

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

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

*Nonacog beta pegol (Refixia<sup>®</sup>)*

Novo Nordisk Pharma GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 25.08.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	14
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	17
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	19

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	17
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	18

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
EHL	Verlängerte Halbwertszeit ( <i>Extended half-life</i> )
FIX	Blutgerinnungsfaktor-IX
PEG	Polyethylenglycol
VerfO	Verfahrensordnung

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

---

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Novo Nordisk Pharma GmbH
<b>Anschrift:</b>	Isaac-Fulda-Allee 24 D-55124 Mainz

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Novo Nordisk A/S
<b>Anschrift:</b>	Novo Allé 2880 Bagsværd Denmark

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Nonacog beta pegol
<b>Handelsname:</b>	Refixia®
<b>ATC-Code:</b>	B02BD36
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	41405
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	500 I.E.: 13451425 1000 I.E.: 13451454 2000 I.E.: 13451460 3000 I.E.: n.v. <sup>a</sup>
<b>ICD-10-GM-Code</b>	D67 (Hereditärer Faktor-IX-Mangel)
<b>Alpha-ID</b>	I1910 (Christmas disease) I75183 (Christmas-Krankheit) I27820 (Faktor-IX-Mangel) I85128 (Faktor-IX-Mangel mit Funktionsstörung) I27821 (Hämophilie B) I118662 (Hämophilie B mit Faktor-IX-Alloantikörper) I1909 (Hereditärer Faktor-IX-Mangel)
a: Diese Packungsgröße von Nonacog beta pegol wurde im Dezember 2022 unter der EU-Zulassungsnummer: EU/1/17/1193/004 zugelassen, befindet sich jedoch aktuell in Deutschland nicht im Vertrieb.	



### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor IX-Mangel) <sup>b</sup>	04.08.2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Erweiterung des Anwendungsgebietes auf Patienten < 12 Jahren mit Hämophilie B. Die Zulassung zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B wurde bereits am 02.06.2017 erteilt.		

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B (angeborener Faktor IX-Mangel)	02.06.2017

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten < 12 Jahren mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel)	Rekombinante FIX-Präparate
FIX: (Blutgerinnungs-)Faktor IX a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.		

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

Nach dem allgemeinen Stand der medizinischen Evidenz gelten sowohl rekombinante als auch plasmatische Blutgerinnungsfaktor-IX(FIX)-Präparate grundsätzlich als wirksame Therapieoption bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie B.

Für die hier maßgebliche Population der Patienten im Alter von < 12 Jahren erfüllen jedoch die verfügbaren plasmatischen FIX-Präparate nicht die Anforderungen von § 6 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) bzw. den Bestimmungen des 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA). So ist keines der vier in Deutschland auf dem Markt befindlichen plasmatischen FIX-Präparate für die relevante Zielpopulation insgesamt zugelassen bzw. entspricht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet.

In der maßgeblichen Therapiesituation – der Ersteinstellung von zuvor unbehandelten Patienten im Alter von < 6 Jahren – stehen entsprechend den Fachinformationen ausschließlich rekombinante FIX-Präparate zur Verfügung.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B sind daher rekombinante FIX-Präparate.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Der medizinische Nutzen (positives Nutzen-Risiko-Verhältnis) von Nonacog beta pegol ist mit der Zulassung durch die European Medicines Agency (EMA) bereits nachgewiesen. Für Nonacog beta pegol liegen keine vergleichenden Studien im Anwendungsgebiet vor, die zur Bewertung des Zusatznutzens im Vergleich zur ZVT herangezogen werden könnten. Der Nachweis des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol basiert folglich nicht auf Studien, die es erlauben würden, eine endpunktbezogene Darstellung vorzunehmen.

Aus Gründen der Transparenz werden die für die Zulassung von Nonacog beta pegol zur Behandlung und zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B in der Altersgruppe der Kinder < 12 Jahren pivotalen Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 im Anhang von Modul 4 dargestellt.

Der Zusatznutzen von Nonacog beta pegol resultiert aus den Produkteigenschaften des Wirkstoffes Nonacog beta pegol. Als ein EHL-FIX-Präparat deckt Nonacog beta pegol einen therapeutischen Bedarf in der Patientenpopulation der < 12-Jährigen mit Hämophilie B:

- In den klinischen Studien mit langer Beobachtungsdauer wurde gezeigt, dass Nonacog beta pegol gut verträglich ist und ein gutes Sicherheitsprofil aufweist.
- Die besonders hohen Talspiegel, die durch die verlängerte Halbwertszeit von Nonacog beta pegol erzielt werden können, ermöglichen Patienten eine Steigerung der physischen Aktivität in Schule und Alltag, ohne gleichzeitig das Risiko für Blutungsereignisse zu erhöhen.
- Durch die gute Abdeckung der Patienten mit FIX werden zudem möglicherweise Folgeschäden wie Gelenkschäden und Schmerzen reduziert.
- Häufige Applikationen stellen vor allem für Kinder eine Belastung dar. Die geringe Applikationsfrequenz von Nonacog beta pegol behebt ein bekanntes Hemmnis für gute Therapieadhärenz. Das Risiko der Entwicklung und Progression von Zielgelenken wird reduziert.
- Insgesamt wird durch das ausgesprochen günstige pharmakokinetische Profil sowie die erhöhte Thermostabilität eine verbesserte Integration in ein normales soziales Leben ermöglicht.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Gesamtschau bestehen für Nonacog beta pegol für Patienten im Alter von < 12 Jahren mit Hämophilie B Vorteile in der reduzierten Anwendungshäufigkeit bei gleichzeitig sehr hohem Blutungsschutz und hoher Blutungskontrolle sowie einer verbesserten Integration der Patienten in ein normales soziales Leben.

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten < 12 Jahren mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel)	ja
FIX: (Blutgerinnungs-)Faktor IX a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Für Nonacog beta pegol liegen keine vergleichenden Studien im Anwendungsgebiet vor, die zur Bewertung des Zusatznutzens im Vergleich zur ZVT herangezogen werden könnten. Der Nachweis des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol basiert folglich nicht auf Studien, die es erlauben würden, eine endpunktbezogene Darstellung vorzunehmen. Nonacog beta pegol bietet einen Zusatznutzen, der auf den folgenden Produkteigenschaften basiert:

Das im Vergleich zu den plasmatischen und rekombinanten SHL-FIX-Präparaten **verbesserte pharmakokinetische Profil mit verlängerter Halbwertszeit** ermöglicht längere Injektionsintervalle, wodurch eine verbesserte Therapieadhärenz zu erwarten ist, sowie höhere FIX-Talspiegel. Unter Nonacog beta pegol Prophylaxe konnten in allen Altersgruppen mittlere FIX-Spiegel im Steady-State von über 15 % I.E./mL erreicht werden.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

In Studien wurde für Nonacog beta pegol die Halbwertszeit von 115 Stunden bei  $\geq 18$ -Jährigen und 103 Stunden bei 13- bis 17-Jährigen im Steady State ermittelt sowie 70 - 76 Stunden bei einmaliger Dosisgabe bei Patienten  $\leq 12$  Jahren. Dadurch können **Blutungsereignisse reduziert** und Folgeschäden wie **Gelenkschäden** verringert werden.

Die hohe **Thermostabilität** sowie die Möglichkeit der Lagerung von bis zu sechs Monaten bei Raumtemperatur erleichtert die **Teilnahme an sozialen Aktivitäten** und die selbstständige Behandlung im Alltag. Auf diese Weise wird eine **verbesserte Integration der Patienten in ein normales soziales Leben ermöglicht**.

Für die besonders vulnerable Gruppe der Patienten  $\leq 12$  Jahren wurde für Nonacog beta pegol das bislang größte klinische Phase 3 Studienprogramm in der Gruppe der rekombinanten EHL-FIX-Präparate durchgeführt. Für zuvor unbehandelte Patienten betrug die mittlere Behandlungsdauer 3,8 Jahre in der Prophylaxe, für vorbehandelte Patienten betrug sie 6,03 Jahre. In diesen **Langzeitstudien** wurden die **Wirksamkeit und Sicherheit** von Nonacog beta pegol **nachgewiesen**. Das Medikament wurde gut vertragen und es wurden keine zusätzlichen Risiken identifiziert.

Bedingt durch das seltene Auftreten der Hämophilie B, die damit einhergehenden besonderen Herausforderungen in der Durchführung klinischer Studien für FIX-Präparate und das daraus resultierende einarmige Design der Studien, basiert der Nachweis des Zusatznutzens entsprechend § 5 Abs. 3 AM-NutzenV auf Unterlagen der Evidenzstufe V. Folglich liegt für die Aussagesicherheit der eingereichten Unterlagen ein Anhaltspunkt vor. Zusammenfassend wird für Nonacog beta pegol zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B in der Altersgruppe der Kinder  $< 12$  Jahren ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet.

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

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

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

Nonacog beta pegol ist gemäß Fachinformation angezeigt „zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel)“. Nonacog beta pegol ist seit 2017 für die Behandlung von Patienten  $\geq 12$  Jahren zugelassen. Das vorliegende Dossier wird anlässlich einer Indikationserweiterung auf die Altersgruppe der Kinder  $< 12$  Jahren vorgelegt, weshalb die Zielpopulation die Altersgruppe der Kinder  $< 12$  Jahren umfasst. Aufgrund des X-chromosomal rezessiven Erbgangs der Hämophilie B sind in der Regel männliche Patienten betroffen.

Der beschriebene Zusatznutzen erstreckt sich auf die gesamte Zielpopulation.

Die Hauptsymptome der Hämophilie B manifestieren sich in spontanen oder traumatischen Blutungen. Innere Blutungen treten in Gelenken oder Muskeln auf, während äußere Blutungen auf kleinere Schnittwunden, zahnmedizinische Eingriffe oder Traumata zurückzuführen sind. Die Häufigkeit und Schwere der Blutungen hängen weitgehend von der Aktivität des FIX im Plasma ab. Wiederholte Gelenkblutungen können zu spezifischen Veränderungen und letztendlich zu Gelenkszerstörungen und erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität und Mobilität führen.

Die Therapie besteht entsprechend aus der lebenslangen Substitution des mangelnden oder fehlenden FIX mit Nonacog beta pegol in der zulassungskonformen Dosierung.

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Hämophilie B erfordert eine lebenslange Substitution von FIX. Gemäß der Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer (BÄK) sind die hierbei angestrebten Therapieziele:

- die Verhütung von Blutungen,
- die Behandlung von Blutungen, deren Komplikationen und Folgeschäden,
- die Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen,
- die Integration des Hämophilen in ein normales soziales Leben.

Nonacog beta pegol deckt den Bedarf an Präparaten mit reduzierter Anwendungshäufigkeit für Patienten < 12 Jahren mit Hämophilie B. Mit einer einmal wöchentlichen Anwendung bietet Nonacog beta pegol einen effektiven Blutungsschutz und eine zu erwartende verbesserte Therapieadhärenz.

Durch seine lange Halbwertszeit und hohe Wirksamkeit können Zielgelenke aufgelöst und Folgeschäden reduziert werden.

Nonacog beta pegol erfordert keine routinemäßige Überwachung der FIX-Aktivität und weist ein gutes Sicherheitsprofil auf, das auf Langzeitdaten basiert.

Die verbesserte Temperaturstabilität erleichtert die Handhabung und ermöglicht eine bessere Teilhabe an sozialen Aktivitäten.

Nonacog beta pegol adressiert damit ideal die Therapieziele der Querschnittsleitlinien der BÄK.

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten < 12 Jahren mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel)	103-108
FIX: (Blutgerinnungs-)Faktor IX; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an.*



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten < 12 Jahren mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel)	Gesamte Zielpopulation: Patienten < 12 Jahren mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel)	Nicht quantifizierbar (Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt)	103-108
FIX: (Blutgerinnungs-)Faktor IX; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten < 12 Jahren mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel)	89.199,89 € (Patienten < 6 Jahre) 134.341,41 € (Patienten 6 bis < 12 Jahre)
FIX: (Blutgerinnungs-)Faktor IX a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Die Angaben beziehen sich auf die Anwendung in der Prophylaxe; in der Bedarfsbehandlung sind die Kosten jeweils patientenindividuell unterschiedlich.		

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten < 12 Jahren mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel)	Albutrepenonacog alfa (Idelvion®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten < 6 Jahre)	67.106,88 €- 88.107,35 €
			Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten 6 bis < 12 Jahre)	110.637,48 €- 155.214,24 €
A	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten < 12 Jahren mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel)	Eftrenonacog alfa (Alprolix®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten < 6 Jahre)	92.634,84 €
			Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten 6 bis < 12 Jahre)	163.114,68 €- 182.371,88 €
A	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten < 12 Jahren mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel)	Nonacog alfa (BeneFIX®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten < 6 Jahre)	92.065,09 €- 122.719,85 €
			Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten 6 bis < 12 Jahre)	138.521,27 €- 184.644,46 €
A	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten < 12 Jahren mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel)	Nonacog gamma (Rixubis®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten < 6 Jahre)	68.373,66 €- 150.399,29 €
			Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten 6 bis < 12 Jahre)	135.057,35 €- 326.933,66 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
b: Die Angaben beziehen sich auf die Anwendung in der Prophylaxe; in der Bedarfsbehandlung sind die Kosten jeweils patientenindividuell unterschiedlich.				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines in der Behandlung der Hämophilie erfahrenen Arztes erfolgen.

Eine routinemäßige Überwachung der FIX-Aktivität zum Zweck einer Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich. Im klinischen Studienprogramm wurde keine Dosisanpassung vorgenommen. In allen Altersgruppen wurden mittlere FIX-Talspiegel im Steady-State von  $\geq 15\%$  beobachtet.

Aufgrund der Interferenz des Polyethylenglycol (PEG) mit verschiedenen aPTT-Reagenzien im Einstufen-Gerinnungstest wird empfohlen, bei einer erforderlichen Überwachung einen chromogenen Test einzusetzen. Falls ein chromogener Test nicht verfügbar ist, wird empfohlen, einen Einstufen-Gerinnungstest mit einem aPTT-Reagenz, das für die Verwendung mit Nonacog beta pegol geeignet ist, durchzuführen. Falls ein chromogener Test oder ein geeigneter Einstufen-Gerinnungstest vor Ort nicht verfügbar ist, wird die Verwendung eines Referenzlabors empfohlen.

Im Rahmen der Prophylaxe wird für Kinder und Jugendliche  $< 12$  Jahren eine Dosierung von 40 I.E./kg Körpergewicht einmal wöchentlich empfohlen. Basierend auf erzielten FIX-Spiegeln und individuellen Blutungsneigungen, können Anpassungen der Dosis und des Verabreichungsintervalls in Betracht gezogen werden. Dosis und Dauer der Bedarfsbehandlung hängen von Ort und Schweregrad der Blutung bzw. der Art des chirurgischen Eingriffs ab.

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen auf Nonacog beta pegol sind möglich. Das Produkt enthält Spuren von Hamsterproteinen. Patienten sollten angewiesen werden, bei Auftreten von Symptomen einer Überempfindlichkeit die Anwendung des Arzneimittels sofort zu unterbrechen und ihren Arzt aufzusuchen. Patienten sollten über die ersten Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Nesselsucht, generalisierter Urtikaria, Engegefühl im Brustbereich, pfeifenden Atmens, Hypotonie sowie Anaphylaxie, aufgeklärt werden. Im Falle eines Schocks sollte eine Schocktherapie entsprechend des medizinischen Standards durchgeführt werden.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nach wiederholter Behandlung mit humanen FIX-Produkten, sollten Patienten auf die Bildung neutralisierender Antikörper (Hemmkörper) hin überwacht werden, die unter Verwendung geeigneter biologischer Testverfahren in Bethesda-Einheiten quantifiziert werden sollten. Patienten, die eine allergische Reaktion entwickeln, sollen auf das Vorhandensein eines Hemmkörpers getestet werden. Patienten mit FIX-Hemmkörpern können ein erhöhtes Anaphylaxie-Risiko bei späterer Provokation mit FIX aufweisen.

Aufgrund des Risikos allergischer Reaktionen auf FIX-Produkte sollte die initiale Anwendung von FIX, nach Ermessen des behandelnden Arztes, unter medizinischer Beobachtung durchgeführt werden, sodass gegebenenfalls eine angemessene Therapie allergischer Reaktionen erfolgen kann. Im Falle residualer FIX-Aktivitäts-Spiegel besteht ein Interferenzrisiko bei der Durchführung der Nijmegen-Modifikation des Bethesda-Tests auf Inhibitoren. Daher ist ein Vorwärmenschritt oder eine Auswaschung zu empfehlen, um die Erkennung der niedrigtitrigen Inhibitoren sicherzustellen.

Wegen des möglichen Risikos thrombotischer Komplikationen sollte bei der Anwendung dieses Produktes bei Patienten mit Lebererkrankung, postoperativen Patienten, Säuglingen oder Patienten mit Risiko für thrombotische Erscheinungen oder Verbrauchskoagulopathie (disseminierte intravaskuläre Gerinnung) eine klinische Überwachung mit geeigneten biologischen Testverfahren eingeleitet werden, um frühe Symptome einer thrombotischen Koagulopathie und einer Verbrauchskoagulopathie festzustellen. In jeder dieser Situationen muss der Nutzen einer Behandlung mit Nonacog beta pegol gegen die Risiken dieser Komplikationen abgewogen werden.

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

Ausführlichere Informationen sind der vollständigen Fachinformation zu entnehmen.