

Nonacog beta pegol (Hämophilie B, Patientinnen und Patienten < 12 Jahre)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-90

Version: 1.0

Stand: 28.11.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1679

DOI: 10.60584/A23-90

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Nonacog beta pegol (Hämophilie B, Patientinnen und Patienten < 12 Jahre) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

04.09.2023

Interne Projektnummer

A23-90

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-90>

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nonacog beta pegol (Hämophilie B, Patientinnen und Patienten < 12 Jahre); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-90>.

Schlagwörter

Nonacog beta pegol, Hämophilie B, Kind, Nutzenbewertung

Keywords

Nonacog beta pegol, Hemophilia B, Child, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

- Helmut Ostermann, LMU Klinikum München

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Dragana Mitrovic.

Das IQWiG dankt der Betroffenen und der Deutschen Hämophiliegesellschaft e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Die Betroffene sowie die Deutsche Hämophiliegesellschaft e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Helmut Hörn
- Tatjana Hermanns
- Anne Hüning
- Michaela Florina Kerekes
- Christopher Kunigkeit
- Fabian Lotz
- Katrin Nink
- Min Ripoll

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	
Hintergrund.....	1
1.1	
Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2	
Verlauf des Projekts.....	1
1.3	
Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4	
Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
2	
Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)	3
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). Nonacog beta pegol kann bei allen Altersgruppen angewendet werden. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf Patientinnen und Patienten im Alter von < 12 Jahren.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nonacog beta pegol gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.09.2023 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

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

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

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

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

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Ostermann, Helmut	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

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

I Tabellenverzeichnis

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

I Abkürzungsverzeichnis

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

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nonacog beta pegol gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.09.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol im Vergleich mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten im Alter von < 12 Jahren mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel).

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nonacog beta pegol

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten im Alter von < 12 Jahren mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ^b	rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b. Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor-IX-substitutionspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt aus den dargestellten Optionen rekombinante Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Für die prophylaktische Behandlung werden RCTs mit einer Mindestdauer von 6 Monaten herangezogen. Für die Bewertung der Bedarfsbehandlung ist eine Studiendauer von mindestens 50 Expositionstagen erforderlich.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine direkt vergleichende RCT von Nonacog beta pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Der pU stellt jedoch ergänzend die zulassungsbegründenden 1-armigen Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 dar. Da diese Studien keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen, sind sie nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol geeignet.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für Nonacog beta pegol zur Behandlung und Prophylaxe bei Patientinnen und Patienten im Alter von < 12 Jahren mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nonacog beta pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol.

Tabelle 3: Nonacog beta pegol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten im Alter von < 12 Jahren mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ^b	rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b. Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor-IX-substitutionspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol im Vergleich mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten im Alter von < 12 Jahren mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel).

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

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nonacog beta pegol

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten im Alter von < 12 Jahren mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ^b	rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor-IX-substitutionspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt aus den dargestellten Optionen rekombinante Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Für die prophylaktische Behandlung werden RCTs mit einer Mindestdauer von 6 Monaten herangezogen. Für die Bewertung der Bedarfsbehandlung ist eine Studiendauer von mindestens 50 Expositionstagen erforderlich. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der nicht zwischen prophylaktischer Behandlung und Bedarfsbehandlung unterscheidet und unabhängig von der Behandlungssituation eine Studiendauer von mindestens 6 Monaten definiert.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nonacog beta pegol (Stand zum 07.07.2023)
- bibliografische Recherche zu Nonacog beta pegol (letzte Suche am 07.07.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Nonacog beta pegol (letzte Suche am 07.07.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Nonacog beta pegol (letzte Suche am 07.07.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Nonacog beta pegol (letzte Suche am 20.09.2023),
Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine direkt vergleichende RCT von Nonacog beta pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Im Anhang 4 G zu Modul 4 A stellt der pU jedoch 2 zulassungsbegründende 1-armige Studien zu Nonacog beta pegol (Paradigm 5 [NN7999-3774] [2] und Paradigm 6 [NN7999-3895] [3]) ergänzend dar, zieht ihre Ergebnisse aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

In die Studie Paradigm 5 wurden vorbehandelte männliche Patienten im Alter von ≤ 12 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 10 kg eingeschlossen, während in der Studie Paradigm 6 der Einschluss nicht vorbehandelter männlicher Patienten im Alter von < 6 Jahren erfolgte. Die Patienten mussten beim Studieneinschluss eine Hämophilie B mit einer Faktor-IX-Aktivität von $\leq 2\%$ haben. In beiden Studien war die Behandlung mit Nonacog beta pegol als prophylaktische Behandlung durch eine Bedarfsbehandlung aufgrund von Blutungen oder vor Operationen ergänzt. Die Studien waren in eine Haupt- und eine Extensionsphase unterteilt, wobei die Hauptphase mindestens 52 Wochen (Paradigm 5) bzw. 50 Expositionstage (Paradigm 6) umfassen musste. Da in diesen beiden Studien jedoch kein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurde, sind sie für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für Nonacog beta pegol zur Behandlung und Prophylaxe bei Patientinnen und Patienten im Alter von < 12 Jahren mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nonacog beta pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Nonacog beta pegol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten im Alter von < 12 Jahren mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ^b	rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor-IX-substitutionspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der unter Verweis auf die Produkteigenschaften von Nonacog beta pegol und die belegte Wirksamkeit und Sicherheit einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Carcao M, Zak M, Abdul Karim F et al. Nonacog beta pegol in previously treated children with hemophilia B: results from an international open-label phase 3 trial. J Thromb Haemost 2016; 14(8): 1521-1529. <https://dx.doi.org/10.1111/jth.13360>.
3. Chan AK, Alamelu J, Barnes C et al. Nonacog beta pegol (N9-GP) in hemophilia B; First report on safety and efficacy in previously untreated and minimally treated patients. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis 2020; 4(7): 1101-1113. <https://dx.doi.org/10.1002/rth2.12412>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

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

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
nonacog beta pegol OR N9-GP

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
"nonacog beta pegol" OR N9-GP OR "N9 GP" OR N9GP

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

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

Suchstrategie
nonacog beta pegol OR N9-GP OR N9 GP OR N9GP

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

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

Nach wiederholter Behandlung mit humanen FIX-Produkten, sollten Patienten auf die Bildung neutralisierender Antikörper (Hemmkörper) hin überwacht werden, die unter Verwendung geeigneter biologischer Testverfahren in Bethesda-Einheiten quantifiziert werden sollten. Patienten, die eine allergische Reaktion entwickeln, sollen auf das

Vorhandensein eines Hemmkörpers getestet werden. Patienten mit FIX-Hemmkörpern können ein erhöhtes Anaphylaxie-Risiko bei späterer Provokation mit FIX aufweisen.

Aufgrund des Risikos allergischer Reaktionen auf FIX-Produkte sollte die initiale Anwendung von FIX, nach Ermessen des behandelnden Arztes, unter medizinischer Beobachtung durchgeführt werden, sodass gegebenenfalls eine angemessene Therapie allergischer Reaktionen erfolgen kann. Im Falle residueller 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.

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

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

Ausführlichere Informationen sind der vollständigen Fachinformation zu entnehmen.“

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

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.7
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.7
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.7
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	II.8
II 2.1 Behandlungsdauer	II.8
II 2.2 Verbrauch.....	II.8
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.9
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.9
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.9
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.11
II 2.7 Versorgungsanteile	II.13
II 3 Literatur.....	II.14

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.11

II Abkürzungsverzeichnis

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

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

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Hämophilie B stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Bei der Zielpopulation, um die die Zulassung von Nonacog beta pegol nun erweitert wurde, handelt es sich um Patientinnen und Patienten im Alter von < 12 Jahren mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) [1].

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

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Speziell für Patientinnen und Patienten im Alter von < 12 Jahren besteht laut pU ein derzeit ungedeckter medizinischer Bedarf an Präparaten mit reduzierter Anwendungshäufigkeit bei gleichzeitig hohem Blutungsschutz und verbesserter Blutungskontrolle.

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

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B	-	922
2	behandelte Patientinnen und Patienten	71	655
3	Patientinnen und Patienten im Alter von < 12 Jahren	17,73–18,50	117–122
4	GKV-Anteil	88,51	103–108

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B

Im Jahresbericht 2020 des Deutschen Hämophilieregisters (DHR) [2] wird eine Anzahl von 922 Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B für das Jahr 2019 abgegeben. Diese Anzahl sieht der pU als vollständig an, da der Jahresbericht 2020 bereits nachgemeldete Zahlen von Hämophilie-B-Patientinnen und -Patienten für das Jahr 2019 enthält.

Schritt 2: behandelte Patientinnen und Patienten

Der pU setzt in seiner Herleitung der Patientenzahlen das Vorliegen einer Faktor-IX-Substitutionspflicht mit dem Status „behandelt“ gemäß Jahresbericht 2020 des DHR [2] gleich.

Im Jahresbericht 2020 des DHR [2] liegt die Angabe vor, dass von 860 für das Jahr 2020 gemeldeten Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B 613 behandelt wurden. Dies entspricht einem Anteil von 71 %, den der pU auf die im vorherigen Schritt herangezogene Anzahl aus dem Jahr 2019 überträgt.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten im Alter von < 12 Jahren

Zuerst ermittelt der pU einen Anteil der Patientinnen und Patienten im Alter von < 18 Jahren. Dieser beträgt, den Angaben des pU auf Grundlage des DHR [2,3] zufolge, 27,42 % im Jahr 2019 und 26,28 % im Jahr 2020.

Anschließend berechnet der pU einen Anteil der Bevölkerung im Alter von < 12 Jahren innerhalb derjenigen im Alter von < 18 Jahren in Höhe von 67,47 % und gibt als Quelle die Bevölkerungsfortschreibung des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2021 (Variante G1-L1-W1, Bevölkerungsminimum) [4] an.

Durch Multiplikation der Anteilswerte 26,28 % und 27,42 % jeweils mit dem Anteilswert 67,47 % gibt der pU eine Spanne von 17,73 % bis 18,50 % für die Altersgruppe < 12 Jahren an, bezogen auf Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B jeglichen Alters.

Schritt 4: GKV-Anteil

Mit einem GKV-Anteil von 88,51 % [5,6] berechnet der pU eine Anzahl von 103 bis 108 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die vom pU errechnete Anzahl von 103 bis 108 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in der Gesamtschau in einer weitgehend plausiblen Größenordnung. Im Folgenden wird zu den kritischen Punkten Stellung genommen.

Zu Schritt 2: behandelte Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B

Es bleibt aufgrund der im DHR-Jahresbericht nicht enthaltenen Definitionen unklar, ob sämtliche „behandelte“ Patientinnen und Patienten Faktor-IX-substitutionspflichtig sind.

Außerdem bleibt unklar, ob ein Teil der nicht „behandelten“ Patientinnen und Patienten Faktor-IX-substitutionspflichtig ist.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht von einer gleichbleibenden Prävalenz- und Inzidenzrate der Hämophilie B in den nächsten 5 Jahren aus.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Nonacog beta pegol	Patientinnen und Patienten im Alter von < 12 Jahren mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ^b	103–108	Die Angabe des pU liegt in der Gesamtschau in einer weitgehend plausiblen Größenordnung.

a. Angabe des pU

b. Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor-IX-substitutionspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt.

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

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

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

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

Der pU stellt die Kosten für die rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate Albutrepenonacog alfa, Eftrenonacog alfa, Nonacog alfa und Nonacog gamma dar. Der pU macht keine Angaben zu den Kosten von aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten.

Gemäß den Fachinformationen richten sich Dosierung und Dauer der Substitutionstherapie nach dem Schweregrad des Faktor-IX-Mangels, nach Ort und Ausmaß der Blutung und nach dem klinischen Zustand der Patientin bzw. des Patienten [1,7-10].

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

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Nonacog beta pegol, Albutrepenonacog alfa, Eftrenonacog alfa und Nonacog gamma entsprechen den Fachinformationen [1,7-9].

Nonacog alfa wird laut pU bei Patientinnen und Patienten unter 12 Jahren alle 3 bis 4 Tage gegeben. Auf Basis von Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung, Unterabschnitt Kinder und Jugendliche) der Fachinformation ist jedoch für Kinder unter 6 Jahren ein 3- bis 7-tägiger Abstand zu veranschlagen, wobei bei jüngeren Patientinnen und Patienten kürzere Dosierungsintervalle erforderlich sein können [10], worauf auch der pU hinweist. Im Vergleich zur Veranschlagung eines 3- bis 7-tägigen Abstands führt die vom pU veranschlagte Behandlungsdauer zu einer Überschätzung der Untergrenze der Kosten.

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

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Nonacog beta pegol, Albutrepenonacog alfa, Eftrenonacog alfa und Nonacog gamma entsprechen den Fachinformationen [1,7-9].

Nonacog alfa wird laut pU bei Patientinnen und Patienten unter 12 Jahren in der Dosierung 40 Internationale Einheiten (IE) pro kg Körpergewicht gegeben. Auf Basis von Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung, Unterabschnitt Kinder und Jugendliche) der

Fachinformation ist hingegen für Kinder unter 6 Jahren als mittlere Prophylaxedosis 63,7 IE pro kg Körpergewicht zu veranschlagen, wobei bei jüngeren Patientinnen und Patienten höhere Dosen erforderlich sein können [10], worauf auch der pU hinweist. Jedoch entsteht bei sowohl 40 IE pro kg als auch 63,7 IE pro kg Körpergewicht für Kinder unter 6 Jahren bei Berücksichtigung von Verwurf der gleiche Verbrauch pro Behandlungstag.

Der Verbrauch von Nonacog beta pegol, Albutrepenonacog alfa, Eftrenonacog alfa, Nonacog alfa und Nonacog gamma richtet sich nach dem Körpergewicht. Angaben hierzu gewinnt der pU aus den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamts für die männliche Bevölkerung aus dem Jahr 2017 [11], da er davon ausgeht, dass Hämophilie B nahezu ausschließlich männliche Personen betrifft. Er veranschlagt ein durchschnittliches Körpergewicht pro Altersgruppe (< 6 Jahre: 15,1 kg, 6 bis < 12 Jahre: 32,7 kg).

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Nonacog beta pegol, Albutrepenonacog alfa, Eftrenonacog alfa, Nonacog alfa und Nonacog gamma geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2023 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Er beschreibt zwar, dass ein regelhafter Unterschied der Inanspruchnahme zwischen Nonacog beta pegol und den Präparaten der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht. Dies führt er darauf zurück, dass bei Nonacog beta pegol eine routinemäßige Überwachung der Faktor-IX-Aktivität nicht erforderlich sei. Für die Präparate der zweckmäßigen Vergleichstherapie bezeichnet er die Kosten dieser Überwachung jedoch als nicht berechenbar und er veranschlagt daher bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten (siehe Abschnitt II 2.5) 0 € für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Dies ist sachgerecht, da es sich um lediglich empfohlene und somit nicht in jedem Fall notwendige GKV-Leistungen handelt.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten.

Der pU ermittelt für Nonacog beta pegol Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von

- 89 199,89 € (Alter < 6 Jahre) sowie
- 134 341,41 € (Alter 6 bis < 12 Jahre).

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6. Die Angaben des pU sind – abgesehen von Nonacog alfa in der Altersklasse < 6 Jahre – plausibel. Für die Jahrestherapiekosten von Nonacog alfa in der Altersklasse < 6 Jahre stellt die Untergrenze eine Überschätzung dar, während die Obergrenze plausibel ist.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Nonacog beta pegol	Patientinnen ^b und Patienten im Alter von < 12 Jahren mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ^c , davon:					Die Angaben des pU sind plausibel.
	Alter < 6 Jahre	89 199,89	0	0	89 199,89	
	Alter 6 bis < 12 Jahre	134 341,41	0	0	134 341,41	
Zweckmäßige Vergleichstherapie^d						
Albutrepenonacog alfa	Patientinnen ^b und Patienten im Alter von < 12 Jahren mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ^c , davon:					Die Angaben des pU sind plausibel.
	Alter < 6 Jahre	67 106,88–88 107,35	0	0	67 106,88–88 107,35	
	Alter 6 bis < 12 Jahre	110 637,48–155 214,24	0	0	110 637,48–155 214,24	
Eftrenonacog alfa	Patientinnen ^b und Patienten im Alter von < 12 Jahren mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ^c , davon:					Die Angaben des pU sind plausibel.
	Alter < 6 Jahre	92 634,84	0	0	92 634,84	
	Alter 6 bis < 12 Jahre	163 114,68–182 371,88	0	0	163 114,68–182 371,88	

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie^d (Fortsetzung)						
Nonacog alfa	Patientinnen ^b und Patienten im Alter von < 12 Jahren mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ^c , davon:					Für die Altersklasse < 6 Jahre stellt die Untergrenze eine Überschätzung dar, während die Obergrenze plausibel ist.
	Alter < 6 Jahre	92 065,09–122 719,85	0	0	92 065,09–122 719,85	Für die Altersklasse 6 bis < 12 Jahre sind die Angaben des pU plausibel.
	Alter 6 bis < 12 Jahre	138 521,27–184 644,46	0	0	138 521,27–184 644,46	
Nonacog gamma	Patientinnen ^b und Patienten im Alter von < 12 Jahren mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ^c , davon:					Die Angaben des pU sind plausibel.
	Alter < 6 Jahre	68 373,66–150 399,29	0	0	68 373,66–150 399,29	
	Alter 6 bis < 12 Jahre	135 057,35–326 933,66	0	0	135 057,35–326 933,66	
<p>a. Angaben des pU. Sie beziehen sich auf die Prophylaxe. Die Kosten der Bedarfstherapie sind patientenindividuell unterschiedlich. Als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen gibt der pU zum größten Teil an, sie seien nicht berechenbar. Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten veranschlagt der pU letztlich 0 € für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.</p> <p>b. Der pU veranschlagt bei der Herleitung der Kosten das Gewicht männlicher Personen, da Hämophilie B nahezu ausschließlich männliche Personen betrifft.</p> <p>c. Es wird auf Basis von Angaben des G-BA vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation um Faktor-IX-substitutionspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt.</p> <p>d. Die vom G-BA benannte zweckmäßige Vergleichstherapie sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate. Hierfür liefert der pU Kostenangaben ausschließlich zu den Wirkstoffen Albutrepenonacog alfa, Eftrenonacog alfa, Nonacog alfa und Nonacog gamma.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass aufgrund anderer zugelassener Wirkstoffe im Anwendungsgebiet nicht alle Patientinnen und Patienten der angegebenen GKV-Zielpopulation mit Nonacog beta pegol behandelt werden. Er schätzt, dass Nonacog beta pegol unter den Faktor-IX-Präparaten mit verlängerter Halbwertszeit einen Anteil von etwa 1 Drittel einnehmen wird, ohne diese Aussage näher zu begründen.

Der pU weist ferner auf Kontraindikationen gemäß der Fachinformation von Nonacog beta pegol [1] hin und geht davon aus, dass Nonacog beta pegol überwiegend im Rahmen der ambulanten Versorgung verabreicht wird.

II 3 Literatur

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

1. Novo Nordisk. Fachinformation Refixia 500/1000/2000/3000. 2023.
2. Paul-Ehrlich-Institut. Deutsches Hämophileregister (DHR); Jahresbericht 2020. 2022.
3. Paul-Ehrlich-Institut. Deutsches Hämophileregister (DHR); Jahresbericht 2019 [online]. 2020 [Zugriff: 09.11.2023]. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/EN/regulation-en/reporting/german-haemophilia-registry-dhr/annual-report-2019.pdf?__blob=publicationFile&v=3.
4. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand; Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. 2021.
5. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. KM 6-Statistik. 2022.
6. Statistisches Bundesamt. Altersstruktur der Bevölkerung in Deutschland zum 31. Dezember 2021. 2023.
7. C.S.L. Behring. Fachinformation Idelvion 250/500/1000/2000/3500. 2023.
8. Swedish Orphan Biovitrum. Fachinformation Alprolix 250/500/1000/2000/3000. 2021.
9. Takeda. Fachinformation Rixubis 250/500/1000/2000/3000. 2022.
10. Pfizer. BeneFIX 250/500/1000/1500/2000/3000 I.E. [online]. 2020 [Zugriff: 13.10.2023]. URL: www.fachinfo.de.
11. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg); Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. 2017.