

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

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

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

Novo Nordisk Pharma GmbH

### **Modul 3 A**

*Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei  
Patienten im Alter von < 12 Jahren mit Hämophilie B  
(angeborener Faktor-IX-Mangel)*

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

Stand: 25.08.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	35
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	36
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	37
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	42
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	43
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	47
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	57
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	61
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	63
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	65
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	65
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	67
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	67
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	72
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	72
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	73
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	76
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	77
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	77
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	78
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	80

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Darstellung der ZVT für Nonacog beta pegol .....	10
Tabelle 3-2: Präparate zur Behandlung der Hämophilie B .....	11
Tabelle 3-3: Häufigkeit von Blutungen bei schwerer Hämophilie nach Lokalisation.....	15
Tabelle 3-4: Schweregrade der Hämophilie B-Erkrankung .....	19
Tabelle 3-5: Prävalenz der Hämophilie B in Deutschland im Jahr 2019 .....	27
Tabelle 3-6: Inzidenz der Hämophilie B in Deutschland in den Jahren 2017 bis 2021 .....	28
Tabelle 3-7: Entwicklung der Prävalenz der Hämophilie B in Deutschland in den Jahren 2024 bis 2028 .....	30
Tabelle 3-8: Entwicklung der Inzidenz der Hämophilie B in Deutschland in den Jahren 2024 bis 2028 .....	31
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	32
Tabelle 3-10: Berechnungsschritte zur Ermittlung der Anzahl aller < 12-Jährigen behandelten Hämophilie B-Patienten in der GKV .....	34
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation nach Altersgruppe.....	35
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	35
Tabelle 3-13: Präparate zur Behandlung der Hämophilie B .....	43
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	44
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	46
Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	48
Tabelle 3-17: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für Nonacog beta pegol (Refixia®) .....	51
Tabelle 3-18: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) .....	52
Tabelle 3-19: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für Eftrenonacog alfa (Alprolix®) .....	52
Tabelle 3-20: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für Nonacog alfa (BeneFIX®) .....	53
Tabelle 3-21: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für Nonacog gamma (Rixubis®).....	53
Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	54
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	58
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	59

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	60
Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	62
Tabelle 3-27: Dosierungsrichtwerte bei Blutungen .....	68
Tabelle 3-28: Zu verabreichende Dosis und Dosierungsintervalle für chirurgische Eingriffe .....	69
Tabelle 3-29: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung entsprechend des EPAR (Nonacog beta pegol).....	74
Tabelle 3-30: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	79

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Vererbung von Genen bei hämophilem Mann und gesunder Frau.....	16
Abbildung 3-2: Vererbung von Genen bei gesundem Mann und Konduktorin.....	17
Abbildung 3-3: Vererbung von Genen bei hämophilem Mann und Konduktorin.....	17
Abbildung 3-4: Auswirkungen einer Gelenkblutung auf Synovium, Knorpel und Knochen ..	20

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AMG	Arzneimittelgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AUC	<i>Area under the Curve</i>
BÄK	Bundesärztekammer
BE	Bethesda Einheiten
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
DDD	<i>Daily defined dose</i>
Destatis	Statistisches Bundesamt
DHR	Deutsches Hämophileregister
DIC	Disseminiert intravaskuläre Gerinnung
EAHAD	<i>European Association for Haemophilia and Associated Disorders</i>
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
EHL	Verlängerte Halbwertszeit ( <i>Extended half-life</i> )
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
FIX	(Blutgerinnungs-)Faktor IX
FVIII	(Blutgerinnungs-)Faktor VIII
FXa	Aktivierter (Blutgerinnungs-)Faktor X
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE	Gesundheitsberichterstattung des Bundes
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-FinStG	GKV-Finanzstabilisierungsgesetz
GSAV	Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung
GTH	Gesellschaft für Thrombose- und Hämostasenforschung
HBV	Hepatitis B-Virus
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HTC	<i>Comprehensive Haemophilia Treatment Centres</i>

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
I.E.	Internationale Einheiten
ITI	<i>Immune Tolerance Induction</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
n.b.	Nicht berechenbar
NSAID	Nichtsteroidale Entzündungshemmer ( <i>Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs</i> )
n.v.	Nicht verfügbar
ÖHG	Österreichische Hämophiliegesellschaft
PASS	Nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung
PEG	Polyethylenglycol
PK	Pharmakokinetisch
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>
PTP	Vorbehandelte Patienten ( <i>Previously Treated Patients</i> )
PTZ	Plasmathrombinzeit
PUP	Zuvor unbehandelte Patienten ( <i>Previously Untreated Patients</i> )
rDNA	Ribosomale DNA
RMP	Risikomanagement-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SHL	Nicht verlängerte Halbwertszeit ( <i>Standard half-life</i> )
SmPC	Fachinformation
TPZ	Thromboplastinzeit
VerfO	Verfahrensordnung
WFH	<i>World Federation of Haemophilia</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZVK	Zentraler Venenkatheter
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 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.*

Nonacog beta pegol (Refixia®) wird zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten<sup>1</sup> mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX [FIX]-Mangel) eingesetzt und ist bereits seit 2017 für die Behandlung von Patienten  $\geq 12$  Jahren zugelassen [1].

---

<sup>1</sup> Sofern nicht explizit konkretisiert, wird die maskuline Bezeichnung im gesamten Modul geschlechtsübergreifend verwendet.

Das vorliegende Dossier wird anlässlich einer Indikationserweiterung vorgelegt und bezieht sich auf die Altersgruppe der Kinder < 12 Jahren [1]. Als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) wird im vorliegenden Dossier die Behandlung mit rekombinanten FIX-Präparaten benannt (vgl. Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Darstellung der ZVT für Nonacog beta pegol

Intervention <sup>a</sup>	ZVT	Bezeichnung im Dossier
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten < 12 Jahren mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel)	Rekombinante FIX-Präparate	A
Quelle: [2] FIX: (Blutgerinnungs-)Faktor IX; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie a: Das vorliegende Dossier wird anlässlich einer Indikationserweiterung vorgelegt. Diese umfasst die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten < 12 Jahren mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel). Die Zulassung zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren mit Hämophilie B wurde bereits am 02.06.2017 erteilt.		

### 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).*

Der G-BA hat in den bisherigen Nutzenbewertungsverfahren zu FIX-Präparaten gleichermaßen rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene FIX-Präparate als ZVT festgelegt.

So war auch Nonacog beta pegol bereits im Jahr 2017 Gegenstand eines Nutzenbewertungsverfahrens. Im Vorfeld des Verfahrens fand am 22.06.2017 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA statt (Beratungsanforderung 2017B054). Darin wurde vom G-BA für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B die Behandlung mit rekombinanten oder plasmatischen FIX-Präparaten als ZVT festgelegt. Darüber hinaus führte der G-BA in der Niederschrift aus, dass vorausgesetzt wird, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um FIX substituierungspflichtige Patienten mit Hämophilie B handelt [2]. Eine spezifische ZVT für Patienten im Alter von < 12 Jahren hat der G-BA bislang nicht festgelegt.

*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.

Die Tabelle 3-2 gibt einen Überblick über die in Deutschland verfügbaren Präparate zur Behandlung der Hämophilie B.

Tabelle 3-2: Präparate zur Behandlung der Hämophilie B

Wirkstoff	Handelsname
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>	
Nonacog beta pegol	Refixia®
<b>Rekombinante FIX-Präparate</b>	
Albutrepenonacog alfa	Idelvion®
Eftrenonacog alfa	Alprolix®
Nonacog alfa	BeneFIX®
Nonacog gamma	Rixubis®
<b>Plasmatische FIX-Präparate</b>	
Blutgerinnungsfaktor IX	Alphanine®
Blutgerinnungsfaktor IX	Haemonine®
Blutgerinnungsfaktor IX	Immunine®
Blutgerinnungsfaktor IX	Octanine® F
FIX: (Blutgerinnungs-)Faktor IX	

Novo Nordisk sieht für Nonacog beta pegol eine angemessene Vergleichbarkeit mit rekombinanten FIX-Präparaten gegeben. Dies wird wie folgt begründet:

Nach dem allgemeinen Stand der medizinischen Evidenz gelten sowohl rekombinante als auch plasmatische 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 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. Dies ergibt sich im Einzelnen aus den jeweiligen Fachinformationen, die im Folgenden zitiert werden:

- Haemonine®: „Haemonine wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 6 Jahren und älter.“ [3]
- Immunine®: „Immunine ist für die Anwendung in allen Altersgruppen – bei Kindern älter als 6 Jahre bis hin zu Erwachsenen – indiziert. Die Anwendung von Immunine bei Kindern unter 6 Jahren kann nicht empfohlen werden, da hierzu nur unzureichende Daten vorliegen.“ [4]
- Alphanine®: „Die Sicherheit und Wirksamkeit von Alphanine bei Kindern unter 6 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.“ [5]
- Octanine®: „Die Sicherheit und Wirksamkeit von Octanine F in zuvor unbehandelten Patienten ist nicht belegt.“ [6]

Die Erstdiagnose und die folgende Ersteinstellung von mit FIX substitutionspflichtigen Hämophilie-Patienten finden regelhaft während der ersten sechs Lebensjahre statt, da in diesem Zeitraum das Krankheitsbild durch Blutungen auffällig wird.

In dieser maßgeblichen Therapiesituation – der Ersteinstellung von zuvor unbehandelten Patienten im Alter von < 6 Jahren – stehen entsprechend den Fachinformationen ausschließlich rekombinante FIX-Präparate zur Verfügung. In der Praxis sprechen außerdem weitere Faktoren gegen die Gabe von plasmatischen FIX-Präparaten.

So enthalten plasmatische FIX-Präparate eine größere Konzentration an Proteinen, die zu anaphylaktischen Reaktionen führen können [7]. Weiterhin verbleibt aufgrund des Herstellungsprozesses bei plasmatischen FIX-Präparaten stets ein Restrisiko für Infektionen durch nicht zu eliminierende Keime [8, 9].

Ein praktischer Vorteil von rekombinanten gegenüber plasmatischen FIX-Präparaten insbesondere bei der Behandlung von Kleinkindern sind die geringeren Infusionsvolumina, sowie der aus der geringeren Applikationszeit rekombinanter Präparate resultierende Vorteil hinsichtlich der Therapietreue [10].

Auch von den Patienten selbst werden oft rekombinante FIX-Präparate gegenüber plasmatischen Präparaten bevorzugt. Eine Befragung von Mondorf et al. untersuchte die Patientenpräferenz zwischen entweder rekombinanten oder plasmatischen FIX-Präparaten bei der Behandlung von Hämophilie B. Es sprachen sich 87 % der Patienten, die rekombinante FIX-Präparate erhielten, weiterhin für eine Einnahme rekombinanter Präparate aus, 13 % wollten von plasmatischen zu rekombinanten FIX-Präparaten wechseln und kein Patient sprach sich für einen Wechsel zu einem plasmatischen FIX-Präparat aus. Demnach zeigen die Ergebnisse der Befragung eine eindeutige Patientenpräferenz für rekombinante FIX-Präparate. Diese eindeutige Patientenpräferenz wurde ebenfalls bei (Blutgerinnungs-)Faktor VIII (FVIII)-Präparaten gezeigt [11].

Daraus folgt für das im vorliegenden Dossier relevante Anwendungsgebiet, die Behandlung und Prophylaxe von Blutungsereignissen bei Kindern < 12 Jahren, folgende ZVT:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B sind rekombinante Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate“ [12].

### 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 Informationen zur Herleitung der ZVT in Abschnitt 3.1 stammen aus der Niederschrift zur G-BA Beratung für Nonacog beta pegol im Jahr 2017 sowie aus den Angaben in den Fachinformationen der zur Behandlung der Hämophilie B eingesetzten Präparate. Die gesetzlichen Rahmenbedingungen und formalen Vorgaben werden durch § 35 a SGB V, die AM-NutzenV und die Verfo des G-BA gegeben.

### 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. Novo Nordisk. Fachinformation Refixia® 500/1000/2000/3000. 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2017-B-054. 2017.
3. Biotest Pharma. Fachinformation Haemonine® 500/1000. 2023.
4. Takeda. Fachinformation Immunine® 600/1200. 2023.
5. Grifols Deutschland. Fachinformation Alphanine® 500/1000. 2021.
6. Octapharma. Fachinformation Octanine® F 500/1000 2022.
7. Brodde MF, Kehrel BE. Markers of Blood Cell Activation and Complement Activation in Factor VIII and von Willebrand Factor Concentrates. *Transfusion medicine and hemotherapy*. 2010;37(4):175-84.
8. Modrow S, Wenzel JJ, Schimanski S, Schwarzbeck J, Rothe U, Oldenburg J, et al. Prevalence of nucleic acid sequences specific for human parvoviruses, hepatitis A and hepatitis E viruses in coagulation factor concentrates. *Vox sanguinis*. 2011;100(4):351-8.
9. Soucie JM, Staercke C, Monahan PE, Recht M, Chitlur MB, Gruppo R, et al. Evidence for the transmission of parvovirus B19 in patients with bleeding disorders treated with plasma-derived factor concentrates in the era of nucleic acid test screening. *Transfusion*. 2013;53(6):1217-25.
10. Hermans C, Brackmann H-H, Schinco P, Auerswald G. The case for wider use of recombinant factor VIII concentrates. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2012;83(1):11-20.
11. Mondorf W, Kalnins W, Klamroth R, editors. Recombinant or plasma derived factor concentrates - results of a self evaluation in patients with haemophilia in Germany. 2014.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). AM-RL/Anlage XII: Albutrepenonacog alfa (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Hämophilie B, kongenitaler Faktor-IX-Mangel) BANZ AT 12.05.2022 B5. 2022.

## 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.*

Nonacog beta pegol ist angezeigt zur „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel)“ [1]. Nonacog beta pegol ist seit 2017 für die Behandlung von Patienten  $\geq 12$  Jahren zugelassen [2]. Das vorliegende Dossier wird anlässlich einer Indikationserweiterung vorgelegt und bezieht sich auf die Altersgruppe der Kinder  $< 12$  Jahren [1].

#### **Beschreibung der Erkrankung**

Hämophilie B ist eine angeborene, genetisch bedingte und seltene Blutgerinnungsstörung. Durch den Mangel oder das Fehlen von Gerinnungsfaktoren kann das Blut bei den Erkrankten nicht normal gerinnen [3-5].

In Abhängigkeit davon, welcher Blutgerinnungsfaktor betroffen ist, unterscheidet man zwischen Hämophilie A (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, [ICD-10]: D66) und Hämophilie B (ICD-10: D67) [6]. Hämophilie A basiert auf einem Mangel an (Blutgerinnungs-)Faktor VIII (FVIII), wohingegen Hämophilie B aus einem Mangel an FIX bzw. Christmas-Faktor resultiert [7]. Neben diesen beiden Formen gibt es noch weitere Gerinnungsstörungen, auch Koagulopathien genannt (ICD-10: D68), welche ebenfalls auf einem vererbten oder erworbenen Mangel eines direkt oder indirekt an der Gerinnungskaskade beteiligten Faktors beruhen [6].

Nach gegenwärtigem Stand der medizinischen Erkenntnisse handelt es sich bei der Hämophilie B um eine unheilbare Erkrankung, die lebenslang mit unterschiedlich schweren Auswirkungen einhergeht. Vor Einführung der Behandlung mit Faktorpräparaten Ende der 1960er Jahre hatten Patienten mit Hämophilie eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität und eine nur geringe Lebenserwartung [7].

Die Schlüsselsymptome der Hämophilie B sind spontane oder traumatische Blutungen. Innere Blutungen kommen meist in Gelenken oder Muskeln vor, äußere Blutungen resultieren aus kleineren Schnittwunden, dentalen Vorgängen oder Traumata. Wie oft und wie schwerwiegend die Blutungen auftreten, hängt weitestgehend vom Aktivitätslevel des FIX im Plasma ab [8].

Dabei variieren die Auswirkungen patientenindividuell in Abhängigkeit vom Schweregrad der Hämophilie B von einer gesteigerten Neigung zu Hämatombildung und spontanen Blutungen bis hin zu starken, lebensbedrohlichen Einblutungen in Gelenke, Muskulatur, Schleimhäute (Mund, Zahnfleisch, Nase und Urogenitaltrakt) sowie lebensbedrohlichen Situationen wie Gehirnblutungen oder exzessiven Blutungen in Folge von Traumata oder Operationen [9-12]. Die Häufigkeit von Blutungen variiert abhängig von der Lokalisation der Blutung. Bei betroffenen Patienten mit schwerer Hämophilie kommt es am häufigsten zu Blutungen in den Gelenken, Muskeln und inneren Organen (vgl. Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Häufigkeit von Blutungen bei schwerer Hämophilie nach Lokalisation

Lokalisation der Blutung	Häufigkeit
Gelenke Häufiger in Scharniergelenken: Knöchel, Knie, Ellenbogen Weniger häufig in mehrachsigen Gelenken: Schultern, Handgelenke, Hüften	70-80 %
Muskeln	10-20 %
Andere Lokalisationen (starke Blutungen)	5-10 %
Zentrales Nervensystem	< 5 %
Quelle: [12]	

### Rolle von Faktor IX in der Blutgerinnungskaskade

Bei Hämophilie B-Patienten ist die Menge an funktionalem FIX im Blutplasma herabgesetzt, wodurch die Blutgerinnung verlangsamt, und die Blutungsdauer verlängert wird. FIX wird im Ablauf der physiologischen Blutgerinnungskaskade aktiviert. An deren Ende steht, unter Mitwirkung zahlreicher Faktoren, die Bildung eines stabilen Fibringerinnsels, welches verletzte Blutgefäßwände verschließt und somit die Blutung stillt [13].

Essenzielle Komponenten dieser Blutgerinnungskaskade sind FVIII und FIX, die einen Komplex bilden. Dieser sogenannte Tenase-Komplex aktiviert anschließend Faktor X (aktivierter Faktor X, FXa) und wandelt Prothrombin in Thrombin um [14]. Thrombin, das als Katalysator dient, bildet schließlich den stabilen Thrombus, indem es Fibrinogen in Fibrin umwandelt. Bei FIX handelt es sich um eine relativ kleine Serinprotease, die in der Leber Vitamin-K-abhängig synthetisiert wird und eine Halbwertszeit von ca. 20-24 Stunden aufweist (vgl. auch Ausführungen im Modul 2 unter Abschnitt: „Physiologischer Mechanismus der Blutgerinnung und die Rolle von Faktor IX“) [5, 14, 15].

### Genetische Ursachen und Vererbung der Hämophilie B

Die Pathophysiologie der Hämophilie B geht auf eine vererbte oder in der Keimbahn neu entstandene Mutation im FIX-Gen zurück. Die für FIX kodierende genetische Information befindet sich auf dem langen Arm des X-Chromosoms an Position Xq27. Die Mutation führt zu einem Mangel oder Defekt des Genprodukts FIX. Sowohl der Schweregrad der Erkrankung als auch die Neigung zur Hemmkörperbildung sind abhängig von der Art der zugrunde liegenden Mutation (vgl. Abschnitt „Einteilung nach Schweregrad“) [16, 17].

Die phänotypisch manifestierte Erkrankung Hämophilie B tritt fast ausschließlich bei Männern auf, da sie einem X-chromosomal rezessiven Erbgang folgt. Männer sind bezüglich aller Gene auf dem X-Chromosom hemizygot (d. h. es liegt nur ein Allel eines Gens im sonst zweifach vorhandenen (diploiden) Chromosomensatz vor). Im Gegensatz dazu können Frauen den Defekt durch das zweite gesunde X-Chromosom, das die Bereitstellung von ausreichenden Faktormengen gewährleistet, weitestgehend ausgleichen (sogenannte heterozygote Merkmalsträger). Somit sind Frauen in der Regel asymptomatisch erkrankt und gelten als Überträgerinnen (sogenannte Konduktorinnen) der Hämophilie. Konduktorinnen weisen ein Restaktivitätslevel von etwa 50 % im Vergleich zu einem gesunden Menschen auf [18, 19]. Dennoch wird bei 10 % der Konduktorinnen ein erhöhtes Blutungsrisiko beobachtet, das sich durch Komplikationen z. B. dem häufigen Auftreten von blauen Flecken, Nachblutungen nach Operationen wie Zahntentfernungen oder durch Nasenbluten äußern kann [20].

Als Tochter eines an Hämophilie B erkrankten Vaters und einer gesunden Mutter liegt das Risiko bei 100 % eine Konduktorin zu werden, während Söhne zu 100 % gesund sind (vgl. Abbildung 3-1) [13].

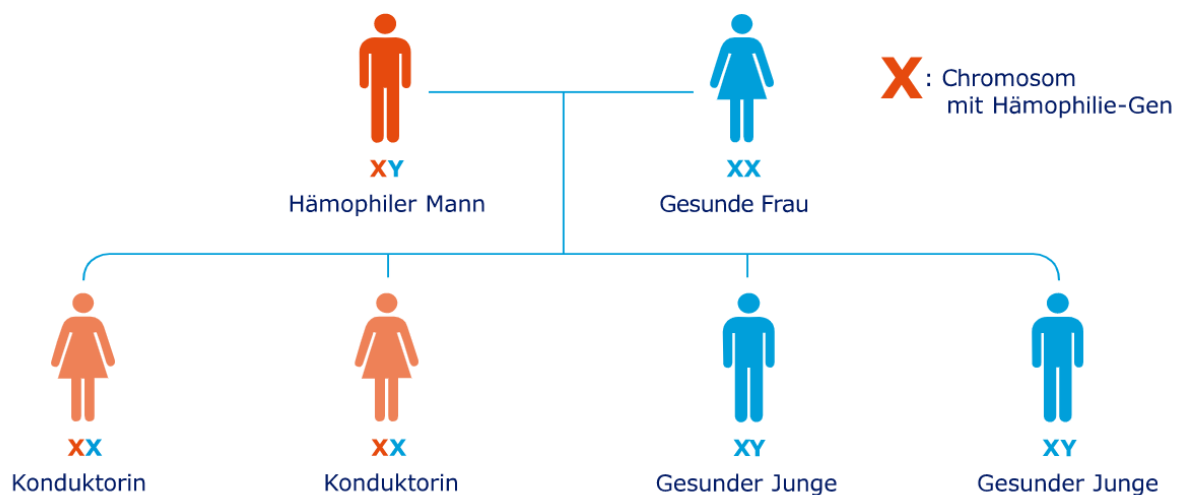


Abbildung 3-1: Vererbung von Genen bei hämophilem Mann und gesunder Frau

Quelle: Novo Nordisk GmbH. HaemCare 2023.

Mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % sind die Töchter einer Konduktorin und eines gesunden Mannes selbst auch Konduktorinnen. Die aus dieser Verbindung stammenden Söhne sind mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % von Hämophilie B betroffen (vgl. Abbildung 3-2) [13].



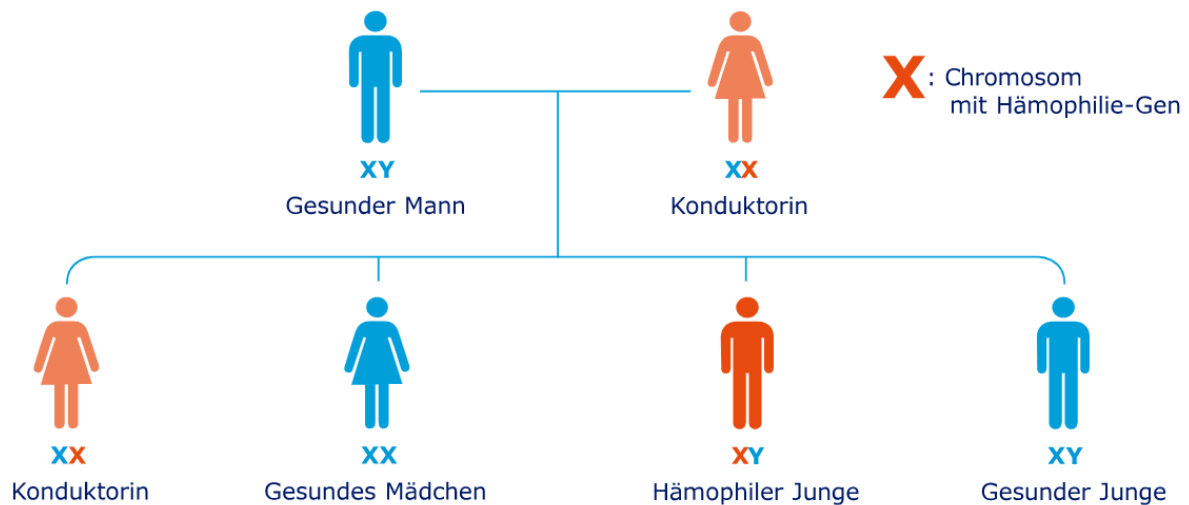


Abbildung 3-2: Vererbung von Genen bei gesundem Mann und Konduktorin

Quelle: Novo Nordisk GmbH. HaemCare 2023.

Sollte der unwahrscheinliche Fall eintreten, dass sowohl der Vater an Hämophilie B erkrankt, als auch die Mutter Konduktorin der Hämophilie B ist, so ist es auch möglich, dass einer Tochter zwei betroffene X-Chromosomen vererbt werden und somit eine phänotypische Ausprägung der Hämophilie entsteht (vgl. Abbildung 3-3) [13].

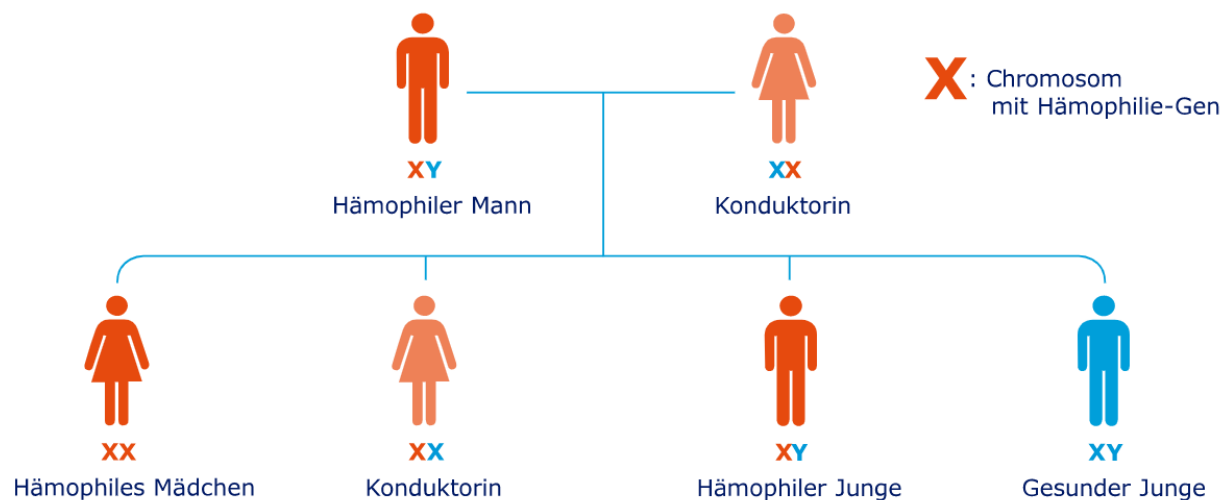


Abbildung 3-3: Vererbung von Genen bei hämophilem Mann und Konduktorin

Quelle: Novo Nordisk GmbH. HaemCare 2023.

Laut dem Bericht über die jährliche Erhebung der *World Federation of Hemophilia* (WFH) aus dem Jahr 2020 sind von den weltweit erfassten 33.076 Hämophilie B-Patienten 87 % Männer und 5 % Frauen. Bei 6 % der Erkrankten ist das Geschlecht nicht angegeben, die restlichen 2 % werden von der WFH nicht spezifiziert [21].

## Diagnostik

Je nach Schweregrad der Erkrankung wird das abnormale Blutungsverhalten früh oder erst im höheren Lebensalter diagnostiziert. Daher ist bei der diagnostischen Evaluierung von Erbkrankheiten neben der Eigenanamnese vor allem die Familienanamnese von großer Bedeutung.

Es wird empfohlen, nach Möglichkeit eine genetische Abklärung der weiblichen Familienmitglieder in betroffenen Familien hinsichtlich des Konduktorinnen-Status durchzuführen. Bei potenziell genetisch gefährdeten Kindern und Jugendlichen erfolgt auch ohne Blutungsneigung eine Diagnostik [12, 22].

Neben der Familienanamnese verwendet man labordiagnostische Methoden, wie die Koagulometrie zur Bestimmung des Quick-Wertes (Thromboplastinzeit, TPZ), der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) oder der Plasmathrombinzeit (PTZ). Außer den genannten Methoden zur Diagnostik kann anhand weiterführender Untersuchungen wie dem FIX-Aktivitätstest die Restaktivität des Blutgerinnungsfaktors im Plasma bestimmt werden [12].

Anhand der Leitlinie der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) sowie der Leitlinie der Österreichischen Hämophiliegesellschaft (ÖHG) werden im Folgenden die wichtigsten Laboruntersuchungen für die initiale Diagnostik der Hämophilie B aufgeführt [22, 23].

- Gerinnungsglobaltests: TPZ, aPTT, PTZ, Fibrinogen
- Gerinnungsfaktor-Einzelanalyse von FIX, Ausschluss von Inhibitoren gegen FIX, Lupus-Antikoagulanz, Wirkung von Antikoagulanzen
- Komplettes Blutbild, Leber- und Nierenfunktionsparameter, C-reaktives Protein
- Blutgruppenserologie
- Infektionsstatus (Serologie Hepatitis A, B, C, Humanes Immundefizienz-Virus [HIV])
- Mutationsdiagnostik (Diagnosesicherung, Einschätzung des Hemmkörperrisikos, Konduktorinnen-Status)

Darüber hinaus gilt es neben der Initialdiagnostik auch kontinuierlich Verlaufskontrollen durchzuführen. Dazu gehören unter anderem körperliche Untersuchungen einschließlich des Gelenksstatus, Laboruntersuchungen und bildgebende Verfahren. Den Patienten wird außerdem empfohlen, die Behandlung in einem Hämophiliezentrum (*Comprehensive Care Centre*) durchführen zu lassen [12].

## Einteilung nach Schweregrad

Hämophilie B wird in Abhängigkeit der Menge des vorhandenen FIX-Spiegels im Blutplasma (angegeben in Prozent vom Normwert) in die Schweregrade mild, mittelschwer und schwer eingeteilt (vgl. Tabelle 3-4) [10, 12, 21, 24, 25].

Tabelle 3-4: Schweregrade der Hämophilie B-Erkrankung

Schweregrad	FIX-Spiegel	Internationale Einheiten/ml Vollblut	Blutungsverhalten
Mild	5-< 40 %	0,05-0,40 I.E./ml	Schwere Blutungen bei schweren Traumata oder Operationen; sehr selten spontane Blutungen
Mittelschwer	1-5 %	0,01-0,05 I.E./ml	Gelegentliche spontane Blutungen; verlängerte Blutungen bei kleineren Traumata oder Operationen
Schwer	< 1 %	< 0,01 I.E./ml	Spontane Blutungen in Gelenke oder Muskeln, vor allem bei Fehlen eines erkennbaren hämostatischen Ereignisses

Quelle: [12]  
FIX: (Blutgerinnungs-)Faktor IX; I.E.: Internationale Einheiten

Spontanblutungen treten bei milder Hämophilie B sehr selten auf. Die Blutungsneigung manifestiert sich hier meist nur bei schweren Traumata oder bei chirurgischen sowie zahnärztlichen Eingriffen [13]. Die Restaktivität an FIX bei einer milden Hämophilie B wird, mit 5-< 40 % des normalen Plasmaspiegels definiert [12].

Spontanblutungen sind bei der mittelschweren Form der Hämophilie B möglich, treten aber eher selten auf. Die Restaktivität an FIX bei einer mittelschweren Hämophilie B wird mit 1-5 % des normalen Plasmaspiegels definiert [10].

Die schwere Hämophilie zeichnet sich durch eine ausgeprägte Blutungsneigung aus. Dabei kommt es häufig zu Blutungen in Gelenke und Muskulatur. Die Restaktivität an FIX wird bei einer schweren Hämophilie B mit < 1 % des normalen Plasmaspiegels definiert [10].

### Krankheitsverlauf

Bei mittelschweren und schweren Ausprägungen der Hämophilie B wird die Diagnose meist im Kleinkindalter gestellt [11, 26]. Bei schwerer Hämophilie äußert sich die Blutungshäufigkeit symptomatisch im Laufe des ersten Lebensjahres. Häufig hängt dies mit der gesteigerten körperlichen Aktivität der Kinder in diesem Alter zusammen, durch die es eher zu Verletzungen kommt, die dann zur Entdeckung der verlängerten Blutungsdauer führen. Bei manchen Kindern treten erste Symptome bereits vor der Geburt in Form von Nabelschnur-Blutungen auf [12]. Generelle erste Anzeichen einer Hämophilie sind Hämatome und Hautblutungen [27]. Im weiteren Verlauf folgen Gelenkblutungen (Hämarthrosen), welche die meisten Kinder bis zum vierten Lebensjahr erfahren haben [5]. Sie zählen zu den schwerwiegenden Blutungen. Diese führen langfristig zu Gelenkschädigungen und Gelenkentzündungen, sogenannten Arthropathien [28]. Letztere gehen einher mit chronischen Schmerzen und Behinderungen des natürlichen Bewegungsablaufes bis hin zur Immobilität.

Bei mittelschwerer Hämophilie B manifestiert sich die Krankheit oft erst nach mehreren Jahren, bei leichter Hämophilie B oft noch später und meist erst nach schweren Verletzungen oder Operationen [5]. Da es sich bei Hämophilie B um eine Erbkrankheit handelt, gibt es keine spezifische Altersverteilung bei den Patienten [21].

### Einblutungen in Gelenke und Ausbildung von Zielgelenken (target joints)

Gelenkblutungen sind ein multifaktorielles Ereignis mit einem heterogenen Erscheinungsbild in Bezug auf Progression und Symptome.

Eine Gelenkblutung hat einen raschen Verlust des Aktionsradius zur Folge, der von Symptomen wie Schmerz, einem ungewöhnlichen Empfinden im Gelenk, einer tastbaren Schwellung sowie einer Hauterwärmung über dem Gelenk begleitet wird. Patienten beschreiben, dass das Einsetzen der Blutungen mit einem Kribbeln und einem Spannungsgefühl im Gelenk einhergeht. Diese Anzeichen begleiten das Auftreten von klinischen Symptomen. Ein Rückfall wird als erneute Blutung bzw. Verschlimmerung der Kondition während der Therapie oder aber bis zu 72 Stunden nach deren Beendigung definiert. Als Zielgelenk bezeichnet man ein Gelenk, in welchem drei oder mehr spontane Einblutungen innerhalb von sechs Monaten auftraten [29].

Eine Gelenksblutung führt immer zu einer akuten Synovitis, die sich bei wiederholten Blutungen zu einer chronischen Synovitis entwickeln kann [30]. Die Auswirkungen sind dauerhafte synoviale Entzündungen, Knorpeldegeneration und Knochenveränderungen (vgl. Abbildung 3-4) [31].

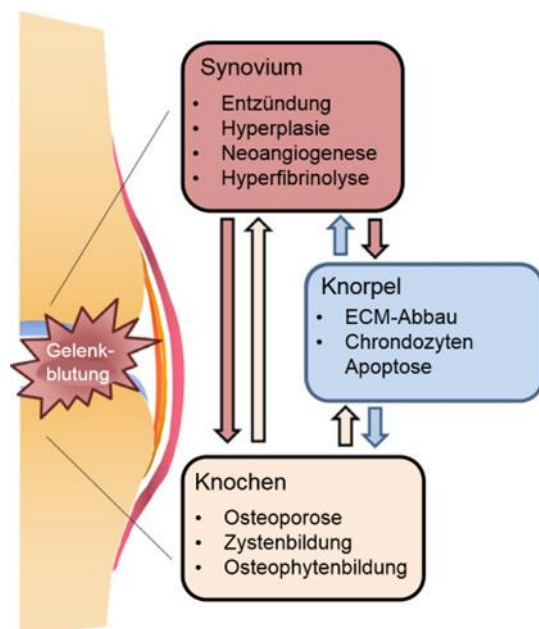


Abbildung 3-4: Auswirkungen einer Gelenkblutung auf Synovium, Knorpel und Knochen

Quelle: van Vulpen et al. 2017

Durch wiederholte Gelenkblutungen kann es zu spezifischen Veränderungen und schließlich zur Zerstörung des Gelenkes kommen. Die hämophile Arthropathie ist die häufigste Manifestation der Erkrankung bei Patienten mit Hämophilie und hat insofern große Relevanz für die Lebensqualität [32, 33].

Ein gründliches Verständnis der Pathogenese und wesentlicher Faktoren in der Entstehung von Gelenkschäden sind für die Entwicklung von Behandlungsstrategien zur Erhaltung der Lebensqualität von Patienten mit Hämophilie wichtig [31]. Ziel sollte die Reduktion der Blutungsfrequenz sein, um damit dem Prozess des Gelenkverfalls bei hämophiler Arthropathie entgegenzuwirken.

### **Therapie und therapeutische Risiken**

Die medikamentöse Therapie der Hämophilie B beruht auf einer lebenslangen und individuellen Substitution des mangelnden oder fehlenden Blutgerinnungsfaktors FIX. Mit Etranacogene Dezaparvovec (Hemgenix®) wurde am 20.02.2023 eine erste Gentherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit Hämophilie B zugelassen [34]. Die Auswirkungen auf die Notwendigkeit der Substitution sind noch offen. Ziele der medikamentösen Therapie der Hämophilie B sind die Vorbeugung und erfolgreiche, schnellstmögliche Stillung von Blutungen sowie die Reduzierung aller damit verbundenen Komplikationen und deren Folgeschäden, um den Patienten ein möglichst normales Leben zu ermöglichen.

Bei der Behandlung von Hämophilie B-Patienten unterscheidet man zwischen Bedarfsbehandlung und Prophylaxe. Im Rahmen einer Bedarfsbehandlung, auch therapeutische FIX-Substitution genannt, wird die Behandlung auftretender Blutungen sowie die Prophylaxe bei einem akuten Bedarf (z. B. bei einer Operation oder Zahnbehandlung) verstanden [26]. Beim Auftreten einer Blutung wird mit dem FIX therapiert bis die Blutung gestillt, die Schmerzen gelindert und die funktionellen Symptome abgeklungen sind. Da akute Blutungen lebensbedrohlich sein können, sind diese schnellstmöglich (< 2 Stunden) zu behandeln [12, 35]. Die Behandlung sollte idealerweise erfolgen, sobald der Patient eine Blutung vermutet und bevor es zum Auftreten von Schwellungen, Funktionseinbußen und Schmerzen kommt [10]. Die zu verabreichende Dosis und Häufigkeit der Anwendung sollten sich gemäß Fachinformationen stets nach der individuellen klinischen Wirksamkeit richten. Dabei dienen die Angaben zur Dosierung von FIX als Richtlinie für die Behandlung von Blutungen und chirurgischen Eingriffen. Die Dosis und die Verabreichungsdauer zur Behandlung einer Blutung sind abhängig von der Lokalisation und vom Schweregrad der Blutung sowie vom jeweils verwendeten Produkt.

Die Prophylaxe umfasst bei Hämophilie die von Blutungen unabhängige regelmäßige Substitution des Blutgerinnungsfaktors [22]. Ziel der Prophylaxe ist es, spontane Blutungen zu unterbinden und traumatische Blutungen zu verhindern [5]. Die Prophylaxe ist die Therapie der Wahl für Patienten mit schwerer Hämophilie B oder Patienten, die trotz mittelschwerer Hämophilie B eine starke Blutungsneigung aufweisen. Die Prophylaxe zielt darauf ab, mögliche Behinderungen und chronische Schmerzen so lange wie möglich hinauszuzögern oder zu vermeiden. Auch die WFH empfiehlt eine solche Prophylaxe, da nur so eine normale muskuloskelettale Funktion aufrechterhalten werden kann [12].

Im Rahmen des perioperativen Managements (z. B. bei durchzuführenden invasiven Eingriffen), soll die verstärkte Blutungsneigung durch den Einsatz von FIX-Konzentraten vermieden werden.

Gemäß den Leitlinien der WFH sollen den Patienten mit Hämophilie, die operiert werden müssen, ausreichende Mengen an Gerinnungsfaktorkonzentraten für die Operation selbst und zur Aufrechterhaltung einer angemessenen Versorgung nach der Operation für die Dauer der Genesung und/oder Rehabilitation zur Verfügung stehen.

Darüber hinaus empfiehlt die WFH bei kleineren chirurgischen Eingriffen eine Ersatztherapie über mindestens 3 Tage, bei größeren Eingriffen über mindestens 7-10 Tage. Bei der neuraxialen Anästhesie sind Faktorwerte über 50 I.E./dl erforderlich, um Blutungen und daraus resultierende neurologische Komplikationen zu vermeiden [12].

In einem multidisziplinären Behandlungsansatz werden neben der Kontrolle akuter Blutungen auch die Funktion des Muskel-Skelett-Apparates und die psychosoziale Gesundheit überwacht [12]. Die Behandlung umfasst:

- Ersatz der fehlenden Gerinnungsfaktoren (medikamentöse Therapie)
- Behandlung von Schmerzen
- Krankengymnastik
- Orthopädische Betreuung
- Psychosoziale Unterstützung

Die sowohl chronisch als auch akut unter Schmerzen leidenden Hämophilie-Patienten sollten möglichst nicht mit blutungsfördernden nichtsteroidalen Entzündungshemmern (*Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs*, NSAID) behandelt werden [12].

Der heutige Behandlungsstandard für Hämophilie B in Deutschland ist die FIX-Ersatztherapie. Die Therapie kann sowohl in Form einer Bedarfsbehandlung als auch als Prophylaxe verabreicht werden. Letzteres hat sich im Hinblick auf die hämophile Arthropathie und die Verbesserung der Lebensqualität als überlegene Therapiestrategie erwiesen [25, 36]. FIX wird durch eine intravenöse Infusion durch die Vene oder einen zentralen Venenkatheter verabreicht.

### ***Übertragung von Infektionserregern***

Da Bluttransfusionen nicht auf Kontamination getestet wurden kam es in den 1980er Jahren zu vermehrten Infektionen (60-70 % zwischen 1979 und 1985) mit HIV oder dem Hepatitis C Virus (HCV) bei Hämophilie-Patienten [37-40]. Aus diesem Grund stellen diese Infektionen bei der älteren Patientengeneration eine Begleiterkrankung der Hämophilie dar [41].

Obwohl die Infektionsrate in diesem Bereich weitestgehend eingedämmt werden konnte, sind die Überprüfung der Qualität sowie die Wirksamkeit der Blutgerinnungsfaktorkonzentrate von besonderer Bedeutung. Probleme bereiten beispielsweise noch sogenannte »nichtbehüllte« Viren wie das Parvovirus B19 oder die hiermit verwandte Variante PARV5 (auch PARV4 Genotyp 2), welche immer noch in den aus Plasma gewonnenen Faktorkonzentraten enthalten sein können [42, 43].

Auch weisen die WFH und die European Association for Haemophilia and Associated Disorders (EAHAD) in ihren Empfehlungen auf das Risiko der Übertragung von Prionen (z. B. Creutzfeld-Jakob-Erkrankung) durch plasmatische Faktorpräparate hin. Grund hierfür ist, dass Prionen im Herstellungsprozess aus plasmatischen FIX-Präparaten nicht inaktiviert werden können [12, 44].

### ***Katheter-assoziierte Infektionen***

Im Zuge der Substitutionstherapie treten im Rahmen der prophylaktischen Therapie oftmals Venenzugangsprobleme auf, welche die Anlage eines venösen Portsystems oder eines zentralen Venenkatheters (ZVK) erforderlich machen. Diese bergen jedoch Infektionsrisiken und das Risiko von Thrombosen, die wiederum eine Entfernung des ZVK notwendig machen [45].

### ***Hemmkörperbildung***

Eine zentrale Problematik in der Therapie von Hämophilie B ist das Auftreten von Hemmkörpern (Inhibitoren). Die Hemmkörperbildung ist die unerwünschte Reaktion des Körpers, Antikörper gegen den substituierten Blutgerinnungsfaktor zu bilden, der dadurch gehemmt bzw. inaktiv wird. Die Blutstillung wird dadurch wesentlich erschwert und besondere Behandlungsstrategien werden erforderlich [46].

Etwa 1-5 % aller Hämophilie B-Erkrankten bilden Hemmkörper [15, 21], während zeitgleich schwere allergische Reaktionen auftreten können [47]. Vorwiegend Patienten mit schwerer Hämophilie leiden unter der Bildung von Hemmkörpern gegen FIX-Präparate. So sind ca. 3-10 % der an Hämophilie B erkrankten Patienten von einer Hemmkörperbildung betroffen [48, 49]. Sie manifestiert sich meistens nach fünf bis 20 Expositionstagen [22]. Darüber hinaus können genetische Faktoren, die Familienhistorie sowie Ethnie und Umwelt das Auftreten von Hemmkörpern beeinflussen [26].

Die Hemmkörperbildung hat einen negativen Effekt auf die Lebensqualität der Patienten [50] und geht mit einer > 5-fach erhöhten Mortalitätsrate einher [51].

### ***Auswirkung von Hämophilie B auf die Lebensqualität***

Die im Rahmen der Hämophilie B auftretenden Blutungen haben nicht nur akute medizinische Folgen, sondern beeinträchtigen ebenfalls die Lebensqualität der Patienten. Als stärkste Einflussfaktoren auf die körperliche Lebensqualität werden die Bewegungseinschränkungen und die Schmerzintensität angesehen [52], während psychologische Aspekte wie Angst oder Depressionen sich am stärksten auf den allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten auswirken [53]. Studienergebnisse zeigen, dass Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Hämophilie B ihre jährliche Rate der beobachteten Blutungen signifikant gegenüber Patienten mit Bedarfsbehandlung reduzieren können und darüber hinaus eine Verbesserung ihrer Lebensqualität erfahren [54, 55]. Weiterhin können die als Folge von Hämophilie B auftretenden Schmerzen, funktionellen Einschränkungen und Depressionen einen Einfluss auf die Ausbildung, Arbeitsfähigkeit, Aktivitäten und Beziehungen der Betroffenen haben [56].

In einer Befragung von Patienten mit Hämophilie wurde festgestellt, dass sich die Erkrankung negativ auf das Beschäftigungsverhältnis auswirkt. Ein Anteil von 20 % der Befragten führte den Verlust der Stelle auf die Erkrankung zurück.

Zudem äußerten viele Patienten den Wunsch, auch kontaktintensive Sportarten, wie z. B. Fußball, betreiben zu dürfen. Insgesamt wird die große Anzahl an Komorbiditäten als eine zusätzliche Beeinträchtigung der Lebensqualität im Alltag wahrgenommen [57].

### 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.*

Hämophilie B ist eine zurzeit unheilbare Erkrankung, betroffene Patienten müssen lebenslang durch die Substitution von FIX behandelt werden. Entsprechend sind die in den Leitlinien formulierten Therapieziele sowie der dort benannte therapeutische Bedarf als richtungsweisend anzusehen [12, 15, 58]:

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

Zur weitgehenden Vermeidung von Blutungen und deren Konsequenzen ist eine Prophylaxe mit FIX-Präparaten als bevorzugte Therapieform für Kinder und Erwachsene mit häufigen und/oder lebensbedrohlichen Blutungen angezeigt [15, 59-61]. Die Substitution mit FIX erfolgt durch intravenöse Gabe entweder durch den Arzt im medizinischen Umfeld oder durch den Patienten oder Angehörige im häuslichen Umfeld als Heimselbstbehandlung. Mit Etranacogene Dezaparvovec (Hemgenix<sup>®</sup>) wurde am 20.02.2023 eine erste Gentherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit Hämophilie B zugelassen [34]. Die Auswirkungen auf die Versorgung von Patienten mit Hämophilie B ist noch unklar. Kinder und Jugendliche sind zudem nicht von der Zulassung umfasst.

Vor 2016 bildeten plasmatische und SHL-FIX-Präparate den Therapiestandard für die Behandlung der Hämophilie B in Deutschland. Mittlerweile sind eine Vielzahl von plasmatischen und SHL-FIX-Präparaten verfügbar, die ihre grundsätzliche Wirksamkeit in Bezug auf die Blutstillung und Reduktion von Blutungen nachweisen konnten. Jedoch führt die kurze Halbwertszeit dieser Präparate dazu, dass ein Bedarf an häufigen Applikationen (zur Aufrechterhaltung optimaler FIX-Aktivitätslevel) besteht, wodurch wiederholt venöse Zugänge notwendig sind.



Die häufige Verabreichung der Dosen schränkt die täglichen Aktivitäten der Patienten stark ein. Fehlende Therapieadhärenz ist daher einer der am häufigsten zitierten Gründe für das Scheitern einer Prophylaxebehandlung [62].

Mit der Einführung von EHL-FIX-Präparaten konnte ein wichtiger Meilenstein zur Deckung des Bedarfs an Therapieoptionen mit effektivem Blutungsschutz, reduzierter Behandlungsfrequenz, Verringerung der Blutungsraten sowie Steigerung der Lebensqualität der Patienten erreicht werden. Sowohl die gute Wirksamkeit, insbesondere aber auch eine niedrige Applikationsfrequenz, sind für Patienten bei der Wahl des Faktorpräparates wichtig, da hierdurch eine normale physische Aktivität in der überwiegenden Zeit ermöglicht wird [59, 63]. Ein höheres FIX-Aktivitätslevel führt oftmals zu einem aktiveren Lebensstil (Sport und Arbeit), während gleichzeitig das Risiko für Blutungen gering gehalten wird [59].

Nonacog beta pegol vereint die zuvor beschriebenen Vorteile von EHL-FIX-Präparaten. Der therapeutische Bedarf wird hinsichtlich einer effektiven Prophylaxebehandlung zum Schutz vor Blutungen durch eine lediglich einmal wöchentliche Anwendung (reduzierte Behandlungsfrequenz) gedeckt [1].

Das PK-Profil von Nonacog beta pegol ermöglicht mit der zugelassenen Dosierung einen FIX-Talspiegel von über 15 % über alle Altersgruppen und von bis zu 29 % bei Erwachsenen unter Prophylaxe [1]. Nonacog beta pegol zeigte bei vorbehandelten Patienten (*Previously Treated Patients* [PTP])  $\geq 12$  Jahren im Vergleich zu Eftrenonacog alfa eine zweifach höhere inkrementelle Recovery, eine vierfach größere Area under the Curve (AUC, FIX-Aktivitätslevel über die Zeit) und eine 1,2-fach längere Halbwertszeit [64]. Alle Patienten, die im Rahmen der PK-Bewertung im *Steady-State* überprüft wurden, hatten 168 Stunden nach Gabe einer wöchentlichen Dosis von 40 I.E./kg FIX-Aktivitäten von mehr als 0,24 I.E./ml [1].

Insbesondere die hohen Talspiegel, die durch die verlängerte Halbwertszeit von Nonacog beta pegol erzielt werden können, ermöglichen Patienten eine Steigerung der physischen Aktivität in Beruf und Alltag, ohne gleichzeitig das Risiko für Blutungsereignisse zu erhöhen. Davon profitieren sämtliche Patienten. Durch die gute Abdeckung der Patienten mit FIX werden zudem Folgeschäden wie Gelenkschäden und Schmerzen reduziert. Durch eine verbesserte Therapieadhärenz werden zudem langfristige und stark beeinträchtigende Folgeschäden wie z. B. Gelenkschäden und hieraus resultierende Schmerzen und Immobilität potenziell reduziert [66-69]. Darüber hinaus wird das Risiko der Entwicklung und Progression von Zielgelenken reduziert und selbst eine Auflösung bestehender Zielgelenke ist möglich. In klinischen Studien mit Patienten  $\geq 12$  Jahren waren 90 % bzw. 100 % der Zielgelenke zu Studienbeginn nach 12 bzw. 24 Monaten aufgelöst [62, 65].

Darüber hinaus besteht bei Nonacog beta pegol ein Alleinstellungsmerkmal gegenüber anderen FIX-Präparaten darin, dass im *Steady-State* eine routinemäßige Überwachung der FIX-Aktivität nach der Verabreichung nicht erforderlich ist [1]. Bei Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa wird hingegen eine Überwachung der FIX-Aktivität während der Behandlung empfohlen, um die Dosis und die Häufigkeit der Verabreichung festzulegen [66, 67].

Damit leistet Nonacog beta pegol einen wesentlichen Beitrag zur Erleichterung der Krankheitsbürde der Patienten, führt potenziell zu einer verbesserten Lebensqualität und unterstützt die Integration in ein normales soziales Leben.

Durch eine Halbwertszeit von 115 Stunden bei den  $\geq 18$ -Jährigen, 103 Stunden bei den 13- bis 17-Jährigen und 70-76 Stunden bei der für dieses Dossier relevanten Zielpopulation der  $\leq 12$ -Jährigen Patienten zählt Nonacog beta pegol zu den langwirksamen FIX-Präparaten [1]. Daraus ergibt sich eine Verringerung der Anzahl notwendiger Behandlungen im Vergleich zu plasmatischen oder rekombinanten SHL-FIX-Präparaten, welche zwei- bis dreimal pro Woche angewendet werden müssen.

In den klinischen Studien mit langer Beobachtungsdauer wurde gezeigt, dass Nonacog beta pegol gut verträglich ist und ein gutes Sicherheitsprofil aufweist. Außer den bereits allgemein für rekombinante Faktorpräparate bekannten Sicherheitsrisiken, sind keine weiteren bekannt.

In der Zulassungsstudie Paradigm 5 wurden bei PTP  $\leq 12$  Jahren keine Hemmkörper nachgewiesen [68]. In der Zulassungsstudie Paradigm 6 wurden bei vier von 50 PUP  $< 6$  Jahren Hemmkörper nachgewiesen, was innerhalb des erwarteten Bereichs für PUP mit Hämophilie B liegt [69].

Durch die verbesserte Temperaturstabilität werden Einschränkungen in der Handhabung des Arzneimittels, und somit an der Teilhabe an altersentsprechenden sozialen Aktivitäten vermieden. Hieraus ergeben sich deutliche Erleichterungen für Hämophilie B-Patienten, die auf eine Selbstbehandlung mit einem FIX-Präparat in ihrem alltäglichen Lebensumfeld angewiesen sind. Nonacog beta pegol kann einmalig bis zu sechs Monate bei einer Temperatur von bis zu 30°C gelagert werden [1].

In der Gesamtschau kann durch die Zulassung von Nonacog beta pegol für Patienten im Alter von  $< 12$  Jahren ein derzeit ungedeckter medizinischer Bedarf an Präparaten mit reduzierter Anwendungshäufigkeit bei gleichzeitig sehr hohem Blutungsschutz und verbesserter Blutungskontrolle zur Behandlung von Patienten mit Hämophilie B gedeckt werden.

### 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.*

Aufgrund der X-chromosomalen rezessiven Vererbung sind vorwiegend männliche Individuen von Hämophilie B betroffen. Der Anteil an Frauen mit Hämophilie B wird nach Angaben der jährlichen globalen Erhebung 2020 der WFH mit lediglich 5 % angegeben [21]. Darüber hinaus ist Hämophilie B bei weiblichen Individuen weniger stark ausgeprägt, sodass in der Regel keine FIX-Substitution erforderlich ist [41]. Aus diesem Grund beziehen sich die im Folgenden angegebenen Zahlen zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz ausschließlich auf die männliche Bevölkerung.

### Prävalenz

Eine valide Grundlage zur Bestimmung der Anzahl der Patienten mit Hämophilie in Deutschland stellen die Registerdaten des Deutschen Hämophilieregisters (DHR) dar. Die Patienten werden nach Art der Hämophilie, dem Schweregrad und dem Vorhandensein von Hemmkörpern getrennt aufgeführt und berichtet. Darüber hinaus erfolgt eine Einteilung in Kinder und Jugendliche sowie Erwachsene.

Des Weiteren werden Patienten, die eine Substitutionstherapie mit FIX benötigten, gesondert ausgewiesen. Eine Berichterstattung getrennt nach dem Geschlecht erfolgt jedoch nicht.

Seit 2017 gilt eine Meldepflicht der Patienten mit Hämophilie B für behandelnde Ärztinnen und Ärzte, weshalb davon auszugehen ist, dass die Daten ein valides und vollständiges Bild der Prävalenz der Hämophilie B in Deutschland ergeben.

Die im Jahresbericht 2020 des DHR gemeldeten Hämophilie B-Fälle betragen 922 für das Jahr 2019 [24]. Diese Zahl wird herangezogen, da der Jahresbericht 2020 bereits nachgemeldete Zahlen von Hämophilie B-Patienten für das Jahr 2019 enthält. Somit wird die Anzahl von Hämophilie B-Patienten für das Jahr 2019 als vollständig angesehen. Die 922 Fälle entsprechen bezogen auf die männliche Bevölkerung aller Altersgruppen in Deutschland im Jahr 2019 von 41.037.613 (Daten des Destatis: Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2019; Berichtstand 31.12.2019) einer Prävalenz von 2,247 Fällen pro 100.000 Männern (vgl. Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Prävalenz der Hämophilie B in Deutschland im Jahr 2019

Jahr	Männliche Bevölkerung aller Altersgruppen <sup>a</sup>	Prävalenz (pro 100.000) <sup>b</sup>	Hämophilie B-Patienten <sup>c</sup>
2019	41.037.613	2,247	922
Quelle: [24] a: Daten des Destatis: Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2019; Berichtstand 31.12.2019 b: Berechnung der Prävalenz der Hämophilie B auf Grundlage der Angabe des DHR von 922 Hämophilie B-Patienten im Jahr 2019 und der Angabe des Destatis über die männliche Bevölkerung aller Altersgruppen in Deutschland im Jahr 2019 von n = 41.037.613. c: Die im Jahresbericht 2020 des DHR gemeldeten Hämophilie B-Fälle betragen 922 für das Jahr 2019			

## Inzidenz

Zur Inzidenz der Hämophilie B liegen keine Daten spezifisch für Deutschland vor. Die verfügbaren Angaben aus internationalen Quellen variieren zwischen 2 Fällen pro 100.000 (1:50.000) [10] und 5 Fällen pro 100.000 (1:20.000) männlichen Lebendgeburten [12, 21]

Die geschätzte Inzidenz aus dem Bericht über die jährliche globale Erhebung 2020 der WFH sowie aus den WFH-Leitlinien für die Behandlung der Hämophilie beträgt 5,0 Fälle pro 100.000 männlichen Lebendgeburten für alle Schweregrade der Hämophilie B (1,5 Fälle für schwere Hämophilie B) [12, 21]. Auch eine Metaanalyse verschiedener nationaler Registerdaten ergab eine geschätzte Inzidenz von 5,0 Fällen pro 100.000 Männer für alle Schweregrade der Hämophilie B (1,5 Fälle für schwere Hämophilie B) [70].

Auf Grundlage dieser Angaben zur geschätzten Inzidenz von 2-5 Fällen pro 100.000 männlichen Lebendgeburten und den Daten des Destatis zur Anzahl der männlichen Lebendgeburten in Deutschland in den Jahren 2017 bis 2021 wurde die Patientenzahl von Neuerkrankten mit Hämophilie B errechnet. Es ergeben sich durchschnittlich 8 bis 20 neuerkrankte Patienten mit Hämophilie B pro Jahr in Deutschland (vgl. Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Inzidenz der Hämophilie B in Deutschland in den Jahren 2017 bis 2021

Jahre	Männliche Lebendgeburten <sup>a</sup>	Neuerkrankte bei Inzidenz von 2:100.000 <sup>b</sup>	Neuerkrankte bei Inzidenz von 5:100.000 <sup>b</sup>
2017	402.510	8	20
2018	404.052	8	20
2019	399.292	8	20
2020	397.385	8	20
2021	408.474	8	20

Quellen: [10, 12, 21, 71, 72]  
Destatis: Statistisches Bundesamt  
a: Die Daten zu den männlichen Lebendgeburten in Deutschland in den Jahren 2017 bis 2021 sind Destatis entnommen. Quellentext: Lebendgeborene: Deutschland, Jahre, Geschlecht; Berichtstand 29.08.2023.  
b: Berechnung auf Grundlage der Angaben aus dem Destatis zu den männlichen Lebendgeburten in Deutschland in den Jahren 2017 bis 2021 und in Bezug zur Inzidenz von 2:100.000-5:100.000.

## **Bewertung der Quellen**

Die Angaben des DHR sind bzgl. der Anzahl der Hämophilie B-Fälle in Deutschland repräsentativ. Sie beziehen sich auf den deutschen Versorgungskontext und sind, insbesondere durch die seit 2017 geltende Meldepflicht, als valide und vollständig anzusehen. Aus diesem Grund werden diese Angaben zugrunde gelegt, um die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation zu bestimmen (vgl. Kapitel 3.2.4).

Die Daten der WFH sind in Bezug auf ihre Vollständigkeit nicht nachzuprüfen. Die Daten beziehen sich auf verschiedene Länder und die zugrunde liegenden Quellen sind nicht vollständig bekannt. Demnach benennt die WFH auch keine konkreten Quellen bzgl. der für Deutschland berichteten Zahlen; diese liegen jedoch im gleichen Größenordnungsbereich wie die Zahlen des DHR.

Die Quellen berichten hinsichtlich der Prävalenz und Inzidenz von vergleichbaren Größenordnungen. Zu Unsicherheiten bezüglich der Prävalenz kommt es, da eine Berichterstattung getrennt nach dem Geschlecht in den benannten Quellen überwiegend nicht erfolgt und somit die Angaben nicht auf das Geschlecht schließen lassen. In Anbetracht der X-chromosomalen rezessiven Vererbung der Hämophilie B und damit vorwiegend männlichen Betroffenen, kann diese Unsicherheit jedoch vernachlässigt werden.

*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 die Angabe von Quellen.*

## Entwicklung der Prävalenz

Die im Jahresbericht 2020 des DHR gemeldeten Hämophilie B-Fälle betragen 922 für das Jahr 2019 [24]. Auf Grundlage von diesen 922 Hämophilie B-Patienten im Jahr 2019 und der Angabe des Destatis über die Anzahl der männlichen Bevölkerung aller Altersgruppen in Deutschland im Jahr 2019 von 41.037.613, errechnet sich eine Prävalenz von 2,246 Fällen pro 100.000 Männern. Legt man den vorausberechneten Bevölkerungsstand der männlichen Bevölkerung aller Altersgruppen (Variante: G1-L1-W1) zugrunde, errechnen sich von 2024 bis 2028 zwischen 922 bis 927 Hämophilie B-Fälle pro Jahr (vgl. Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Entwicklung der Prävalenz der Hämophilie B in Deutschland in den Jahren 2024 bis 2028

Jahre	Vorausberechnungen <sup>a</sup> (Männliche Bevölkerung aller Altersgruppen)	Geschätzte Prävalenz (pro 100.000) <sup>b</sup>	Hämophilie B-Patienten <sup>c</sup>
2024	41.280.000	2,246	927
2025	41.243.000	2,246	926
2026	41.199.000	2,246	925
2027	41.141.000	2,246	924
2028	41.071.000	2,246	922

Quellen: [24, 73, 74]

Destatis: Statistisches Bundesamt, DHR: Deutsches Hämophileregister

a: Die Daten zu den Vorausberechnungen der männlichen Bevölkerung aller Altersgruppen in Deutschland (Variante: G1-L1-W1) in den Jahren 2024 bis 2028 sind Destatis entnommen. Quelldokument:

Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021).

b: Berechnung der geschätzten Prävalenz der Hämophilie B auf Grundlage der Angabe des DHR von 922 Hämophilie B-Patienten im Jahr 2019 und der Angabe des Destatis über die männliche Bevölkerung aller Altersgruppen in Deutschland im Jahr 2019 von  $n = 41.037.613$ .

c: Berechnung auf Grundlage der Angaben aus dem Destatis zu den Vorausberechnungen der männlichen Bevölkerung aller Altersgruppen in Deutschland in den Jahren 2024 bis 2028 und in Bezug zur Prävalenz von 2,246 pro 100.000 (vgl. b).

## Entwicklung der Inzidenz

Auf Grundlage der Daten des Destatis zum vorausberechneten Bevölkerungsstand der männlichen Bevölkerung im Alter von  $< 1$  Jahr (Variante: G1-L1-W1) und in Bezug zur zugrunde gelegten Inzidenz von 2:100.000-5:100.000 errechnen sich bis 2028 zwischen 7 und 19 neue Hämophilie B-Fälle pro Jahr (vgl. Tabelle 3-8).

Die Ergebnisse zeigen, dass in den nächsten fünf Jahren, trotz demografischer Entwicklungen, keine Veränderung bei der Inzidenz der Hämophilie B zu erwarten ist.

Tabelle 3-8: Entwicklung der Inzidenz der Hämophilie B in Deutschland in den Jahren 2024 bis 2028

Jahre	Vorausberechnung der männlichen Bevölkerung < 1 Jahr <sup>a</sup>	Neuerkrankte bei Inzidenz von 2:100.000 <sup>b</sup>	Neuerkrankte bei Inzidenz von 5:100.000 <sup>b</sup>
2024	379.000	8	19
2025	375.000	8	19
2026	372.000	7	19
2027	368.000	7	18
2028	364.000	7	18

Quellen: [10, 12, 21, 71, 74]  
 Destatis: Statistisches Bundesamt  
 a: Die Daten zu den Vorausberechnungen der männlichen Bevölkerung < 1 Jahr in Deutschland (Variante: G1-L1-W1) in den Jahren 2024 bis 2028 sind Destatis entnommen. Quelldokument: Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021).  
 b: Berechnung auf Grundlage der Angaben aus dem Destatis zu den Vorausberechnungen der männlichen Bevölkerung < 1 Jahr in Deutschland in den Jahren 2024 bis 2028 und in Bezug zur Inzidenz von 2:100.000-5:100.000.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9: 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 Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-9: 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)
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von < 12 Jahren mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel)	117-122	103-108
FIX: (Blutgerinnungs-)Faktor IX		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9: 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.*

### Zielpopulation

Die für das vorliegende Dossier relevante Zielpopulation für Nonacog beta pegol beinhaltet alle behandlungsbedürftigen Hämophilie B-Patienten im Alter von < 12 Jahren, unabhängig von der Schwere der Erkrankung. Entsprechend führt auch der G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch des Nutzenbewertungsverfahrens zu Nonacog beta pegol (Beratungsanforderung 2017-B-054) vom 22.06.2017 aus, dass vorausgesetzt wird, „dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor IX substituierungspflichtige Patienten mit Hämophilie handelt“ (vgl. Kapitel 3.1.1) [75].

Für die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation werden die Angaben des DHR herangezogen. Diese beziehen sich auf den deutschen Versorgungskontext und sind, insbesondere durch die seit 2017 geltende Meldepflicht, als valide und vollständig anzusehen.

### Schritt 1: Anzahl der Hämophilie B-Patienten

Für die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird als Ausgangsbasis die berichtete Anzahl von Hämophilie B-Patienten des Jahres 2019 aus dem Jahresbericht 2020 des DHR verwendet (922 Hämophilie B-Patienten). Diese Zahl wird herangezogen, da der Jahresbericht 2020 bereits nachgemeldete Zahlen von Hämophilie B-Patienten für das Jahr 2019 enthält. Somit wird die Anzahl von Hämophilie B-Patienten für das Jahr 2019 als vollständig angesehen.

### Schritt 2: Anzahl von behandlungsbedürftigen Hämophilie B-Patienten

Im Jahresbericht 2020 werden für die 922 Hämophilie B-Patienten des Jahres 2019 keine Angaben dazu gemacht, welcher Anteil der Patienten behandlungsbedürftig ist.



Der Anteil behandlungsbedürftiger Patienten wurde deshalb den Angaben für das Jahr 2020 aus dem Jahresbericht 2020 entnommen: Hiernach haben 613 von insgesamt 860 Hämophilie B-Patienten eine Substitutionstherapie erhalten, dies entspricht 71,28 %.

Der so ermittelte Anteil an behandlungsbedürftigen Hämophilie B-Patienten wird auf die im Schritt 1 ermittelte Anzahl von 922 Hämophilie B-Patienten angewendet. Es ergeben sich demnach 657 behandlungsbedürftige Hämophilie B-Patienten.

### **Schritt 3: Anteil behandelte Hämophilie B-Patienten < 18 Jahre**

Aus dem Jahresbericht 2020 des DHR lässt sich die Zielpopulation nicht unmittelbar bestimmen, da lediglich Daten für die Altersgruppen < 18 Jahre und  $\geq 18$  Jahre vorliegen.

Basierend auf den Daten des DHR beträgt der berichtete prozentuale Anteil von Hämophilie B-Patienten < 18 Jahren 27,42 % für das Jahr 2019 und 26,28 % für das Jahr 2020.

Die prozentualen Unterschiede in der Altersverteilung zwischen den Jahren 2019 und 2020 werden als Unsicherheiten berücksichtigt und es wird eine Spanne für die Zielpopulation von Nonacog beta pegol angegeben. Dieses Verfahren trägt etwaigen Unsicherheiten durch die Veränderung der Altersverteilung Rechnung.

### **Schritt 4: Anteil behandelte Hämophilie B-Patienten < 12 Jahre**

Da das DHR keine Unterscheidung der Hämophilie B-Patienten nach konkreten Altersgruppen (0 bis < 6 Jahre; 6 bis < 12 Jahre; 12 bis < 18 Jahre) vornimmt, wird die prozentuale Verteilung der Altersgruppen anhand der Angaben des Destatis zur Altersverteilung der Bevölkerung in Deutschland im Jahr 2021 (Berichtsstand: 01.02.2023) auf die Daten des DHR-Jahresberichts 2020 angewendet.

Nach Angaben des Destatis beträgt der prozentuale Altersanteil aller < 18-Jährigen an der Gesamtbevölkerung in Deutschland 16,66 % und der Anteil aller Kinder < 12 Jahren an der Gesamtbevölkerung 11,24 %. Der prozentuale Altersanteil aller < 12-Jährigen (11,24 %) dividiert durch den Altersanteil aller < 18-Jährigen (16,66 %) ergibt einen prozentualen Anteil von 67,47 % aller < 12-Jährigen bezogen auf die < 18-Jährigen.

Laut Berechnungsschritt 3 betragen die prozentualen Anteile von Hämophilie B-Patienten < 18 Jahren 26,28 % für das Jahr 2020 und 27,42 % für das Jahr 2019.

Diese Werte werden jeweils mit dem prozentualen Anteil aller < 12-Jährigen bezogen auf die < 18-Jährigen (67,47 %) multipliziert. Es ergibt sich eine prozentuale Spanne von 17,73 % bis 18,50 % aller < 12-Jährigen behandlungsbedürftigen Hämophilie B-Patienten.

**Schritt 5: Anzahl aller < 12-Jährigen behandelten Hämophilie B-Patienten**

Zur Berechnung der Zielpopulation werden die 657 behandlungsbedürftigen Hämophilie B-Patienten (vgl. Schritt 1) mit der prozentualen Spanne von 17,73 % bis 18,50 % aller < 12-Jährigen behandlungsbedürftigen Hämophilie B-Patienten multipliziert. Es ergeben sich 117 (unterer Wert) bis 122 Patienten (oberer Wert) für die Zielpopulation.

**Schritt 6: Behandelte Hämophilie B-Patienten < 12 Jahre in der GKV**

Der Anteil von GKV-Versicherten im Jahr 2021 betrug 88,51 %. Dies entspricht 73.675.956 GKV-Versicherten (Gesundheitsberichterstattung des Bundes [GBE]; Berichtsstand: 01.07.2022) bezogen auf 83.237.124 Einwohner Deutschlands (Destatis; Berichtsstand: 01.02.2023).

Der prozentuale Anteil der GKV-Versicherten im Jahr 2021 (88,51 %) multipliziert mit dem unteren (117 Patienten) und dem oberen Wert (122 Patienten) der Zielpopulation ergibt 103 bis 108 behandlungsbedürftige Hämophilie B-Patienten < 12 Jahren in der GKV. Eine Darstellung der einzelnen Berechnungsschritte ist Tabelle 3-10 zu entnehmen. Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation nach Altersgruppe ist Tabelle 3-11 zu entnehmen.

Tabelle 3-10: Berechnungsschritte zur Ermittlung der Anzahl aller < 12-Jährigen behandelten Hämophilie B-Patienten in der GKV

Schritt	Beschreibung	Wert <sup>a</sup>
1	Anzahl der Hämophilie B-Patienten	922
2	Anzahl der behandelten Hämophilie B-Patienten (71 % von Schritt 1)	655
3	Anteil behandelter Hämophilie B-Patienten < 18 Jahre	2019: 27,42 % 2020: 26,28 %
4	Anteil aller < 12-Jährigen behandelten Hämophilie B-Patienten	2019: 18,50 % 2020: 17,73 %
5	Anzahl aller < 12-Jährigen behandelten Hämophilie B-Patienten	117-122
6	Anzahl behandelter Hämophilie B-Patienten in der GKV	103-108
Quelle: [24] GKV: Gesetzliche Krankenversicherung a: Die Ergebnisse für die Patientenzahlen werden auf den nächsten Patienten gerundet.		

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation nach Altersgruppe

Alter der Patienten	Prozentualer Anteil der Altersgruppe <sup>a</sup>	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation <sup>b</sup>	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation <sup>c</sup>
0 bis unter 6 Jahre	9,09-9,48 %	60-62	53-55
6 bis unter 12 Jahre	8,64-9,02 %	57-59	50-52
Gesamt	17,73-18,50 %	117-122 <sup>d</sup>	103-108 <sup>d</sup>

Quellen: [24, 76, 77]  
Destatis: Statistisches Bundesamt; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung  
a: Berechnung auf Grundlage des prozentualen Anteils von behandelten Hämophilie B-Patienten < 18 Jahre (26,28-27,42 %) multipliziert mit dem prozentualen Anteil der 0 bis unter 6-Jährigen (34,57 %) und 6 bis unter 12-Jährigen (32,89 %)  
b: Berechnung auf Grundlage der behandlungsbedürftigen Hämophilie B-Patienten (655) multipliziert mit dem prozentualen Anteil der 0 bis unter 6-Jährigen (9,09-9,48 %) und 6 bis unter 12-Jährigen (8,64-9,02 %) aus dem DHR  
c: Berechnung auf Grundlage des prozentualen Anteils der Patienten in der GKV laut Destatis (88,51 %) multipliziert mit der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.  
d: Die Ergebnisse für die Patientenzahlen werden auf den nächsten Patienten gerundet.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: 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
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: Faktor IX; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ist identisch mit der Anzahl der Patienten, für welche ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.

### 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.*

Die in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 dargestellten Informationen sind den zugrunde gelegten und referenzierten Quellen entnommen. Dabei handelt es sich um aktuelle Leitlinien, Fachinformationen und wissenschaftliche Publikationen.

Zur Identifikation relevanter Quellen bezüglich der Hämophilie B wurde eine orientierende Literaturrecherche in Form einer Handsuche im Internet und in der Datenbank MEDLINE via PubMed durchgeführt. Die Handsuche erfolgte dabei im Zeitraum vom 09.11.2022 bis zum 23.11.2022. Die Suche erfolgte anhand relevanter Suchbegriffe zur Epidemiologie sowie zur Prävalenz und Inzidenz von Hämophilie B. Identifizierte Quellen und Publikationen wurden auf ihre Eignung zum Einschluss anhand des Volltextes geprüft.

Die beschriebenen Daten zur Prävalenz und Inzidenz stützen sich schwerpunktmäßig auf Angaben des DHR.

Alle weiteren Daten zur Gesamtbevölkerung Deutschlands sowie zur Anzahl der GKV-Versicherten wurden den offiziellen Angaben des Destatis und des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) (Gesundheitsberichterstattung des Bundes) entnommen.

Für die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und die Anzahl der Patienten mit therapeutischem Zusatznutzen wurden die im DHR gemeldeten Hämophilie B-Fälle zugrunde gelegt.

### 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. Novo Nordisk. Fachinformation Refixia® 500/1000/2000/3000. 2023.
2. European Medicines Agency (EMA). Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006. 2023.
3. Alshaikhli A, Rokkam VR. Hemophilia B. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL)2022.
4. Olivieri M, Bidlingmaier C, Kurnik K. Plasmatische Hämostasestörungen. In: Reinhardt D, Nicolai T, Zimmer KP, editors. Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. Springer Medizin Springer medicine. 9., überarb. und erw. Aufl. ed. Berlin: Springer; 2014. p. 483-90.
5. Bolton-Maggs PHB, Pasi KJ. Haemophilias A and B. The Lancet. 2003;361(9371):1801-9.
6. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision German Modification Version 2023; 2022.
7. Coppola A, Di Capua M, Di Minno MND, Di Palo M, Marrone E, Leranò P, et al. Treatment of hemophilia: a review of current advances and ongoing issues. Journal of blood medicine. 2010;1:183-95.
8. National Hemophilia Foundation (NHF). Hemophilia B; 2022.
9. Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias--from royal genes to gene therapy. The New England journal of medicine. 2001;344(23):1773-9.
10. World Federation of Hemophilia (WFH). Protocols for the treatment of hemophilia and von Willebrand disease. 2022.
11. Bernardi F, Dolce A, Pinotti M, Shapiro AD, Santagostino E, Peyvandi F, et al. Major differences in bleeding symptoms between factor VII deficiency and hemophilia B. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2009;7(5):774-9.
12. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2020;26 Suppl 6:1-158.
13. Novo Nordisk. HaemCare: Hämophilie – Entstehung und Vererbung einfach erklärt; 2023.
14. Peters R, Harris T. Advances and innovations in haemophilia treatment. Nat Rev Drug Discov. 2018;17(7):493-508.
15. Bundesärztekammer (BÄK). Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten Gesamtnovelle 2020 in der vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats am 21.08.2020 beschlossenen Fassung. 2020.
16. Shen G, Gao M, Cao Q, Li W. The Molecular Basis of FIX Deficiency in Hemophilia B. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23(5).

17. Goodeve AC. Hemophilia B: molecular pathogenesis and mutation analysis. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH. 2015;13(7):1184-95.
18. Lee CA, Chi C, Pavord SR, Bolton-Maggs PHB, Pollard D, Hinchcliffe-Wood A, et al. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders--review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2006;12(4):301-36.
19. Rizza CR, Rhymes IL, Austen DE, Kernoff PB, Aroni SA. Detection of carriers of haemophilia: a 'blind' study. *British journal of haematology*. 1975;30(4):447-56.
20. Mannucci PM, Franchini M. Emerging drugs for hemophilia B. *Expert opinion on emerging drugs*. 2014;19(3):407-14.
21. World Federation of Hemophilia (WFH). Report on the Annual Global Survey 2020. 2021.
22. Pabinger I, Heistinger M, Muntean W, Reitter-Pfoertner SE, Rosenlechner S, Schindl T, et al. Hämophiliebehandlung in Österreich. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2015;127 Suppl 3:S115-30.
23. Eichler H, Pedroni MA, Halimeh S, Königs C, Langer F, Miesbach W, et al. Leitlinie der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) zur Struktur- und Prozessqualität von Hämophilie-Zentren. 2019. Report No.: 4.
24. Paul Ehrlich Institut (PEI). Deutsches Hämophileregister (DHR) - Jahresbericht 2020. Paul-Ehrlich-Institut (PEI); 2022.
25. Miesbach W, Schwäble J, Müller MM, Seifried E. Treatment Options in Hemophilia. *Deutsches Arzteblatt international*. 2019;116(47):791-8.
26. Oldenburg J, Pavlova A. Genetic risk factors for inhibitors to factors VIII and IX. *Haemophilia* : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2006;12 Suppl 6:15-22.
27. Tallen G. Hämophilie A und B. Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie; 2014.
28. Pergantou H, Matsinos G, Papadopoulos A, Platokouki H, Aronis S. Comparative study of validity of clinical, X-ray and magnetic resonance imaging scores in evaluation and management of haemophilic arthropathy in children. *Haemophilia* : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2006;12(3):241-7.
29. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH. 2014;12(11):1935-9.
30. Haberman B, Hilberg T., Sharrer I. S2k-Leitlinie Synovitis bei - Langfassung. AWMF Online; 2018.
31. van Vulpen LFD, Mastbergen SC, Lafeber FPJG, Schutgens REG. Differential effects of bleeds on the development of arthropathy - basic and applied issues. *Haemophilia* : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2017;23(4):521-7.
32. Fischer K, Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Berg HM. Effects of haemophilic arthropathy on health-related quality of life and socio-economic parameters. *Haemophilia* : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2005;11(1):43-8.
33. Roosendaal G, van den Berg HM, Lafeber FPJG, Bijlsma J. Pathologie der Synovitis und hämophilen Arthropathie. *Der Orthopäde*. 1999;28(4):323.
34. CSL Behring. Fachinformation Hemgenix®; 2023.
35. Berntorp ES, A.; Astermark, J.; Blanchette, V. S.; Collins, P. W.; Dimichele, D.; Escuriola, C.; Hay, C. R. M.; Hoots, W. K.; Leissinger, C. A.; Negrier, C.; Oldenburg, J.;

- Peerlinck, K.; Reding, M. T.; Hart, C. Inhibitor treatment in haemophilias A and B: summary statement for the 2006 international consensus conference. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2006;12 Suppl 6:1-7.
36. Franchini M, Frattini F, Crestani S, Sissa C, Bonfanti C. Treatment of hemophilia B: focus on recombinant factor IX. *Biologics: targets & therapy*. 2013;7:33-8.
37. Franchini M, Mannucci PM. Past, present and future of hemophilia: a narrative review. *Orphanet journal of rare diseases*. 2012;7:24.
38. Manco-Johnson MJ, Riske B, Kasper CK. Advances in care of children with hemophilia. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2003;29(6):585-94.
39. Mangiafico L, Perja M, Fusco F, Riva S, Mago D, Gringeri A. Safety and effectiveness of raltegravir in patients with haemophilia and anti-HIV multidrug resistance. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2012;18(1):108-11.
40. Mannucci PM. Hemophilia: treatment options in the twenty-first century. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2003;1(7):1349-55.
41. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Bröcker-Vriends AHJT, van Amstel HKP, van der Bom JG, van Diemen-Homan JEM, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood*. 2006;108(1):52-6.
42. Key NS, Negrier C. Coagulation factor concentrates: past, present, and future. *Lancet (London, England)*. 2007;370(9585):439-48.
43. Farrugia A. Guide for the assessment of clotting factor concentrates, 3rd edition: World Federation of Hemophilia (WFH); 2022.
44. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, et al. European principles of haemophilia care. *Haemophilia*. 2008;14(2):361-74.
45. van Dijk K, van der Bom JG, Bax KNMA, van der Zee DC, van den Berg MH. Use of implantable venous access devices in children with severe hemophilia: benefits and burdens. *Haematologica*. 2004;89(2):189-94.
46. Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada (AHCDC). A Guide to the Management of Patients with Inhibitors to Factor VIII and Factor IX; 2010.
47. Warrier I, Ewenstein BM, Koerper MA, Shapiro A, Key N, DiMichele D, et al. Factor IX inhibitors and anaphylaxis in hemophilia B. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 1997;19(1):23-7.
48. Darby SC, Keeling DM, Spooner RJD, Wan Kan S, Giangrande PLF, Collins PW, et al. The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality, 1977-99. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2004;2(7):1047-54.
49. Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, Calizzani G, Gatt A, Lambert T, et al. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *Thrombosis and haemostasis*. 2015;113(5):968-75.
50. Morfini M, Haya S, Tagariello G, Pollmann H, Quintana M, Siegmund B, et al. European study on orthopaedic status of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2007;13(5):606-12.
51. Eckhardt CL, Loomans JI, van Velzen AS, Peters M, Mauser-Bunschoten EP, Schwaab R, et al. Inhibitor development and mortality in non-severe hemophilia A. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2015;13(7):1217-25.
52. Elander J, Robinson G, Mitchell K, Morris J. An assessment of the relative influence of pain coping, negative thoughts about pain, and pain acceptance on health-related quality of life among people with hemophilia. *Pain*. 2009;145(1-2):169-75.

53. Triemstra AHM, van der Ploeg HM, Smit C, Briët E, Adèr HJ, Rosendaal FR. Well-being of haemophilia patients: a model for direct and indirect effects of medical parameters on the physical and psychosocial functioning. *Social Science & Medicine*. 1998;47(5):581-93.
54. Collins PW, Young G, Knobe K, Karim FA, Angchaisuksiri P, Banner C, et al. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. *Blood*. 2014;124(26):3880-6.
55. Valentino LA, Rusen L, Elezovic I, Smith LM, Korth-Bradley JM, Rendo P. Multicentre, randomized, open-label study of on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in haemophilia B subjects. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2014;20(3):398-406.
56. Buckner TW, Witkop M, Guelcher C, Sidonio R, Kessler CM, Clark DB, et al. 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. *European journal of haematology*. 2018;100(6):592-602.
57. Forsyth AL, Gregory M, Nugent D, Garrido C, Pilgaard T, Cooper DL, et al. Haemophilia Experiences, Results and Opportunities (HERO) Study: survey methodology and population demographics. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2013;20(1):44-51.
58. Peyvandi F, Berger K, Seitz R, Hilger A, Hecquet ML, Wierer M, et al. Kreuth V initiative: European consensus proposals for treatment of hemophilia using standard products, extended half-life coagulation factor concentrates and non-replacement therapies. *Haematologica*. 2020;105(8):2038-43.
59. Carcao M. Changing paradigm of prophylaxis with longer acting factor concentrates. *Haemophilia*. 2014;20(Suppl 4):99-105.
60. Berntorp E, Fischer K, Miners A. Models of prophylaxis. *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2012;18 Suppl 4:136-40.
61. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *The New England journal of medicine*. 2007;357(6):535-44.
62. Negrier C, Knobe K, Tiede A, Giangrande P, Moss J. Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia B. *Blood*. 2011;118(10):2695-701.
63. Furlan R, Krishnan S, Vietri J. Patient and parent preferences for characteristics of prophylactic treatment in hemophilia. *Patient preference and adherence*. 2015;9:1687-94.
64. Escuriola Ettingshausen C, Hegemann I, Simpson ML, Cuker A, Kulkarni R, Pruthi RK, et al. Favorable pharmacokinetics in hemophilia B for nonacog beta pegol versus recombinant factor IX-Fc fusion protein: A randomized trial. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2019;3(2):268-76.
65. Young G, Collins PW, Colberg T, Chuansumrit A, Hanabusa H, Lentz SR, et al. Nonacog beta pegol (N9-GP) in haemophilia B: A multinational phase III safety and efficacy extension trial (paradigm<sup>TM4</sup>). *Thromb Res*. 2016;141:69-76.
66. Swedish Orphan Biovitrum. Fachinformation Alprolix® 250/500/1000/2000/3000; 2021.
67. CSL Behring. Fachinformation Idelvion® 250/500/1000/2000/3500; 2023.
68. Novo Nordisk. Clinical Trial Report Trial ID: NN7999-3774 (paradigm 5). 2021.
69. Novo Nordisk. Clinical Trial Report Trial ID: NN7999-3895 (paradigm 6). 2023.
70. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, Makris M, Coffin D, Herr C, et al. Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries. *Annals of internal medicine*. 2019;171(8):540-6.



71. Giannelli F, Choo KH, Rees DJ, Boyd Y, Rizza CR, Brownlee GG. Gene deletions in patients with haemophilia B and anti-factor IX antibodies. *Nature*. 1983;303(5913):181-2.
72. Statistisches Bundesamt (Destatis). Lebendgeborene: Deutschland, Jahre, Geschlecht; 2023.
73. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht; 2022.
74. Statistisches Bundesamt (Destatis). Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung; 2021. [Access Date: 31.01.2023].
75. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2017-B-054. 2017.
76. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE). KM 6-Statistik; 2022.
77. Statistisches Bundesamt (Destatis). Altersstruktur der Bevölkerung in Deutschland zum 31. Dezember 2021; 2023.

### 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 3-26 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 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

Als ZVT für die Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B werden rekombinante FIX-Präparate herangezogen (vgl. Kapitel 3.1.1).

#### Ausschluss von plasmatischen FIX-Präparaten

Nach dem allgemeinen Stand der medizinischen Evidenz gelten sowohl rekombinante als auch plasmatische 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 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.

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15.07.2023). Eine detaillierte Kostenbetrachtung der Bedarfsbehandlung entfällt aufgrund der patientenindividuellen und situationsabhängigen Frequenz und Dosierung in Analogie zur Spruchpraxis von IQWiG und G-BA [1, 2]. Es werden nur die Kosten der Prophylaxe-Therapie dargestellt.

Der nachfolgenden Tabelle 3-13 können die in Deutschland verfügbaren Präparate zur Behandlung der Hämophilie B, die als ZVT für Nonacog beta pegol in Frage kommen, entnommen werden.

Tabelle 3-13: Präparate zur Behandlung der Hämophilie B

Wirkstoff	Handelsname
<b>Rekombinante FIX-Präparate</b>	
Albutreponacog alfa	Idelvion®
Eftrenonacog alfa	Alprolix®
Nonacog alfa	BeneFIX®
Nonacog gamma	Rixubis®
FIX: (Blutgerinnungs-)Faktor IX	

### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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.

Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Nonacog beta pegol (Refixia®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten < 6 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich einmal wöchentlich	52,1	1
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten 6 bis < 12 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich einmal wöchentlich	52,1	1
<b>Rekombinante FIX-Präparate</b>				
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten < 6 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich einmal wöchentlich	52,1	1
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten 6 bis < 12 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich einmal wöchentlich	52,1	1
Eftrenonacog alfa (Alprolix®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten < 6 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich einmal wöchentlich	52,1	1
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten 6 bis < 12 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich einmal wöchentlich	52,1	1
Nonacog alfa (BeneFIX®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten < 6 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich alle 3 bis 4 Tage	91,3-121,7	1
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten 6 bis < 12 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich alle 3 bis 4 Tage	91,3-121,7	1
Nonacog gamma (Rixubis®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten < 6 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich alle 3 bis 4 Tage	91,3-121,7	1
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten 6 bis < 12 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich alle 3 bis 4 Tage	91,3-121,7	1

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe<sup>a</sup></b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>	<b>Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)</b>
<p>FIX: (Blutgerinnungs-)Faktor IX; n.v.: nicht verfügbar  a: Die Angaben bezüglich der Population bzw. der Patientengruppen nach Alter wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen.  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.</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Nonacog beta pegol wird zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) angewendet. Die für dieses Dossier relevante Zielpopulation für Nonacog beta pegol beinhaltet alle behandlungsbedürftigen Hämophilie B-Patienten im Alter von < 12 Jahren, unabhängig von der Schwere der Erkrankung (vgl. Kapitel 3.2.4).

Die zu verabreichende Dosis und Verabreichungsdauer der Substitutionstherapie sind abhängig von dem Schweregrad des FIX-Mangels, der Lokalisation und dem Schweregrad der Blutung, dem klinischen Zustand des Patienten sowie vom jeweils verwendeten Produkt.

Bei der Behandlung von Hämophilie B-Patienten unterscheidet man zwischen Bedarfsbehandlung und Prophylaxe. Im vorliegenden Dossier werden nur die Kosten für die Prophylaxe dargestellt, da die Kosten für eine Bedarfsbehandlung patientenindividuell sind (vgl. Kapitel 3.3).

### **Prophylaxe**

Eine prophylaktische Behandlung wird dauerhaft gemäß den Angaben der jeweiligen Fachinformation der einzelnen FIX-Präparate gegeben. Zu berücksichtigen sind die in Tabelle 3-14 dargestellten Spannen für die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr. Diese Angaben wurden den gültigen Fachinformationen der FIX-Präparate entnommen.

Nonacog beta pegol wird im Rahmen der Prophylaxe bei der dossierrelevanten Zielpopulation (Kinder < 12 Jahre) kontinuierlich alle sieben Tage mit 40 I.E./kg Körpergewicht verabreicht. Damit ergeben sich 52,1 Behandlungen pro Patient pro Jahr.

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten von Nonacog beta pegol sowie der ZVT wird eine prophylaktische Behandlung herangezogen. Die Behandlungsdauer je Behandlung beträgt einen Tag (vgl. Tabelle 3-14).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Nonacog beta pegol (Refixia®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten < 6 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich einmal wöchentlich	52,1
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten 6 bis < 12 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich einmal wöchentlich	52,1
<b>Rekombinante FIX-Präparate</b>			
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten < 6 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich einmal wöchentlich	52,1
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten 6 bis < 12 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich einmal wöchentlich	52,1
Eftrenonacog alfa (Alprolix®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten < 6 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich einmal wöchentlich	52,1
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten 6 bis < 12 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich einmal wöchentlich	52,1
Nonacog alfa (BeneFIX®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten < 6 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich alle 3 bis 4 Tage	91,3-121,7
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten 6 bis < 12 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich alle 3 bis 4 Tage	91,3-121,7

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Nonacog gamma (Rixubis®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten < 6 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich alle 3 bis 4 Tage	91,3-121,7
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten 6 bis < 12 Jahre)	Prophylaxe, kontinuierlich alle 3 bis 4 Tage	91,3-121,7
FIX: (Blutgerinnungs-)Faktor IX a: Die Angaben bezüglich der Population bzw. der Patientengruppen nach Alter wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen.			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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.

Tabelle 3-16: 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) <sup>a</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (inkl. Verwurf) (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Nonacog beta pegol (Refixia®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten < 6 Jahre), Prophylaxe	52,1	1.000	52.100
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten 6 bis < 12 Jahre), Prophylaxe	52,1	1.500	78.150
<b>Rekombinante FIX-Präparate</b>				
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten < 6 Jahre), Prophylaxe	52,1	750-1.000	39.075-52.100
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten 6 bis < 12 Jahre), Prophylaxe	52,1	1.250-1.750	65.125-91.175
Eftrenonacog alfa (Alprolix®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten < 6 Jahre), Prophylaxe	52,1	1.000	52.100
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten 6 bis < 12 Jahre), Prophylaxe	52,1	1.750-2.000	91.175-104.200
Nonacog alfa (BeneFIX®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten < 6 Jahre), Prophylaxe	91,3-121,7	1.000	91.300-121.700 <sup>b</sup>



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) <sup>a</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (inkl. Verwurf) (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten 6 bis < 12 Jahre), Prophylaxe	91,3-121,7	1.500	136.950-182.550
Nonacog gamma (Rixubis®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten < 6 Jahre), Prophylaxe	91,3-121,7	750-1.250	68.475-152.125
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten 6 bis < 12 Jahre), Prophylaxe	91,3-121,7	1.500-2.750	136.950-334.675

DDD: Daily defined dose; FIX: (Blutgerinnungs-)Faktor IX; n.v.: nicht verfügbar;  
a: Der exakte Verbrauch der FIX-Präparate pro Gabe pro Patient errechnet sich nach folgender Formel:  
Exakter Verbrauch pro Gabe (I.E.) = Dosierung (I.E./kg Körpergewicht) × kg Körpergewicht.  
b: Zur Berechnung des Jahresverbrauchs pro Patient bei BeneFIX® wird laut Fachinformation die durchschnittliche Dosis von 40 I.E./kg, verabreicht in einem 3- bis 4-tägigen Abstand, zugrunde gelegt. Die in der Fachinformation speziell für Kinder und Jugendliche aufgeführte Dosierung mit längerem Dosierungsintervall (3-7 Tage) wird nicht berücksichtigt, da sie im Widerspruch zum vorherigen Absatz der Fachinformation („insbesondere bei jüngeren Patienten können kürzere Intervalle oder höhere Dosen erforderlich sein“) steht.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 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).

Dosisangaben zu FIX-Präparaten werden bezugnehmend auf den Standard der World Health Organization (WHO) in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben. Das FIX-Aktivitätslevel kann ebenfalls in I.E., aber auch als Prozentsatz (entsprechend dem standardisierten Humanplasma) ausgedrückt werden [3].

Die Dosierung von FIX-Präparaten erfolgt bezogen auf das Körpergewicht des jeweiligen Patienten in Kilogramm (kg). Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde.

Für die Berechnung des Verbrauchs wird im vorliegenden Dossier ein durchschnittliches Körpergewicht für die relevanten Altersgruppen entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik des Mikrozensus 2017 zugrunde gelegt [4]. Für das zugrundeliegende Durchschnittsgewicht (kg) in der jeweiligen männlichen Altersgruppe < 12 Jahren wurde der Mittelwert der Altersgruppe verwendet: 6 bis unter 12 Jahre: 32,7 kg; unter 6 Jahre: 15,1 kg. Der Verbrauch an FIX-Präparaten bei Patienten mit Hämophilie B richtet sich nach dem jeweiligen Bedarf und ist patientenindividuell verschieden. Aus diesem Grund kann der Verbrauch der patientenindividuellen Bedarfstherapie nicht bestimmt werden.

Es wird der theoretische Jahresverbrauch von Nonacog beta pegol sowie der Wirkstoffe (FIX-Präparate) der ZVT dargestellt, der zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B benötigt wird. Der Verbrauch wird gemäß der jeweiligen Fachinformation pro Injektion für die relevanten Altersgruppen (Kinder bis unter 6 Jahre, Kinder ab 6 bis unter 12 Jahre) berechnet. Nachfolgend werden die zur Berechnung des Jahresverbrauchs pro Patient herangezogenen Informationen pro FIX-Präparat beschrieben.

Die empfohlenen Dosierungen für rekombinante **FIX-Präparate** sind gemäß aktuell gültigen Fachinformationen für die Zielpopulation der Kinder < 12 Jahren die folgenden:

Für Nonacog beta pegol gilt gemäß Fachinformation für Erwachsene und Kinder < 12 Jahren ein Dosierungsschema von 40 I.E./kg Körpergewicht (einmal wöchentlich).

Albutrepenonacog alfa (Idelvion<sup>®</sup>)

- Zur Prophylaxe liegt die empfohlene Dosierung bei 35-50 I.E./kg Körpergewicht einmal wöchentlich. In manchen Fällen, besonders bei jungen Patienten, können kürzere Dosisintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

Eftrenonacog alfa (Alprolix<sup>®</sup>)

- Die empfohlene Anfangsdosis ist 50-60 I.E./kg Körpergewicht alle 7 Tage. Bei Kindern unter 12 Jahren können höhere Dosen oder häufigere Gaben notwendig sein.

Nonacog alfa (BeneFIX<sup>®</sup>)

- Zur Prophylaxe liegt die durchschnittliche Dosis bei 40 I.E./kg Körpergewicht (Bereich: 13 - 78 I.E./kg), verabreicht in einem 3- bis 4-tägigem Abstand. In einigen Fällen, insbesondere bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

Nonacog gamma (Rixubis<sup>®</sup>)

- Der empfohlene Dosisbereich für Kinder unter 12 Jahren liegt bei 40-80 I.E./kg Körpergewicht im Abstand von 3 bis 4 Tagen. In manchen Fällen können, abhängig von Pharmakokinetik, Alter, Blutungsphänotyp und körperlicher Aktivität des einzelnen Patienten, kürzere Abstände zwischen den Infusionen oder höhere Dosen erforderlich sein.

Da FIX-Präparate nach Rekonstitution nur maximal 8 Stunden stabil sind und daher nicht aufbewahrt werden können, muss der Verwurf berücksichtigt werden, folglich wird der Verbrauch pro Injektion abgebildet. Die chemische und physikalische Stabilität bei der Anwendung von Nonacog beta pegol nach Rekonstitution wurde bei einer Lagerung im Kühlschrank (2-8°C) für 24 Stunden und bei einer Lagerung bei Raumtemperatur ( $\leq 30^\circ\text{C}$ ) vor Licht geschützt für 4 Stunden nachgewiesen [5].

In den nachfolgenden Tabellen ist der Verbrauch pro Gabe auf der Grundlage des gewichtsadjustierten Bedarfs an I.E. pro Injektion dargestellt, der sich unter Berücksichtigung der verfügbaren Packungsgrößen ergibt, wobei die kostengünstigste Art der Berechnung zugrunde gelegt wird.

Tabelle 3-17: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für Nonacog beta pegol (Refixia®)

Altersgruppe (durchschnittliches Gewicht eines männlichen Hämophilie B Patienten)	Dosierung/ Verbrauch laut Fach- information (I.E./kg)	Exakter Verbrauch pro Gabe (I.E.)	Anzahl verwendeter Packungen je verfügbarer Packungsgröße (I.E.)				Verbrauch pro Gabe (I.E.) inkl. Verwurf
			500	1.000	2.000	3.000 <sup>a</sup>	
Patienten < 6 Jahre (Ø Gewicht: 15,1 kg)	40	604,00 I.E.	0	1	0	0	1.000 I.E.
Patienten 6 bis < 12 Jahre (Ø Gewicht: 32,7 kg)	40	1.308,00 I.E.	1	1	0	0	1.500 I.E.

Quelle: [5]  
I.E: Internationale Einheit; kg: Kilogramm  
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.

Tabelle 3-18: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für Albutreponacog alfa (Idelvion®)

Altersgruppe (durchschnittliches Gewicht eines männlichen Hämophilie B Patienten)	Dosierung/ Verbrauch laut Fach- information (I.E./kg)	Exakter Verbrauch pro Gabe (I.E.)	Anzahl verwendeter Packungen je verfügbarer Packungsgröße (I.E.)					Verbrauch pro Gabe (I.E.) inkl. Verwurf
			250	500	1.000	2.000	3.500	
Patienten < 6 Jahre (Ø Gewicht: 15,1 kg)	35	528,50 I.E.	1	1	0	0	0	750 I.E.
	50	755,00 I.E.	0	0	1	0	0	1.000 I.E.
Patienten 6 bis < 12 Jahre (Ø Gewicht: 32,7 kg)	35	1.144,50 I.E.	1	0	1	0	0	1.250 I.E.
	50	1.635,00 I.E.	1	1	1	0	0	1.750 I.E.

Quelle: [6]  
I.E.: Internationale Einheit; kg: Kilogramm

Tabelle 3-19: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für Eftrenonacog alfa (Alprolix®)

Altersgruppe (durchschnittliches Gewicht eines männlichen Hämophilie B Patienten)	Dosierung/ Verbrauch laut Fach- information (I.E./kg)	Exakter Verbrauch pro Gabe (I.E.)	Anzahl verwendeter Packungen je verfügbarer Packungsgröße (I.E.)					Verbrauch pro Gabe (I.E.) inkl. Verwurf
			250	500	1.000	2.000	3.000	
Patienten < 6 Jahre (Ø Gewicht: 15,1 kg)	50	755,00 I.E.	0	0	1	0	0	1.000 I.E.
	60	906,00 I.E.	0	0	1	0	0	1.000 I.E.
Patienten 6 bis < 12 Jahre (Ø Gewicht: 32,7 kg)	50	1.635,00 I.E.	1	1	1	0	0	1.750 I.E.
	60	1.962,00 I.E.	0	0	0	1	0	2.000 I.E.

Quelle: [7]  
I.E.: Internationale Einheit; kg: Kilogramm

Tabelle 3-20: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für Nonacog alfa (BeneFIX®)

Altersgruppe (durchschnittliches Gewicht eines männlichen Hämophilie B Patienten)	Dosierung/ Verbrauch laut Fach- information (I.E./kg)	Exakter Verbrauch pro Gabe (I.E.)	Anzahl verwendeter Packungen je verfügbarer Packungsgröße (I.E.)					Verbrauch pro Gabe (I.E.) inkl. Verwurf
			250	500	1.000	2.000	3.000	
Patienten < 6 Jahre (Ø Gewicht: 15,1 kg)	40	604,00 I.E.	1	1	0	0	0	750 I.E.
Patienten 6 bis < 12 Jahre (Ø Gewicht: 32,7 kg)	40	1.308,00 I.E.	0	1	1	0	0	1.500 I.E.

Tabelle 3-21: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für Nonacog gamma (Rixubis®)

Altersgruppe (durchschnittliches Gewicht eines männlichen Hämophilie B Patienten)	Dosierung/ Verbrauch laut Fach- information (I.E./kg)	Exakter Verbrauch pro Gabe (I.E.)	Anzahl verwendeter Packungen je verfügbarer Packungsgröße (I.E.)					Verbrauch pro Gabe (I.E.) inkl. Verwurf
			250	500	1.000	2.000	3.000	
Patienten < 6 Jahre (Ø Gewicht: 15,1 kg)	40	604,00 I.E.	1	1	0	0	0	750 I.E.
	80	1.208,00 I.E.	1	0	1	0	0	1.250 I.E.
Patienten 6 bis < 12 Jahre (Ø Gewicht: 32,7 kg)	40	1.308,00 I.E.	0	1	1	0	0	1.500 I.E.
	80	2.616,00 I.E.	1	1	0	1	0	2.750 I.E.

Quelle: [8]  
I.E.: Internationale Einheit; kg: Kilogramm

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

Geben Sie in Tabelle 3-22 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 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Packung	Kosten pro Packung	Rabatt § 130a SGB V	Rabatt § 130 SGB V	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Kosten pro Packung je I.E.	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte je I.E.
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>						
Nonacog beta pegol (Refixia®) 500 I.E.; PZN: 13451425	958,33 €	89,89 €	2,00 €	866,44 €	1,92 €	1,73 €
Nonacog beta pegol (Refixia®) 1.000 I.E.; PZN: 13451454	1.893,87 €	179,78 €	2,00 €	1.712,09 €	1,89 €	1,71 €
Nonacog beta pegol (Refixia®) 2.000 I.E.; PZN: 13451460	3.730,11 €	359,55 €	2,00 €	3.368,56 €	1,87 €	1,68 €
Nonacog beta pegol (Refixia®) 3.000 I.E.; PZN: n.v. <sup>a</sup>	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
<b>Rekombinante FIX-Präparate</b>						
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) 250 I.E.; PZN: 11551855	478,81 €	44,37 €	2,00 €	432,44 €	1,92 €	1,73 €
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) 500 I.E.; PZN: 11551861	946,35 €	88,75 €	2,00 €	855,60 €	1,89 €	1,71 €
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) 1.000 I.E.; PZN: 11551878	1.870,62 €	177,50 €	2,00 €	1.691,12 €	1,87 €	1,69 €

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

Bezeichnung der Packung	Kosten pro Packung	Rabatt § 130a SGB V	Rabatt § 130 SGB V	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Kosten pro Packung je I.E.	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte je I.E.
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) 2.000 I.E.; PZN: 11551884	3.683,62 €	355,00 €	2,00 €	3.326,62 €	1,84 €	1,66 €
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) 3.500 I.E.; PZN: 16782329	6.403,14 €	621,25 €	2,00 €	5.779,89 €	1,83 €	1,65 €
Eftrenonacog alfa (Alprolix®) 250 I.E.; PZN: 11711098	474,33 €	18,31 €	2,00 €	454,02 €	1,90 €	1,82 €
Eftrenonacog alfa (Alprolix®) 500 I.E.; PZN: 11711106	937,39 €	36,63 €	2,00 €	898,76 €	1,87 €	1,80 €
Eftrenonacog alfa (Alprolix®) 1.000 I.E.; PZN: 11711112	1.853,27 €	73,25 €	2,00 €	1.778,02 €	1,85 €	1,78 €
Eftrenonacog alfa (Alprolix®) 2.000 I.E.; PZN: 11711135	3.648,92 €	146,50 €	2,00 €	3.500,42 €	1,82 €	1,75 €
Eftrenonacog alfa (Alprolix®) 3.000 I.E.; PZN: 17274687	5.444,57 €	219,75 €	2,00 €	5.222,82 €	1,81 €	1,74 €
Nonacog alfa (BeneFIX®) 250 I.E.; PZN: 00059950	287,27 €	26,19 €	2,00 €	259,08 €	1,15 €	1,04 €
Nonacog alfa (BeneFIX®) 500 I.E.; PZN: 00059967	563,22 €	52,39 €	2,00 €	508,83 €	1,13 €	1,02 €
Nonacog alfa (BeneFIX®) 1.000 I.E.; PZN: 00059973	1.115,15 €	104,77 €	2,00 €	1.008,38 €	1,12 €	1,01 €
Nonacog alfa (BeneFIX®) 2.000 I.E.; PZN: 02652149	2.197,93 €	209,54 €	2,00 €	1.986,39 €	1,10 €	0,99 €
Nonacog alfa (BeneFIX®) 3.000 I.E.; PZN: 00692239	3.268,09 €	314,32 €	2,00 €	2.951,77 €	1,09 €	0,98 €

Bezeichnung der Packung	Kosten pro Packung	Rabatt § 130a SGB V	Rabatt § 130 SGB V	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Kosten pro Packung je I.E.	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte je I.E.
Nonacog gamma (Rixubis®) 250 I.E.; PZN: 11047401	280,25 €	25,53 €	2,00 €	252,72 €	1,12 €	1,01 €
Nonacog gamma (Rixubis®) 500 I.E.; PZN: 11047418	549,23 €	51,06 €	2,00 €	496,17 €	1,10 €	0,99 €
Nonacog gamma (Rixubis®) 1.000 I.E.; PZN: 11047424	1.087,22 €	102,12 €	2,00 €	983,10 €	1,09 €	0,98 €
Nonacog gamma (Rixubis®) 2.000 I.E.; PZN: 11047430	2.143,74 €	204,24 €	2,00 €	1.937,50 €	1,07 €	0,97 €
Nonacog gamma (Rixubis®) 3.000 I.E.; PZN: 11047447	3.186,80 €	306,36 €	2,00 €	2.878,44 €	1,06 €	0,96 €
I.E.: Internationale Einheit; n.v.: nicht verfügbar; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch 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.						

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Durch Inkrafttreten des Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) und damit einhergehenden Änderungen in § 47 Arzneimittelgesetz (AMG), werden seit dem 01.09.2020 FIX-Präparate nicht mehr direkt von Krankenhäusern und Hämophilie-Zentren, sondern über öffentliche Apotheken vertrieben und unterliegen der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV). Daher sind alle für eine regelhafte Kostenberechnung im Rahmen der frühen Nutzenbewertung relevanten Informationen in der Lauer-Taxe der Präparate gelistet.

Die Preise für die Grundlage der Kostenberechnung in Tabelle 3-22 der FIX-Präparate wurden den jeweiligen Lauer-Taxe-Einträgen (Stand: 15.07.2023) entnommen.

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben.

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Diese wurden mit den Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, multipliziert.



### 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 3-23 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.*

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

Tabelle 3-23: 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>				
Nonacog beta pegol (Refixia®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten < 12 Jahre)	keine	0	0
<b>Rekombinante FIX-Präparate</b>				
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten < 12 Jahre)	Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems – Faktor IX Gebührenordnungs- position 32218)	Patienten- individuell unterschiedlich	Patienten- individuell unterschiedlich
Eftrenonacog alfa (Alprolix®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten < 12 Jahre)	Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems – Faktor IX Gebührenordnungs- position 32218)	Patienten- individuell unterschiedlich	Patienten- individuell unterschiedlich
Nonacog alfa (BeneFIX®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten < 12 Jahre)	Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems – Faktor IX Gebührenordnungs- position 32218)	Patienten- individuell unterschiedlich	Patienten- individuell unterschiedlich
Nonacog gamma (Rixubis®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten < 12 Jahre)	Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems – Faktor IX Gebührenordnungs- position 32218)	Patienten- individuell unterschiedlich	Patienten- individuell unterschiedlich
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Grundsätzlich wird bei FIX-Präparaten von einem einheitlichen Bedarf an Routinemaßnahmen ausgegangen, da sich diese in erster Linie aus der Indikation ableiten und nicht aus der Anwendung eines einzelnen Arzneimittels. Im Hinblick auf die Gebührenordnungsposition 32218 (Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems – Faktor IX) ergibt sich jedoch entsprechend der Fachinformationen ein regelhafter Unterschied bei der notwendigen Inanspruchnahme der ärztlichen Behandlung. Demnach ist bei Nonacog beta pegol eine routinemäßige Überwachung der FIX-Aktivität zum Zweck einer Anpassung der Dosis nicht erforderlich. Im klinischen Studienprogramm wurde keine Dosisanpassung vorgenommen. In allen Altersgruppen wurden mittlere FIX-Talspiegel im *Steady-State* von  $\geq 15\%$  beobachtet [5]. Bei den anderen in der Tabelle 3-23 aufgeführten FIX-Präparaten werden zur Festlegung der benötigten Dosis und Infusionshäufigkeiten hingegen geeignete Bestimmungen der FIX-Spiegel im Verlauf der Behandlung empfohlen. Die Kosten für diese zusätzlich notwendige GKV-Leistung ist in Abhängigkeit der zugrundeliegenden Dosierung je Präparat (gemäß Fachinformationen) patientenindividuell und führen zu individuellen Mehrkosten.

Nach wiederholter Behandlung mit FIX-Präparaten sollten Patienten auf die Entwicklung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörpern) überwacht werden. Wenn die erwarteten Spiegel der FIX-Aktivität im Plasma nicht erreicht werden, oder die Blutung nicht mit einer entsprechenden Dosis beherrscht wird, sollte ein Test durchgeführt werden, um das Vorhandensein von Hemmkörpern zu bestimmen. In diesem Fall bestehen laut den Angaben der Fachinformationen keine regelhaften Unterschiede in der Inanspruchnahme zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen zwischen Nonacog beta pegol und der ZVT. Daher werden die Leistungen nicht in die Berechnung der Jahrestherapiekosten unter Abschnitt 3.3.5 einbezogen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-23 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 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems – Faktor IX (Gebührenordnungsposition 32218)	24,10 €
Quelle: [9] EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben der in Tabelle 3-24 aufgeführten zusätzlichen GKV-Leistungen sind dem Katalog des einheitlichen Bewertungsmaßstabs für ärztliche Leistungen (EBM) der kassenärztlichen Bundesvereinigung (Stand: Quartal II/2023) entnommen [9].

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, wurden die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, wurden nicht abgebildet [1].

*Geben Sie in Tabelle 3-25 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-23 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-24 (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 3-25: 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 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>				
Nonacog beta pegol (Refixia®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten < 12 Jahre)	keine	0 €	0 €
<b>Rekombinante FIX-Präparate</b>				
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten < 12 Jahre)	Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems – Faktor IX Gebührenordnungsposition 32218)	n.b.	n.b.

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
Eftrenonacog alfa (Alprolix®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten < 12 Jahre)	Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems – Faktor IX Gebührenordnungs- position 32218)	n.b.	n.b.
Nonacog alfa (BeneFIX®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten < 12 Jahre)	Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems – Faktor IX Gebührenordnungs- position 32218)	n.b.	n.b.
Nonacog gamma (Rixubis®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten < 12 Jahre)	Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems – Faktor IX Gebührenordnungs- position 32218)	n.b.	n.b.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; n.b.: nicht berechenbar				

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-26 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 3-26: 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. Patientengruppe	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>				
Nonacog beta pegol (Refixia®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten < 6 Jahre), Prophylaxe	0 €	0 €	89.199,89 €
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten 6 bis < 12 Jahre), Prophylaxe	n.b.	n.b.	134.341,41 €
<b>Rekombinante FIX-Präparate</b>				
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten < 6 Jahre), Prophylaxe	n.b.	n.b.	67.106,88 €-88.107,35 €
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten 6 bis < 12 Jahre), Prophylaxe	n.b.	n.b.	110.637,48 €-155.214,24 €
Eftrenonacog alfa (Alprolix®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten < 6 Jahre), Prophylaxe	n.b.	n.b.	92.634,84 €
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten 6 bis < 12 Jahre), Prophylaxe	n.b.	n.b.	163.114,68 €-182.371,88 €
Nonacog alfa (BeneFIX®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten < 6 Jahre), Prophylaxe	n.b.	n.b.	92.065,09 €-122.719,85 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in €
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten 6 bis < 12 Jahre), Prophylaxe	n.b.	n.b.	138.521,27 €-184.644,46 €
Nonacog gamma (Rixubis®)	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten < 6 Jahre), Prophylaxe	n.b.	n.b.	68.373,66 €-150.399,29 €
	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B (Patienten 6 bis < 12 Jahre), Prophylaxe	n.b.	n.b.	135.057,35 €-326.933,66 €

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; n.b.: nicht berechenbar

Bei der Behandlung der Hämophilie B werden prophylaktische und anlassbezogene Therapiestrategien unterschieden. Eine Bedarfsbehandlung kann aufgrund von spontanen Blutungen während der Prophylaxe oder aufgrund von Traumata indiziert sein, die nicht berechenbar oder vorhersehbar sind. Der Verbrauch kann daher nicht sinnvoll berechnet werden. Deshalb wurden die Jahrestherapiekosten nicht weiter kalkuliert und in Tabelle 3-26 als „patientenindividuell unterschiedlich“ bezeichnet.

Die Ermittlung der Jahrestherapiekosten im Rahmen der Prophylaxe baut auf der Zielpopulation und der entsprechenden Verteilung in den Alterstranchen (< 6 Jahre und 6 bis < 12 Jahre) auf. Der Verbrauch von Injektionspulver bzw. Trockensubstanz richtet sich nach dem tatsächlichen Verbrauch inklusive Verwurf.

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben.

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Diese wurden mit den Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, multipliziert [1].

### 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.*

### **Kontraindikationen und Therapieabbrüche**

Die Fachinformation von Nonacog beta pegol macht bezüglich Kontraindikationen folgende Angaben:

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 aufgeführten Hilfsstoffe (Histidin, Saccharose, Polysorbat 80, Mannitol, Natriumhydroxid, Salzsäure, Lösungsmittel, Wasser für Injektionszwecke). Bekannte allergische Reaktion auf Hamsterprotein [5].

Gegenanzeigen betreffen sämtliche FIX-Präparate und sind im Einzelfall vorkommende Überempfindlichkeiten gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Präparates. Sie beeinflussen den Versorgungsanteil nicht.

Für das im vorliegenden Modul betrachtete Anwendungsgebiet (Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten < 12 Jahre mit Hämophilie B [angeborener FIX-Mangel]) wurde keine vergleichende Studie gegenüber der ZVT identifiziert (vgl. Modul 4A). Es liegt folglich für dieses Anwendungsgebiet keine Studie vor, anhand derer ein Unterschied bezüglich Therapieabbrüchen (aufgrund unerwünschter Ereignisse) gegenüber der Vergleichstherapie gezeigt werden könnte. Die Verminderung der behandelten Zielpopulation aufgrund von Therapieabbrüchen wird daher als nicht quantifizierbar angesehen.

### **Patientenpräferenzen**

Für Nonacog beta pegol liegen zurzeit keine Studiendaten zu Patientenpräferenzen vor, die mit ausreichender Ergebnissicherheit auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können.

### **Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich**

Da es sich bei der Hämophilie B um eine chronische Erkrankung handelt, die in der Regel ambulant bzw. im häuslichen Versorgungsumfeld betreut wird, ist eine Unterscheidung in ambulante und stationäre Versorgungsanteile im vorliegenden Fall nicht zielführend.

*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.*



Für die Behandlung substitutionspflichtiger Patienten mit Hämophilie B bei Kindern stehen rekombinante SHL- und EHL-FIX-Präparate zur Verfügung.

Dabei kann grob geschätzt werden, dass Nonacog beta pegol einen entsprechenden Anteil (ein Drittel der EHL-FIX-Präparate) einnehmen wird. Für die in Kapitel 3.3.5 genannten Therapiekosten pro Patient ergeben sich daraus keine Änderungen.

### **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.*

Die aktuellen Preisangaben wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15.07.2023) entnommen. Alle weiteren Informationen entstammen den Fachinformationen der einzelnen Arzneimittel sowie dem PSUR für Nonacog beta pegol. Dossiers zur Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet Hämophilie und die entsprechenden Bewertungen des IQWiG wurden auf der Internetseite des G-BA abgerufen.

### **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 3.3.7 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 (G-BA). 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. 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-

- RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eftrenonacog alfa. 2016.
3. World Health Organization (WHO). Collaborative study for value assignment of the 4th international standard for factors II, VII, IX, X, plasma: WHO/BS/10.2145. 2010. Contract No.: 25.01.2022.
  4. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE). Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht; 2017. [Access Date: 25.01.2022] Available from: [https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg\\_isgbe5.prc\\_menu\\_olap?p\\_uid=gast&p\\_aid=99986359&p\\_sprache=D&p\\_help=0&p\\_indnr=223&p\\_indsp=&p\\_ityp=H&p\\_fid=](https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=99986359&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=).
  5. Novo Nordisk. Fachinformation Refixia® 500/1000/2000/3000. 2023.
  6. CSL Behring. Fachinformation Idelvion® 250/500/1000/2000/3500; 2023.
  7. Swedish Orphan Biovitrum. Fachinformation Alprolix® 250/500/1000/2000/3000; 2021.
  8. Takeda. Fachinformation Rixubis® 250/500/1000/2000/3000; 2022. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020564>.
  9. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); 2023. [Access Date: 25.01.2023] Available from: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>.

### 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.*

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

Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Refixia<sup>®</sup> entnommen [1]:

#### **Anforderungen an die Diagnostik**

Es bestehen laut Fachinformation keine speziellen Anforderungen an die Diagnostik.

#### **Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)**

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

#### **Überwachung der Behandlung**

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 (z. B. Rox Factor IX oder Biophen) einzusetzen. Falls ein chromogener Test nicht verfügbar ist, wird empfohlen, einen Einstufen-Gerinnungstest mit einem aPTT-Reagenz (z. B. Cephascreen), das für die Verwendung mit Nonacog beta pegol geeignet ist, durchzuführen. Bei modifizierten, lang wirkenden Faktorprodukten ist bekannt, dass die Ergebnisse des Einstufen-Gerinnungstests stark vom aPTT-Reagenz und dem verwendeten Referenzstandard abhängen. Bei Nonacog beta pegol verursachen einige Reagenzien eine Unterbewertung (30-50 %), die meisten silikathaltigen Reagenzien jedoch eine schwerwiegende Überbewertung der FIX-Aktivität (mehr als 400 %). Deswegen sollten silikathaltige Reagenzien vermieden werden. Falls ein chromogener Test oder ein geeigneter Einstufen-Gerinnungstest vor Ort nicht verfügbar ist, wird die Verwendung eines Referenzlabors empfohlen.

**Dosierung**

Die Anzahl der verabreichten FIX-Einheiten wird, auf Grundlage des derzeitigen WHO-Standards für FIX-Produkte, in I.E. ausgedrückt. Die FIX-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (bezogen auf normales Humanplasma) oder in I.E. (bezogen auf einen internationalen Standard für FIX im Plasma) angegeben.

**Prophylaxe**

40 I.E./kg Körpergewicht einmal wöchentlich.

Basierend auf erzielten FIX-Spiegeln und individueller Blutungsneigung, können Anpassungen der Dosis und des Verabreichungsintervalls in Betracht gezogen werden. Die mit dem Dosierungsschema wöchentlich 40 I.E./kg erzielten Talspiegel sind in Abschnitt 5.2 der Fachinformation zusammengefasst.

Patienten unter Prophylaxe, die eine Dosis vergessen haben, werden angewiesen, sich ihre Dosis zu verabreichen, sobald sie es bemerken, und anschließend zu ihrem gewohnten Dosierungsschema von einmal wöchentlichen Gaben zurückzukehren. Eine doppelte Dosis sollte vermieden werden.

**Bedarfsbehandlung**

Dosis und Dauer der Substitutionstherapie hängen vom Ort und Schweregrad der Blutung ab, siehe Tabelle 3-27 für Dosierungsrichtwerte bei Blutungen.

Tabelle 3-27: Dosierungsrichtwerte bei Blutungen

Schweregrad der Blutung	Empfohlene Dosis I.E./kg	Dosisempfehlung
Beginnende Hämarthrosen, Muskelblutungen oder Blutungen im Mundbereich. Umfangreichere Hämarthrosen, Muskelblutungen oder Hämatome.	40	Eine Einzeldosis wird empfohlen.
Schwere oder lebensbedrohliche Blutungen	80	Zusätzliche Dosen von 40 I.E./kg können gegeben werden.
Quelle: [1] I.E.: Internationale Einheit; kg: Kilogramm		

**Chirurgische Eingriffe**

Die zu verabreichende Dosis und die Dosierungsintervalle für chirurgische Eingriffe hängen vom Verfahren und der lokalen Praxis ab. Allgemeine Empfehlungen sind in Tabelle 3-28 aufgeführt.

Tabelle 3-28: Zu verabreichende Dosis und Dosierungsintervalle für chirurgische Eingriffe

Art des chirurgischen Eingriffs	Empfohlene Dosis I.E./kg Körpergewicht	Dosisempfehlung
Kleinerer chirurgischer Eingriff, einschließlich Zahnextraktion	40	Zusätzliche Dosen können gegeben werden, falls erforderlich.
Größerer chirurgischer Eingriff	80	Dosis vor dem chirurgischen Eingriff
	40	Zwei Wiederholungs Dosen von 40 I.E./kg (in Abständen von 1 bis 3 Tagen) innerhalb der ersten Woche nach dem chirurgischen Eingriff erwägen. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Nonacog beta pegol kann die postoperative Dosierungshäufigkeit auf einmal wöchentlich nach der ersten Woche ausgedehnt werden, bis die Blutung stoppt und die Wundheilung erreicht ist.
Quelle: [1] I.E.: Internationale Einheit; kg: Kilogramm		

*Kinder und Jugendliche*

Die Dosierungsempfehlungen für Kinder sind dieselben wie für Erwachsene (weitere Einzelheiten zur Pädiatrie siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

**Art der Anwendung**

Intravenöse Anwendung.

Nonacog beta pegol wird nach Rekonstitution des Pulvers zur Herstellung einer Injektionslösung mit dem Histidin-Lösungsmittel als intravenöse Bolus-Injektion über mehrere Minuten verabreicht. Die Injektionsrate sollte sich nach dem Befinden des Patienten richten, eine maximale Injektionsrate von 4 ml/min jedoch nicht überschreiten.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Im Falle einer Selbstverabreichung oder Verabreichung durch eine Pflegekraft ist eine entsprechende Einweisung erforderlich.

**Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Bekannte allergische Reaktionen gegen Hamsterprotein.

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation)*****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 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.

***Hemmkörper (Inhibitoren)***

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

In der Literatur finden sich Berichte, die einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines FIX-Hemmkörpers und allergischen Reaktionen zeigen. Daher sollten Patienten, die eine allergische Reaktion entwickeln, auf das Vorhandensein eines Hemmkörpers getestet werden. Es sollte beachtet werden, dass Patienten mit FIX-Hemmkörpern ein erhöhtes Anaphylaxie-Risiko bei späterer Provokation mit FIX aufweisen können.

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 Vorwärmsschritt oder eine Auswaschung zu empfehlen, um die Erkennung der niedrigtitrigen Inhibitoren sicherzustellen.

### ***Thromboembolie***

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.

### ***Kardiovaskuläre Ereignisse***

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

### ***Katheter-bezogene Komplikationen***

Wenn ein ZVK erforderlich ist, sollte das Risiko ZVK-assoziierter Komplikationen, einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und Thrombose an der Katheterstelle, berücksichtigt werden.

### ***Kinder und Jugendliche***

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

### ***Natriumgehalt***

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“. Bei der Behandlung mit mehreren Durchstechflaschen ist der gesamte Natriumgehalt zu berücksichtigen.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation)**

Es wurden keine Wechselwirkungen von humanen Gerinnungsfaktor-IX-Produkten mit anderen Arzneimitteln berichtet.

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation)**

Mit FIX wurden keine Reproduktionsstudien an Tieren durchgeführt. Da Hämophilie B nur in seltenen Fällen bei Frauen auftritt, liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von FIX während der Schwangerschaft und Stillzeit vor. Daher sollte FIX nur nach strenger Indikationsstellung während der Schwangerschaft und Stillzeit angewendet werden.

**Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation)**

Nonacog beta pegol hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

**Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)**

In klinischen Studien wurden Überdosierungen bis zu 169 I.E./kg gemeldet. Es wurden keine Symptome im Zusammenhang mit Überdosierungen gemeldet.

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen 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.*

Zum Zeitpunkt der Finalisierung dieses Dossiers war der anlässlich der Zulassungserweiterung aktualisierte Annex IIB des EPAR für Nonacog beta pegol noch nicht verfügbar. Die folgenden Angaben stammen aus dem zum Zeitpunkt der Dossierfinalisierung aktuellen Annex IIB des EPAR, welcher am 16.12.2022 auf der EMA-Homepage veröffentlicht wurde [2].

Im EPAR wird im Annex IIB „Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch“ darauf hingewiesen, dass Nonacog beta pegol ein Arzneimittel mit eingeschränkter ärztlicher Verschreibung ist (siehe auch Annex I des EPAR, Abschnitt 4.2) [2].

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen gibt es 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.*

Der EPAR enthält keinen Annex IV.



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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen gibt es 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.*

Zum Zeitpunkt der Finalisierung dieses Dossiers war die anlässlich der Zulassungserweiterung aktualisierte Zusammenfassung des *EU-Risk-Management-Plans* für Nonacog beta pegol noch nicht verfügbar. Die folgenden Angaben stammen aus der zum Zeitpunkt der Dossierfinalisierung aktuellen Zusammenfassung des *Risk-Management-Plans*, der am 17.06.2020 auf der EMA-Homepage veröffentlicht wurde.

Die in der Zusammenfassung des *EU-Risk-Management-Plans* zu Nonacog beta pegol beschriebenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“) und Angaben über die Umsetzung dieser Maßnahmen sind in Tabelle 3-29 dargestellt [3].

Tabelle 3-29: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung entsprechend des EPAR (Nonacog beta pegol)

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Allergische/ Überempfindlichkeits- reaktionen	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Das festgestellte Risiko von allergischen/Überempfindlichkeitsreaktionen wird in der Kennzeichnung angesprochen: Abschnitt 4.8 der Fachinformation und Abschnitt 4 der Packungsbeilage. Eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder die Hilfsstoffe und eine bekannte Allergie gegen Hamsterprotein sind in Abschnitt 4.3 der Fachinformation und in Abschnitt 2 der Packungsbeilage als Kontraindikationen aufgeführt.</p> <p><u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Adressierung des Risikos:</u> Informationen darüber, wie frühe Anzeichen von allergischen/Überempfindlichkeitsreaktionen erkannt werden können, sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und in Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthalten.</p> <p><u>Andere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produkt Informationen hinausgehen:</u> Keine</p>	Keine
FIX-Inhibitoren	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Das festgestellte Risiko von FIX-Inhibitoren wird in der Kennzeichnung angesprochen: Abschnitt 4.8 der Fachinformation und Abschnitt 4 der Packungsbeilage.</p> <p><u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinische Maßnahmen zur Behebung des Risikos:</u> Empfehlung zur sorgfältigen Überwachung durch geeignete klinische Beobachtungen und Labortests sind in der Fachinformation in Abschnitt 4.4 und in der Packungsbeilage in Abschnitt 2 enthalten.</p> <p><u>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produkt Informationen hinausgehen:</u> Keine</p>	Keine
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>		
Thromboembolische Ereignisse	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Das potenzielle Risiko von thromboembolischen Ereignissen wird in der Kennzeichnung angesprochen: Abschnitt 4.8 der Fachinformation und Abschnitt 2 der Packungsbeilage.</p>	Keine

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
	<p><u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung: Es werden spezifische klinische Maßnahmen zur Behebung des Risikos empfohlen:</u> In Abschnitt 4.4 der Fachinformation wird empfohlen, durch geeignete klinische Beobachtungen und geeignete biologische Tests bei Patienten mit Lebererkrankungen, bei Patienten nach einer Operation, bei Neugeborenen oder bei Patienten mit einem Risiko für thrombotische Phänomene oder eine disseminiert intravaskuläre Gerinnung (DIC) auf frühe Anzeichen einer thrombotischen und verbrauchenden Koagulopathie zu achten.</p> <p><u>Andere Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</u> Keine</p>	
Nephrotisches Syndrom nach ITI	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Das potenzielle Risiko eines nephrotischen Syndroms nach einer ITI wird in der Kennzeichnung angesprochen: Abschnitt 4.8 der Fachinformation und Abschnitt 2 der Packungsbeilage.</p> <p><u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung: Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Behebung des Risikos:</u> Keine</p> <p><u>Andere Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</u> Keine</p>	Keine
Unzureichende Behandlung aufgrund einer Überschätzung der FIX-Aktivität durch den Test	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthält Informationen über das Risiko einer Überschätzung der FIX-Aktivität bei Verwendung eines bestimmten Tests.</p> <p><u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Behebung des Risikos:</u> Keine</p> <p><u>Andere Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</u> Keine</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
Anhäufung von PEG im Gehirn (Plexus choroideus) und in anderen Geweben/Organen nach Langzeitbehandlung	Keine	Keine
<b>Fehlende Informationen</b>		
Frauen, einschließlich schwangerer und stillender Frauen	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Der Mangel an Erfahrung in dieser Population wird in Abschnitt 4.6 der Fachinformation erwähnt.  <u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos:</u> Keine  <u>Sonstige über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine	Keine
Quelle: [3] DIC: Disseminiert intravaskuläre Gerinnung; FIX: (Blutgerinnungs-)Faktor IX; ITI: <i>Immune tolerance induction</i> ; PEG: Polyethylenglycol		

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen gibt es 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 existieren keine diesbezüglichen Anforderungen.

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen gibt es 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 Informationen im Abschnitt 3.4 sind der Fachinformation für Nonacog beta pegol sowie der EPAR Product Information und der Zusammenfassung des *EU-Risk-Management-Plans* entnommen [1-3].

Zum Zeitpunkt der Finalisierung dieses Dokuments war die anlässlich der Zulassungserweiterung aktualisierte Zusammenfassung des *EU-Risk-Management-Plans* für Nonacog beta pegol noch nicht verfügbar. Die Angaben stammen aus der zum Zeitpunkt der Dossierfinalisierung aktuellen Zusammenfassung des *Risk-Management-Plans*, der am 17.06.2020 auf der EMA-Homepage veröffentlicht wurde.

### 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. Novo Nordisk. Fachinformation Refixia® 500/1000/2000/3000. 2023.
2. European Medicines Agency (EMA). EPAR Product Information Refixia®; 2022. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/refixia-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/refixia-epar-product-information_de.pdf).
3. European Medicines Agency (EMA). Summary of risk management plan for Refixia (nonacog beta pegol); 2020. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/refixia-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/refixia-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 3-30 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 3-30 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderlich und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-30: 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	Hemmkörperbestimmung	<p>„Nach wiederholter Behandlung mit humanen Gerinnungsfaktor-IX-(rDNA)-Produkten, sollten Patienten auf die Bildung neutralisierender Antikörper (Hemmkörper) hin überwacht werden, die unter Verwendung geeigneter biologischer Testverfahren in Bethesda-Einheiten (BE) quantifiziert werden sollten.</p> <p>In der Literatur finden sich Berichte, die einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Faktor-IX-Hemmkörpers und allergischen Reaktionen zeigen. Daher sollten Patienten, die eine allergische Reaktion entwickeln, auf das Vorhandensein eines Hemmkörpers getestet werden. Es sollte beachtet werden, dass Patienten mit Faktor-IX-Hemmkörpern ein erhöhtes Anaphylaxie-Risiko bei späterer Provokation mit Faktor IX aufweisen können.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4)</p>	Ja
Quelle: [1]			

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Die Angaben in Tabelle 3-30 wurden der Fachinformation von Nonacog beta pegol entnommen [1].

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-30, 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 3-30 bei.*

Alle erforderlichen Leistungen laut Fachinformation werden bereits durch den aktuell gültigen EBM abgebildet.

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

Die Verfügbarkeit entsprechender Gebührenordnungspositionen für die in Tabelle 3-30 aufgeführten ärztlichen Leistungen wurde auf Basis der Online-Version des EBM mit dem Stand vom 21.07.2023 geprüft [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. Novo Nordisk. Fachinformation Refixia® 500/1000/2000/3000. 2023.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); 2023. [Access Date: 25.01.2023] Available from: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>.