männliche Personen betrifft.

In der vorliegenden Bewertung wird auf Basis von Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation um Faktor-IX-substitutionspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt, dass ein therapeutischer Bedarf hinsichtlich einer reduzierten Injektionsfrequenz und eines verlängerten Dosierungsintervalls zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B besteht. Dadurch würde u. a. die Behandlungsbelastung gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU stützt sich bei der Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) auf den Beschluss des G-BA zu Albutrepenonacog alfa im gleichen Anwendungsgebiet [2] aus dem Jahr 2022. Darin ist eine Anzahl von ca. 560 bis 720 Patientinnen und Patienten angegeben. Dieser Angabe lagen die im Dossier zu Albutrepenonacog alfa berechneten Patientenzahlen zugrunde [3].

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Im damaligen Verfahren wurde die vom pU herangezogene Obergrenze als in der Größenordnung plausibel und die Untergrenze als unterschätzt bewertet. Der Grund für diese Bewertung der Untergrenze waren inzwischen höhere berichtete Patientenzahlen [4]. Inzwischen könnte die Patientenzahl auch oberhalb der Obergrenze liegen, da dem aktuellsten verfügbaren Jahresbericht des Deutschen Hämophileregisters (DHR) [5] für das

Jahr 2019 eine Anzahl von 922 und für das Jahr 2020 eine Anzahl von 860 Personen mit Hämophilie B zu entnehmen ist. Allerdings ist für diese Patientenzahlen nicht explizit angegeben, in wie vielen Fällen eine Faktor-IX-Substitutionspflicht vorliegt. Darüber hinaus ist zusätzlich ein GKV-Anteil zu veranschlagen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht von keiner Veränderung der Prävalenz- und Inzidenzrate bis in das Jahr 2028 aus.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Eftrenonacog alfa	Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ^b	560–720	Der pU legt die Patientenzahlen aus dem Beschluss von Albutrepenonacog alfa aus dem Jahr 2022 [2] zugrunde. In der zugehörigen Dossierbewertung [4] wurde die Obergrenze als in der Größenordnung plausibel und die Untergrenze als unterschätzt bewertet.

a. Angabe des pU
b. Es wird auf Basis von Angaben des G-BA vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation um Faktor-IX-substitutionspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

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

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

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

Der pU grenzt die rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate auf solche mit verlängerter Halbwertszeit ein und stellt neben den Kosten für Eftrenonacog alfa nur die Kosten für Albutrepenonacog alfa und Nonacog beta pegol als zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Der pU macht keine Angaben zu den Kosten von weiteren Faktor-IX-Präparaten. Außerdem beschränkt der pU seine Angaben zu Nonacog beta pegol auf Patienten ab 12 Jahren, da zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung (01.08.2023) keine Zulassung für diejenigen unter 12 Jahren vorlag.

Gemäß den Fachinformationen richten sich Dosierung und Dauer der Substitutionstherapie nach dem Schweregrad des Faktor-IX-Mangels, nach Ort und Ausmaß der Blutung und nach dem klinischen Zustand der Patientin bzw. des Patienten [1,6,7].

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

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Eftrenonacog alfa, Albutrepenonacog alfa und Nonacog beta pegol entsprechen den Fachinformationen [1,6,7]. Gemäß der Fachinformation von Eftrenonacog alfa [1] können einige Patientinnen und Patienten, die mit einem Behandlungsregime mit 10-tägigem Intervall gut eingestellt sind, möglicherweise in einem Intervall von 14 oder mehr Tagen behandelt werden.

Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,6,7].

Der Verbrauch von Eftrenonacog alfa, Albutrepenonacog alfa und Nonacog beta pegol richtet sich nach dem Körpergewicht. Angaben hierzu gewinnt der pU aus den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes für die männliche Bevölkerung aus dem Jahr 2017 [8]. Er veranschlagt ein durchschnittliches Körpergewicht pro Altersgruppe (< 6 Jahre: 15,1 kg, 6 bis < 12 Jahre: 32,7 kg, 12 bis < 18 Jahre: 61,8 kg, Erwachsene: 85 kg). Mittlerweile sind für

Erwachsene die Angaben des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2021 verfügbar [9]. Denen zufolge liegt das durchschnittliche Körpergewicht für die männlichen Erwachsenen bei 85,8 kg. Legt man das höhere Körpergewicht der Erwachsenen zugrunde, führt es zu einem höheren Verbrauch.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Eftrenonacog alfa, Albutrepenonacog alfa und Nonacog beta pegol geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2023 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, da im Rahmen der Substitutionstherapie für die Inanspruchnahme dieser Leistungen kein regelhafter Unterschied zwischen Eftrenonacog alfa und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten.

Der pU ermittelt für Eftrenonacog alfa Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von

- 92 634,84 € (Alter < 6 Jahre),
- 163 114,68 € bis 182 371,88 € (Alter 6 bis < 12 Jahre),
- 284 481,12 € bis 397 837,59 € (Alter 12 bis < 18 Jahre) sowie
- 387 449,80 € bis 541 835,93 € (Erwachsene).

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Die Angaben des pU sind plausibel. Wird für Eftrenonacog alfa ein längeres Behandlungsintervall als 14 Tage veranschlagt (s. Abschnitt II 2.1), entstehen entsprechend niedrigere Kosten.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
zu bewertende Therapie						
Eftrenonacog alfa	Patientinnen ^b und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ^c , davon:					Die Angaben des pU sind plausibel.
	Alter < 6 Jahre	92 634,84	0	0	92 634,84	
	Alter 6 bis < 12 Jahre	163 114,68–182 371,88			163 114,68–182 371,88	
	Alter 12 bis < 18 Jahre	284 481,12–397 837,59			284 481,12–397 837,59	
	Erwachsene	387 449,80–541 835,93			387 449,80–541 835,93	
zweckmäßige Vergleichstherapie^d						
Albutrepenonacog alfa	Patientinnen ^b und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ^c , davon:					Die Angaben des pU sind plausibel.
	Alter < 6 Jahre	67 106,88–88 107,35	0	0	67 106,88–88 107,35	
	Alter 6 bis < 12 Jahre	110 637,47–155 214,23			110 637,47–155 214,23	
	Alter 12 bis < 18 Jahre	195 847,02–288 475,93			195 847,02–288 475,93	
	Erwachsene	261 424,25–394 113,50			261 424,25–394 113,50	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar	
Nonacog beta pegol	Patientinnen ^b und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ^c , davon:						
	Alter < 12 Jahre	keine Angaben					-
	Alter 12 bis < 18 Jahre	220 643,50	0	0	220 643,50	Die Angaben des pU sind plausibel.	
	Erwachsene	309 843,39			309 843,39		
<p>a. Angaben des pU. Sie beziehen sich auf die Prophylaxe. Die Kosten der Bedarfstherapie sind patientenindividuell unterschiedlich.</p> <p>b. Der pU veranschlagt bei der Herleitung der Kosten das Gewicht männlicher Personen, da Hämophilie B nahezu ausschließlich männliche Personen betrifft.</p> <p>c. Es wird auf Basis von Angaben des G-BA vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation um Faktor-IX-substitutionspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt.</p> <p>d. Die vom G-BA benannte zweckmäßige Vergleichstherapie sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate. Hierfür liefert der pU Kostenangaben ausschließlich zu den Wirkstoffen Albutrepenonacog alfa und Nonacog beta pegol.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>							

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU beschreibt u. a., dass sich Eftrenonacog alfa seit der Zulassung im Jahr 2016 im klinischen Alltag als Standardtherapie in Deutschland etabliert hat und einen beträchtlichen Versorgungsanteil sowohl innerhalb der Klasse der rekombinanten Faktor-IX-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit als auch im Kontext der insgesamt abgegebenen Menge an Faktor-IX-Präparaten einnimmt. Der pU liefert jedoch keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen in Deutschland.

II 3 Literatur

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

1. Swedish Orphan Biovitrum AB. ALPROLIX. 2016.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 2022 [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.
3. CSL Behring. Rekombinantes Fusionsprotein aus Blutgerinnungsfaktor IX und Albumin – rIX-FP (IDELVION); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3A [online]. 2021 [Zugriff: 10.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5182/2021_10_15_Modul3_rIX_FP.pdf.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1270, Albutrepenonacog alfa (Hämophilie B) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 04.05.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5184/2021-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Albutrepenonacog_alfa-D-734.pdf.
5. Paul Ehrlich Institut. Deutsches Hämophilierregister; Jahresbericht 2020 [online]. 2022 [Zugriff: 23.05.2023]. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophilierregister/dhr-jahresbericht-2020.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
6. CSL Behring. IDELVION 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./2000 I.E./3500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. 2016.
7. Novo Nordisk AS. Refixia. 2017.
8. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg) [online]. 2017 [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <http://www.gbe-bund.de/>.
9. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 08.05.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.