

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Eftrenonacog alfa (Neubewertung eines Orphan Drugs nach
Überschreitung der 30 Mio. Euro Grenze (Hämophilie B))

Vom 1. Februar 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	18
4.	Verfahrensablauf	19
1.	Beschluss	21
5.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	26
B.	Bewertungsverfahren	29
1.	Bewertungsgrundlagen	29
2.	Bewertungsentscheidung	29
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	29
2.2	Nutzenbewertung	29
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	30
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	31
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	35
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	36
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	36
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	38
5.1	Stellungnahme: Swedish Orphan Biovitrum GmbH.....	38
5.2	Stellungnahme: Novo Nordisk Pharma GmbH	54

5.3	Stellungnahme: Pfizer Pharma GmbH	59
5.4	Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	64
5.5	Stellungnahme: CSL Behring GmbH.....	70
5.6	Stellungnahme: GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie.....	76
5.7	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	90
D.	Anlagen	95
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	95
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	101

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Eftrenonacog alfa (Alprolix) wurde am 15. Juni 2016 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Eftrenonacog alfa zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nummer 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

In seiner Sitzung am 15. Dezember 2016 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Eftrenonacog alfa im Anwendungsgebiet „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel)“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 2. Februar 2023 aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze innerhalb des Zeitraums von Dezember 2021 bis November 2022 zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 1. August 2023 aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 28. Juli 2023 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Eftrenonacog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Eftrenonacog alfa nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Eftrenonacog alfa (Alprolix) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 01.02.2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Eftrenonacog alfa:

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

zu 1. Derzeit sind für die Behandlung der Hämophilie B verschiedene plasmatische und rekombinante Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate zugelassen:

- Rekombinante Faktor IX Präparate beinhalten das gentechnisch hergestellte humane Faktor IX-Glykoprotein:
 - Nonacog alfa und Nonacog gamma unterscheiden sich in der Glykosylierung, beinhalten jedoch beide das natürliche humane Faktor IX-Glykoprotein mit der vollständigen Aminosäuresequenz

- Albutrepenonacog alfa ist ein rekombinantes Fusionsprotein aus dem humanen Faktor IX-Glykoprotein und Albumin
- Nonacog beta pegol ist ein rekombinanter humaner Faktor IX mit einem Polyethylenglycol (PEG)
- Eftrenonacog alfa ist ein rekombinantes Fusionsprotein aus dem humanen Faktor IX-Glykoprotein und der Fc-Domäne von humanen IgG1
- Humane Plasma-Faktor-IX-Präparate² enthalten das aus Kryopräzipitaten gewonnene humanidentische Faktor IX-Glykoprotein. Sie werden aus großen menschlichen Plasmapools gewonnen und sind zur Behandlung und zur Prophylaxe bei Hämophilie B zugelassen.
- Kombinationspräparate aus den Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X³ sind zur Behandlung von Blutungen und zur perioperativen Vorbeugung bei erblichem Mangel an einem der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren zugelassen, wenn kein gereinigtes spezifisches Gerinnungsprodukt zur Verfügung steht.
- Eine mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion ist zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-B-Patienten mit FIX Inhibitor zugelassen.
- Ein rekombinantes Blutgerinnungsfaktor VIIa-Präparat (Wirkstoff: Eptacog alfa) ist zur Behandlung von Blutungen und Prophylaxe von Blutungen im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen bei u. a. Patienten mit angeborener Hämophilie mit Hemmkörpern gegen Blutgerinnungsfaktor IX zugelassen. Zur dauerhaften Behandlung der substitutionspflichtigen Hämophilie B ist es nicht zugelassen.

Etranacogen dezaparvovec ist ein gentherapeutisches Arzneimittel, das den humanen Gerinnungsfaktors IX exprimiert, welches zur Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie B bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte zugelassen ist. Es handelt sich um einen nicht-replizierenden, rekombinanten Vektor auf der Basis des Adeno-assoziierten Virus Serotyp 5 (AAV5), der eine kodon-optimierte cDNA der menschlichen Gerinnungsfaktor IX-Variante R338L (FIX-Padua) unter der Kontrolle eines leberspezifischen Promotors (LP1) enthält.

- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse des G-BA zur frühen Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet „Hämophilie B“ vor: Albutrepenonacog alfa vom 01. Dezember 2016 und vom 07. April 2022, Eftrenonacog alfa vom 15. Dezember 2016, Nonacog beta pegol vom 19. April 2018 und Etranacogen Dezaparvovec vom 19. Oktober 2023.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

² Unterschiedliche Fertigarzneimittel verfügbar.

³ Unterschiedliche Fertigarzneimittel verfügbar.

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

Zusammenfassend liegt wenig Evidenz für die Behandlung von Hämophilie B vor. Es wurden weder hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit noch zur Frage des Nebenwirkungsprofils oder des Sicherheitsrisikos evidenzgesicherte Angaben gefunden, die dazu führen würden, dass eine Therapie mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten regelhaft in der Behandlung von Blutungen oder Behandlung der Hämophilie B vorzuziehen ist. Direkt vergleichende Studien von plasmatischen und rekombinanten Faktor IX Präparaten liegen nicht vor.

Aus den vorliegenden G-BA Beschlüssen zur Nutzenbewertung der niedrig-frequenten rekombinanten Faktor-IX-Präparate (Wirkstoffe Nonacog beta pegol, Albutrepenonacog alfa) lassen sich ebenfalls keine Aussagen zur vergleichenden Wirksamkeit, Sicherheit und zum vergleichenden Nebenwirkungsprofil gegenüber anderen rekombinanten oder plasmatischen Faktor-IX-Präparaten ableiten, da keine vergleichenden Studien vorlagen. Eine mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion ist nur bei Patienten mit vorhandenen Faktor IX-Inhibitoren zugelassen und kommt daher für das vorliegende Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

Bei dem Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovec handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 23.02.2023). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Etranacogen Dezaparvovec für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor IX-Präparate als gleichwertig anzusehen und kommen somit gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Eftrenonacog alfa wie folgt bewertet:

Für Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B ist der Zusatznutzen für Eftrenonacog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Supportiv legt der pharmazeutische Unternehmer die vier einarmigen, nicht randomisierten, nicht kontrollierten Studien B-LONG, Kids B-LONG, PUPs B-LONG und B YOND mit männlichen Patienten mit schwerer Hämophilie B (definiert durch ≤ 2 I. E./dl endogene Faktor-IX-Aktivität) vor.

Die vorgelegten, einarmigen Studie sind aufgrund des Fehlens des Vergleiches gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet.

Insgesamt kann auf der Grundlage der vorgelegten Studien für Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Arzneimittels Alprolix mit dem Wirkstoff Eftrenonacog alfa aufgrund der Überschreitung der 30 Mio. Euro Umsatzgrenze.

Alprolix (Wirkstoff Eftrenonacog alfa) wurde als Orphan Drug zugelassen und wird zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei allen Altersgruppen angewendet.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt keine direkt vergleichende Studie für Eftrenonacog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Supportiv legt der pharmazeutische Unternehmer die vier einarmigen, nicht randomisierten, nicht kontrollierten Studien B-LONG, Kids B-LONG, PUPs B-LONG und B YOND mit männlichen Patienten mit schwerer Hämophilie B (definiert durch ≤ 2 I. E./dl endogene Faktor-IX-Aktivität) vor. Die vorgelegten, einarmigen Studie sind aufgrund des Fehlens des Vergleiches gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet.

In der Gesamtschau ist für Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B der Zusatznutzen für Eftrenonacog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem vorliegenden Beschluss analog zum Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers die im Beschluss zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Albutrepenonacog alfa (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Hämophilie B, kongenitaler Faktor-IX-Mangel) angegebenen Patientenzahlen zugrunde.

Sowohl die Angaben zur Ober- bzw. Untergrenze sind aufgrund aktuell verfügbarer Jahresberichte des Deutschen Hämophilieregisters (DHR) für das Jahr 2019 und 2020 mit Unsicherheiten behaftet und können tendenziell unterschätzt sein.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Alprolix (Wirkstoff: Eftrenonacog alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Januar 2024):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/alprolix-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Eftrenonacog alfa soll durch in der Therapie von Patienten mit Hämophilie B erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2024).

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Eftrenonacog alfa	kontinuierlich, 1 x alle 7 oder 1 x alle 10 Tage	52,1 - 36,5	1	52,1 - 36,5
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>rekombinante Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate</i>				
Albutrepenonacog alfa	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage oder alle 10 bis 14 Tage	52,1 oder 26,1 – 36,5	1	52,1 oder 26,1 – 36,5
Nonacog alfa	kontinuierlich, 1 x alle 3 bis 4 Tage	91,3 - 121,7	1	91,3 - 121,7
Nonacog beta pegol	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Nonacog gamma	kontinuierlich, 1 x alle 3 bis 4 Tage	91,3 - 121,7	1	91,3 - 121,7
<i>aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate</i>				
Human-plasmatische Präparate ⁴	kontinuierlich, alle 3 bis 4 Tage	91,3 – 121,7	1	91,3 – 121,7

Verbrauch:

Es wird der theoretische Jahresverbrauch von Eftrenonacog alfa sowie der Wirkstoffe (Faktor IX-Präparate) der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt, der zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie B benötigt wird. Die Behandlung mit humanplasmatischen Präparaten wird erst ab 6 Jahren empfohlen.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für

⁴ Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu Alphanine Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

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, Jugendliche ab 12 bis unter 18 Jahre und Erwachsene) berechnet.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“⁵ sowie „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“⁶ zugrunde gelegt. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht eines männlichen Erwachsenen ab 18 Jahren von 85,8 kg angenommen. Für das zugrundeliegende Gewicht in den jeweiligen männlichen Altersgruppen wurden die Spannen von 12 bis unter 18 Jahren (47,6 kg – 74,6 kg), von 6 bis unter 12 Jahren (24,0 kg – 42,7 kg) und von unter 1 bis unter 6 Jahren (7,8 kg – 21,0 kg) bestimmt.

Für die Kostenberechnung werden folgende Dosierungsspannen herangezogen: Für die Berechnung der oberen Kostenspanne die Dosierung mit der häufigsten Applikation und das höchste Körpergewicht der jeweiligen Altersgruppe. Für die Berechnung der Kostenuntergrenze wird die Dosierung mit dem größten Intervall und das geringste Körpergewicht der jeweiligen Altersspanne herangezogen. Grundsätzlich können in einigen Fällen, insbesondere bei jüngeren Patienten, kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

Da Faktor IX-Präparate nach Rekonstitution nur maximal 8 Stunden aufbewahrt werden können, muss ein Verwurf berücksichtigt werden; folglich wird der Verbrauch pro Injektion abgebildet. Der Verbrauch an Durchstechflaschen bzw. Fertigspritzen wurde auf der Grundlage des gewichtsadjustierten Bedarfs an I.E. Faktor-IX/Injektion packungsgrößenoptimiert gestückelt. So wurde zum Beispiel für einen Erwachsenen mit einem Bedarf an 1708 I.E./Injektion diese zusammengesetzt aus drei Durchstechflaschen mit jeweils 1000 I.E., 500 I.E. und 250 I.E. Faktor-IX.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Eftrenonacog alfa	50 – 100 I.E./kg	Erwachsene			
		4290 – 8580 I.E.	2 x 2000 I.E. + 1 x 500 I.E.	52,1– 36,5	104,2 x 2000 I.E. + 52,1 x 500 I.E.
		-	2 x 3000 I.E. + 1 x 2000 I.E. + 1 x 500 I.E. + 1 x 250 I.E.		-
12 bis < 18 Jahre					

⁵ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter, ab 1 Jahr), www.gbe-bund.de

⁶ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke	
		2380 I.E. -	1 x 2000 I.E. + 1 x 500 I.E.	52,1	52,1 x 2000 I.E. + 52,1 x 500 I.E.	
		7460 I.E.	2 x 3000 I.E. + 1 x 1000 I.E. + 1 x 500 I.E.	36,5	73,0 x 3000 I.E. + 36,5 x 1000 I.E. + 36,5 x 500 I.E.	
	50 – 60 I.E./kg	6 bis < 12 Jahre				
		1200 I.E.	1 x 1000 I.E. + 1 x 250 I.E.	52,1	52,1 x 1000 I.E. + 52,1 x 250 I.E.	
		2562 I.E.	1 x 2000 I.E. + 1 x 500 I.E. + 1 x 250 I.E.	52,1	52,1 x 2000 I.E. + 52,1 x 500 I.E. + 52,1 x 250 I.E.	
		0 bis < 6 Jahre				
		390 I.E.	1 x 500 I.E.	52,1	52,1 x 500 I.E.	
		1260 I.E.	1 x 1000 I.E. + 1 x 500 I.E.	52,1	52,1 x 1000 I.E. + 52,1 x 500 I.E.	
	Zweckmäßige Vergleichstherapie					
	<i>rekombinante Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate</i>					
Albutrepenon acog alfa	35 – 50 I.E. /kg	Erwachsene				
		3003 I.E. – 4290 I.E.	1 x 2000 I.E. + 1 x 1000 I.E. + 1 x 250 I.E.	52,1	52,1 x 2000 I.E. + 52,1 x 1000 I.E. + 52,1 x 250 I.E.	
		- 2 x 2000 I.E. + 1 x 500 I.E.	-		104,2 x 2000 I.E. + 52,1 x 500 I.E.	
		12 bis < 18 Jahre				
	1666 I.E.	1 x 1000 I.E. + 1 x 500 I.E. + 1 x 250 I.E.	52,1	52,1 x 1000 I.E. + 52,1 x 500 I.E. + 52,1 x 250 I.E.		
	3730 I.E.	1 x 3500 I.E. + 1 x 250 I.E.	52,1	52,1 x 3500 I.E. + 52,1 x 250 I.E.		
	75 I.E.	Erwachsene				
		6435 I.E.	1 x 3500 I.E. + 1 x 2000 I.E. + 1 x 1000 I.E.	26,1 – 36,5	26,1 x 3500 I.E. + 26,1 x 2000 I.E. + 26,1 x 1000 I.E. - 36,5 x 3500 I.E. + 36,5 x 2000 I.E. + 36,5 x 1000 I.E.	
12 bis < 18 Jahre						
3570 I.E.	1 x 3500 I.E. + 1 x 250 I.E.	26,1	26,1 x 3500 I.E. + 26,1 x 250 I.E.			

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke	
	35 – 50 I.E. /kg	5595 I.E.	1 x 3500 I.E. + 1 x 2000 I.E. + 1 x 250 I.E.	36,5	36,5 x 3500 I.E. + 36,5 x 2000 I.E. + 36,5 x 250 I.E.	
		6 bis < 12 Jahre				
		840 I.E.	1 x 1000 I.E.	52,1	52,1 x 1000 I.E.	
		2135 I.E.	1 x 2000 I.E. + 1 x 250 I.E.	52,1	52,1 x 2000 I.E. + 52,1 x 250 I.E.	
		0 bis < 6 Jahre				
		273 I.E.	1 x 500 I.E.	52,1	52,1 x 500 I.E.	
		1050 I.E.	1 x 1000 I.E. + 1 x 250 I.E.	52,1	52,1 x 1000 I.E. + 52,1 x 250 I.E.	
Nonacog alfa	40 I.E./kg	Erwachsene				
		3432 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1 x 500 I.E.	91,3 – 121,7	91,3 x 3000 I.E. + 91,3 x 500 I.E. - 121,7 x 3000 I.E. + 121,7 x 500 I.E.	
		12 bis < 18 Jahre				
		1904 I.E.	1 x 2000 I.E.	91,3	91,3 x 2000 I.E.	
		2984 I.E.	1 x 3000 I.E.	121,7	121,7 x 3000 I.E.	
		6 bis < 12 Jahre				
		960 I.E.	1 x 1000 I.E.	91,3	91,3 x 1000 I.E.	
		1708 I.E.	1 x 1000 I.E. + 1 x 500 I.E. + 1x 250 I.E.	121,7	121,7 x 1000 I.E. + 121,7 x 500 I.E. + 121,7 x 250 I.E.	
		0 bis < 6 Jahre				
		312 I.E.	1 x 500 I.E.	91,3	91,3 x 500 I.E.	
840 I.E.	1 x 1000 I.E.	121,7	121,7 x 1000 I.E.			
Nonacog beta pegol	40 I.E. /kg	Erwachsene				
		3432 I.E.	1 x 2000 I.E. + 1 x 1000 I.E. + 1 x 500 I.E.	52,1	52,1 x 2000 I.E. + 52,1 x 1000 I.E. + 52,1 x 500 I.E.	
		12 bis < 18 Jahre				
		1904 I.E.	1 x 2000 I.E.	52,1	52,1 x 2000 I.E.	
		2984 I.E.	1 x 2000 I.E. 1 x 1000 I.E.	52,1	52,1 x 2000 I.E. + 52,1 x 1000 I.E.	
6 bis < 12 Jahre						

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke	
		960 I.E.	1 x 1000 I.E.	52,1	52,1 x 1000 I.E.	
		1708 I.E.	1 x 2000 I.E.	52,1	52,1 x 2000 I.E.	
		0 bis < 6 Jahre				
		312 I.E.	1 x 500 I.E.	52,1	52,1 x 500 I.E.	
		840 I.E.	1 x 1000 I.E.	52,1	52,1 x 1000 I.E.	
Nonacog gamma	40 - 60 I.E./kg	Erwachsene				
		3432 I.E. - 5148 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1 x 500 I.E. - 1 x 3000 I.E. + 1 x 2000 I.E. + 1 x 250 I.E.	91,3 – 121,7	91,3 x 3000 I.E. + 91,3 x 500 I.E. - 121,7 x 3000 I.E. + 121,7 x 2000 I.E. + 121,7 x 250 I.E.	
		12 bis < 18 Jahre				
		1904 I.E.	1 x 2000 I.E.	91,3	91,3 x 2000 I.E.	
		4476 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1 x 1000 I.E. + 1 x 500 I.E.	121,7	121,7 x 3000 I.E. + 121,7 x 1000 I.E. + 121,7 x 500 I.E.	
	40 - 80 I.E./kg	6 bis < 12 Jahre				
		960 I.E.	1 x 1000 I.E.	91,3	91,3 x 1000 I.E.	
		3416 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1 x 500 I.E.	121,7	121,7 x 3000 I.E. + 121,7 x 500 I.E.	
		0 bis < 6 Jahre				
		312 I.E.	1 x 500 I.E.	91,3	91,3 x 500 I.E.	
		1680 I.E.	1 x 1000 I.E. + 1 x 500 I.E. + 1 x 250 I.E.	121,7	121,7 x 1000 I.E. + 121,7 x 500 I.E. + 121,7 x 250 I.E.	
<i>aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate</i>						
Humane plasmatische Präparate ⁷	20 I.E. /kg – 40 I.E. /kg	Erwachsene				
		1716 I.E.	2 x 1000 I.E.	91,3	182,6 x 1000 I.E.	
		3432 I.E.	3 x 1000 I.E. + 1 x 500 I.E.	121,7	365,1 x 1000 I.E. + 121,7 x 500 I.E.	
		12 bis < 18 Jahre				
		952 I.E.	1 x 1000 I.E.	91,3	91,3 x 1000 I.E.	
		2984 I.E.	3 x 1000 I.E.	121,7	365,1 x 1000 I.E.	
6 bis < 12 Jahre						

⁷ Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu Alphanine. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
		480 I.E.	1 x 500 I.E.	91,3	91,3 x 500 I.E.
		1708 I.E.	2 x 1000 I.E.	121,7	243,4 x 1000 I.E.

Kosten:

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. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Eftrenonacog alfa 250 I.E.	1 PLI	474,38 €	2,00 €	0,00 €	472,38 €
Eftrenonacog alfa 500 I.E.	1 PLI	937,42 €	2,00 €	0,00 €	935,42 €
Eftrenonacog alfa 1 000 I.E.	1 PLI	1 853,31 €	2,00 €	0,00 €	1 851,31 €
Eftrenonacog alfa 2 000 I.E.	1 PLI	3 648,96 €	2,00 €	0,00 €	3 646,96 €
Eftrenonacog alfa 3 000 I.E.	1 PLI	5 444,61 €	2,00 €	0,00 €	5 442,61 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>rekombinante Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate</i>					
Albutrepenonacog alfa 250 I.E.	1 PLI	457,97 €	2,00 €	24,73 €	431,24 €
Albutrepenonacog alfa 500 I.E.	1 PLI	904,64 €	2,00 €	49,46 €	853,18 €
Albutrepenonacog alfa 1000 I.E.	1 PLI	1 789,72 €	2,00 €	98,92 €	1 688,80 €
Albutrepenonacog alfa 2000 I.E.	1 PLI	3 521,78 €	2,00 €	197,84 €	3 321,94 €
Albutrepenonacog alfa 3500 I.E.	1 PLI	6 119,88 €	2,00 €	346,22 €	5 771,66 €
Nonacog alfa 250 I.E.	1 TRS	287,30 €	2,00 €	15,28 €	270,02 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekennabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Nonacog alfa 500 I.E.	1 TRS	563,25 €	2,00 €	30,56 €	530,69 €
Nonacog alfa 1000 I.E.	1 TRS	1 115,18 €	2,00 €	61,12 €	1 052,06 €
Nonacog alfa 2000 I.E.	1 TRS	2 197,97 €	2,00 €	122,23 €	2 073,74 €
Nonacog alfa 3000 I.E.	1 TRS	3 268,12 €	2,00 €	183,35 €	3 082,77 €
Nonacog beta pegol 500 I.E.	1 PLI	958,37 €	2,00 €	52,43 €	903,94 €
Nonacog beta pegol 1000 I.E.	1 PLI	1 893,91 €	2,00 €	104,87 €	1 787,04 €
Nonacog beta pegol 2000 I.E.	1 PLI	3 730,15 €	2,00 €	209,74 €	3 518,41 €
Nonacog gamma 250 I.E.	1 PLI	280,29 €	2,00 €	14,89 €	263,40 €
Nonacog gamma 500 I.E.	1 PLI	549,27 €	2,00 €	29,78 €	517,49 €
Nonacog gamma 1000 I.E.	1 PLI	1 087,26 €	2,00 €	59,57 €	1 025,69 €
Nonacog gamma 2000 I.E.	1 PLI	2 143,79 €	2,00 €	119,14 €	2 022,65 €
Nonacog gamma 3000 I.E.	1 PLI	3 186,84 €	2,00 €	178,71 €	3 006,13 €
<i>aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate</i>					
ALPHANINE 500 I.E.	1 TRS	463,30 €	2,00 €	25,03 €	436,27 €
ALPHANINE 1000 I.E.	1 TRS	915,30 €	2,00 €	50,05 €	863,25 €
Abkürzungen: PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel					

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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 zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher

beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patienten-gruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 20. Dezember 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 28. Juli 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Eftrenonacog alfa beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. August 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Eftrenonacog alfa beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 18. Oktober 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. November 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Dezember 2023 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. Januar 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Februar 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	20. Dezember 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. Dezember 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Dezember 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Ggf.: Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	19. Dezember 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. Januar 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Februar 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 1. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



1. 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)

Eftrenonacog alfa (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Mio. Euro Grenze (Hämophilie B))

Vom 1. Februar 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Februar 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 1. Februar 2024 (BAnz AT 23.02.2024 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- 1. Die Angaben zu Eftrenonacog alfa in der Fassung des Beschlusses vom 15. Dezember 2016 (BAnz AT 13.02.2017 B2) werden aufgehoben.**
- 2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Eftrenonacog alfa wie folgt ergänzt:**

Eftrenonacog alfa

Beschluss vom: 1. Februar 2024

In Kraft getreten am: 1. Februar 2024

BAnz AT 11.03.2024 B6

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. Mai 2016):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. Februar 2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Eftrenonacog alfa:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁸

Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B

Es wurden keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B

ca. 560 – 720 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Alprolix (Wirkstoff: Eftrenonacog alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Januar 2024):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/alprolix-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Eftrenonacog alfa soll durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

⁸ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-77), sofern nicht anders indiziert.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient	
Zu bewertendes Arzneimittel:		
Eftrenonacog alfa	Erwachsene	428 748,61 € - 581 809,27 €
	12 bis < 18 Jahre	238 742,00 € - 499 026,18 €
	6 bis < 12 Jahre	121 064,25 € - 263 353,00 €
	0 bis < 6 Jahre	48 735,38 € - 145 188,63 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:		
<i>rekombinante Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate</i>		
Albutrepenonacog alfa		
	Erwachsene	283 527,16 € - 393 557,60 €
	12 bis < 18 Jahre	154 904,76 € - 347 656,66 €
	6 bis < 12 Jahre	87 986,48 € - 195 540,68 €
	0 bis < 6 Jahre	44 450,68 € - 110 454,08 €
Nonacog alfa		
	Erwachsene	329 908,90 € - 439 758,08 €
	12 bis < 18 Jahre	189 332,46 € - 375 173,11 €
	6 bis < 12 Jahre	96 053,08 € - 225 482,11 €
	0 bis < 6 Jahre	48 452,00 € - 128 035,70 €
Nonacog beta pegol		
	Erwachsene	323 509,22 €
	12 bis < 18 Jahre	183 309,16 € - 276 413,95 €
	6 bis < 12 Jahre	93 104,78 € - 183 309,16 €
	0 bis < 6 Jahre	47 095,27 € - 93 104,78 €
Nonacog gamma		
	Erwachsene	321 706,51 € - 644 058,31 €
	12 bis < 18 Jahre	184 667,95 € - 553 651,03 €
	6 bis < 12 Jahre	93 645,50 € - 428 824,55 €
	0 bis < 6 Jahre	47 246,84 € - 219 860,79 €
<i>aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate</i>		
Human-plasmatische Präparate ⁹	Erwachsene	157 629,45 € - 368 266,63 €
	12 bis < 18 Jahre	78 814,73 € - 315 172,58 €
	6 bis < 12 Jahre	39 831,45 € - 210 115,05 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Januar 2024)

⁹ Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu Alphanine. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 1. Februar 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 1. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses 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)
Eftrenonacog alfa
(Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung
der 30 Millionen Euro Grenze (Hämophilie B))**

Vom 1. Februar 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Februar 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 1. Februar 2024 (BAnz AT 23.02.2024 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Eftrenonacog alfa in der Fassung des Beschlusses vom 15. Dezember 2016 (BAnz AT 13.02.2017 B2) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Eftrenonacog alfa wie folgt ergänzt:

Eftrenonacog alfa

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. Mai 2016):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. Februar 2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Eftrenonacog alfa:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B

Es wurden keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-77), sofern nicht anders indiziert.



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- †: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ‡: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ††: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ‡‡: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B

ca. 560 bis 720 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Alprolix (Wirkstoff: Eftrenonacog alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Januar 2024):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/alprolix-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Eftrenonacog alfa soll durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin beziehungsweise Patient	
Zu bewertendes Arzneimittel:		
Eftrenonacog alfa	Erwachsene	428 748,61 € – 581 809,27 €
	12 bis < 18 Jahre	238 742,00 € – 499 026,18 €
	6 bis < 12 Jahre	121 064,25 € – 263 353,00 €
	0 bis < 6 Jahre	48 735,38 € – 145 188,63 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

rekombinante Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate

Albutrepenonacog alfa		
	Erwachsene	283 527,16 € – 393 557,60 €
	12 bis < 18 Jahre	154 904,76 € – 347 656,66 €
	6 bis < 12 Jahre	87 986,48 € – 195 540,68 €
	0 bis < 6 Jahre	44 450,68 € – 110 454,08 €
Nonacog alfa		
	Erwachsene	329 908,90 € – 439 758,08 €
	12 bis < 18 Jahre	189 332,46 € – 375 173,11 €
	6 bis < 12 Jahre	96 053,08 € – 225 482,11 €
	0 bis < 6 Jahre	48 452,00 € – 128 035,70 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin beziehungsweise Patient	
Nonacog beta pegol		
	Erwachsene	323 509,22 €
	12 bis < 18 Jahre	183 309,16 € – 276 413,95 €
	6 bis < 12 Jahre	93 104,78 € – 183 309,16 €
	0 bis < 6 Jahre	47 095,27 € – 93 104,78 €
Nonacog gamma		
	Erwachsene	321 706,51 € – 644 058,31 €
	12 bis < 18 Jahre	184 667,95 € – 553 651,03 €
	6 bis < 12 Jahre	93 645,50 € – 428 824,55 €
	0 bis < 6 Jahre	47 246,84 € – 219 860,79 €
aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate		
Human-plasmatische Präparate²		
	Erwachsene	157 629,45 € – 368 266,63 €
	12 bis < 18 Jahre	78 814,73 € – 315 172,58 €
	6 bis < 12 Jahre	39 831,45 € – 210 115,05 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlags nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 1. Februar 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 1. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

² Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu Alphanine. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. Juli 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Eftrenonacog alfa eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. November 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Eftrenonacog alfa (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Hämophilie B) - Gemeinsamer Bundes-



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Eftrenonacog alfa (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Hämophilie B)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Eftrenonacog alfa
- **Handelsname:** Alprolix
- **Therapeutisches Gebiet:** Hämophilie B (Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Swedish Orphan Biovitrum GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.08.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.11.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.11.2023
- **Beschlussfassung:** Anfang Februar 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze)
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-08-01-D-961)

Modul 1

(PDF 538,98 kB)

Modul 2

(PDF 509,45 kB)

Modul 3A

(PDF 1,51 MB)

Modul 4A

(PDF 4,77 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 684,42 kB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/980/>

01.11.2023 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Eftrenonacog alfa (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Hämophilie B) - Gemeinsamer Bundesanwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Eftrenonacog alfa (Alprolix)

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Eftrenonacog alfa:

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

Stand der Information: Dezember 2022

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.11.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 429,60 kB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 116,90 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.11.2023
 - Mündliche Anhörung: 11.12.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 04.12.2023 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.11.2023** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Eftrenonacog alfa - 2023-08-01-D-961*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 11.12.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.12.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Februar 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Eftrenonacog alfa (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Hämophilie B) - Gemeinsamer Bundes-

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.06.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11. Dezember 2023 um 11:45 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Eftrenonacog alfa

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Swedish Orphan Biovitrum GmbH	22.11.2023
Novo Nordisk GmbH	16.11.2023
Pfizer Pharma GmbH	21.11.2023
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	22.11.2023
CSL Behring GmbH	22.11.2023
GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	23.11.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.11.2023

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Swedish Orphan Biovitrum GmbH						
Fr. Dr. Thomsen	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Mechelke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Schröder	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Hohmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Novo Nordisk GmbH						
Fr. Dr. Stückemann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Kuckelsberg	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG						
Fr. Serdani-Neuhaus	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
CSL Behring GmbH						
Hr. Dr. Linhoff	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Hr. Jülich	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						
Hr. Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Oldenburg	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussiliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Datum	22.11.2023
Stellungnahme zu	Eftrenonacog alfa / ALPROLIX®
Stellungnahme von	Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als für Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®) verantwortlicher pharmazeutischer Unternehmer nimmt die Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi) im Folgenden zur am 01.11.2023 veröffentlichten Nutzenbewertung des IQWiG [1] Stellung. Eftrenonacog alfa ist seit 2016 als Orphan Drug [2] zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B zugelassen und kann bei allen Altersgruppen eingesetzt werden [3]. Im Vergleich zum natürlichen Blutgerinnungsfaktor IX zeichnet sich Eftrenonacog alfa durch eine verlängerte Halbwertszeit aus. Auslöser der erneuten Nutzenbewertung von Eftrenonacog alfa mit dem vom G-BA festgelegten Verfahrensbeginn am 01.08.2023 war das Überschreiten der Umsatzgrenze von 30 Millionen Euro (Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V).</p>	
<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Der Nutzenbewertung des IQWiG wird die folgende, zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zu Grunde gelegt:</p> <ul style="list-style-type: none">• rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate <p>Damit folgt das IQWiG der zVT-Festlegung des G-BA. Diese zVT wurde im Dezember 2022 im Rahmen einer Beratung nach § 7 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA (Verfahrens-Nr. 2022-B-278) festgelegt.</p> <p>Diese bestimmte zVT steht im klaren Widerspruch zum derzeitigen Versorgungsstandard im Anwendungsgebiet Hämophilie B in Deutschland, der unter anderem im Rahmen von Modul 3, Abschnitt</p>	<p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs.3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3.1.2 dargelegt [4] und auch bereits im Rahmen des Beratungsgesprächs von Sobi und dem anwesenden klinischen Experten, der zu den führenden Behandlern in Deutschland gehört, thematisiert wurde. Seitens des G-BA fand keine Berücksichtigung dieser Informationen statt, womit auch die der IQWiG-Bewertung zu Grunde liegende zVT nicht dem derzeitigen Versorgungsstandard entspricht. Sobi weist an dieser Stelle erneut auf den Versorgungsstandard bei der Behandlung der Hämophilie B in Deutschland hin.</p> <p>Die Standardtherapie der Hämophilie B beruht auf der lebenslangen Substitution des mangelnden oder fehlenden Gerinnungsfaktors IX (FIX). Dafür stehen grundsätzlich drei Arten von Faktorpräparaten zur Verfügung: rekombinante FIX-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit (Extended-Half-Life, EHL-rFIX), rekombinante FIX-Präparate mit Standardhalbwertszeit (Standard-Half-Life, SHL-rFIX) sowie humanplasmatische FIX-Präparate (plasma-derived FIX, pdFIX). Der G-BA umfasst diese drei Klassen an FIX-Präparaten gleichrangig als zVT. Das widerspricht allerdings der Versorgungsrealität, da diese nicht als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mit EHL-rFIX kann durch eine verbesserte Pharmakokinetik und die daraus resultierende, stabilere FIX-Aktivität im Vergleich zu pdFIX bzw. SHL-rFIX das Blutungsrisiko in bisher nicht erreichter Weise reduziert werden. Real-World-Erhebungen zeigen, dass die Patienten durch die Umstellung von SHL-rFIX auf EHL-rFIX tatsächlich wesentlich seltener unter Blutungen leiden [5-8]. Zudem wird die Anzahl der notwendigen Injektionen mit EHL-rFIX deutlich verringert, da Injektionen nur noch alle 7 – 10 Tage notwendig sind und teilweise sogar Intervalle ≥ 14 Tage erreicht 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. <p>zu 1. Derzeit sind für die Behandlung der Hämophilie B verschiedene plasmatische und rekombinante Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate zugelassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rekombinante Faktor IX Präparate beinhalten das gentechnisch hergestellte humane Faktor IX-Glykoprotein: <ul style="list-style-type: none"> - Nonacog alfa und Nonacog gamma unterscheiden sich in der Glykosylierung, beinhalten jedoch beide das natürliche humane Faktor IX-Glykoprotein mit der vollständigen Aminosäuresequenz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>werden. Dadurch lässt sich eine einfachere, aber dennoch wirksame, prophylaktische Therapie der Hämophilie B besser in den Alltag der Patienten integrieren.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der nachgewiesene klinische Vorteil der EHL-rFIX-Präparate schlägt sich direkt im Ordnungsverhalten der Ärzte nieder. Eine Analyse von Ordnungs- und Registerdaten im Rahmen des Dossiers [4] zeigt eindeutig, dass pdFIX- und SHL-rFIX nur noch einen geringen Anteil des Verbrauchs an FIX in Deutschland ausmachen. In der klinischen Realität und im Versorgungsalltag in Deutschland werden Patienten zum überwiegenden Anteil (ca. 72 % der abgegebenen internationalen Einheiten (I. E.) FIX) mit EHL-rFIX behandelt. EHL-rFIX stellen somit den Versorgungsstandard im klinischen Alltag in Deutschland dar. • Auch im Deutschen Hämophileregister (DHR) zeigt sich ein starker Rückgang von pdFIX seit der Einführung von EHL-rFIX: Im Meldejahr 2019 entfällt nur noch etwa ein Viertel der in Deutschland verbrauchten I. E. an FIX auf plasmatische Präparate, 2016 lag dieser Anteil noch bei ca. 55 % [4]. Insbesondere bei der Neueinstellung von Kindern ist die Bedeutung von pdFIX vernachlässigbar gering. So liegt der Anteil pdFIX 2019 bei nur 13 % der von Kindern verbrauchten I. E. FIX in Deutschland, während dieser 2016 noch ca. 54 % betrug [4]. • Allem voran haben aber auch klinische Experten in verschiedenen Verfahren der frühen Nutzenbewertung – sowohl für das Anwendungsgebiet der Hämophilie B als auch das der Hämophilie A – mündliche und schriftliche Stellungnahmen 	<ul style="list-style-type: none"> - Albutrepenonacog alfa ist ein rekombinantes Fusionsprotein aus dem humanen Faktor IX-Glykoprotein und Albumin - Nonacog beta pegol ist ein rekombinanter humaner Faktor IX mit einem Polyethylenglycol (PEG) - Eftrenonacog alfa ist ein rekombinantes Fusionsprotein aus dem humanen Faktor IX-Glykoprotein und der Fc-Domäne von humanen IgG1 - Humane Plasma-Faktor-IX-Präparate enthalten das aus Kryopräzipitaten gewonnene humanidentische Faktor IX-Glykoprotein. Sie werden aus großen menschlichen Plasmapools gewonnen und sind zur Behandlung und zur Prophylaxe bei Hämophilie B zugelassen. - Kombinationspräparate aus den Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X sind zur Behandlung von Blutungen und zur perioperativen Vorbeugung bei erblichem Mangel an einem der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren zugelassen, wenn kein gereinigtes spezifisches Gerinnungsprodukt zur Verfügung steht. - Eine mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion ist zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-B-Patienten mit FIX Inhibitor zugelassen. - Ein rekombinantes Blutgerinnungsfaktor VIIa-Präparat (Wirkstoff: Eptacog alfa) ist zur Behandlung von Blutungen und Prophylaxe von Blutungen im Zusammenhang mit chirurgischen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>abgegeben, wonach nur EHL-rFIX-Präparate als zVT heranzuziehen sind [9-14]. Im Rahmen der letzten Anhörungen bei der Hämophilie B (April 2022 bzw. September 2023) erklärten die klinische Experten erneut EHL-rFIX zu den führenden Präparaten im klinischen Alltag und benannten diese als den „Goldstandard“ bei der Behandlung in Deutschland [13, 14].</p> <p>All diese Punkte belegen die Bedeutung von EHL-rFIX als aktuellen Versorgungsstandard in Deutschland für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B. Entsprechend sind auch nur EHL-rFIX-Präparate als zVT für Eftrenonacog alfa heranzuziehen. Die zVT kann daher nur die Wirkstoffe Nonacog beta pegol und Albutrepenonacog alfa umfassen.</p>	<p>oder invasiven Eingriffen bei u. a. Patienten mit angeborener Hämophilie mit Hemmkörpern gegen Blutgerinnungsfaktor IX zugelassen. Zur dauerhaften Behandlung der substituionspflichtigen Hämophilie B ist es nicht zugelassen.</p> <p>Etranacogen dezaparvovec ist ein gentherapeutisches Arzneimittel, das den humanen Gerinnungsfaktors IX exprimiert, welches zur Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie B bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte zugelassen ist. Es handelt sich um einen nicht-replizierenden, rekombinanten Vektor auf der Basis des Adeno-assoziierten Virus Serotyp 5 (AAV5), der eine kodon-optimierte cDNA der menschlichen Gerinnungsfaktor IX-Variante R338L (FIX-Padua) unter der Kontrolle eines leberspezifischen Promotors (LP1) enthält.</p> <p>zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.</p> <p>zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse des G-BA zur frühen Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet „Hämophilie B“ vor: Albutrepenonacog alfa vom 01. Dezember 2016 und vom 07. April 2022, Eftrenonacog alfa vom 15. Dezember 2016, Nonacog beta pegol vom 19. April 2018 und Etranacogen Dezaparvovec vom 19. Oktober 2023.</p> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor IX substituionspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt.</p> <p>Zusammenfassend liegt wenig Evidenz für die Behandlung von Hämophilie B vor. Es wurden weder hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit noch zur Frage des Nebenwirkungsprofils oder des Sicherheitsrisikos evidenzgesicherte Angaben gefunden, die dazu führen würden, dass eine Therapie mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten regelhaft in der Behandlung von Blutungen oder Behandlung der Hämophilie B vorzuziehen ist. Direkt vergleichende Studien von plasmatischen und rekombinanten Faktor IX Präparaten liegen nicht vor.</p> <p>Aus den vorliegenden G-BA Beschlüssen zur Nutzenbewertung der niedrig-frequenten rekombinanten Faktor-IX-Präparate (Wirkstoffe Nonacog beta pegol, Albutrepenonacog alfa) lassen sich ebenfalls keine Aussagen zur vergleichenden Wirksamkeit, Sicherheit und zum vergleichenden Nebenwirkungsprofil gegenüber anderen rekombinanten oder plasmatischen Faktor-IX-Präparaten ableiten, da keine vergleichenden Studien vorlagen. Eine mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion ist nur bei Patienten mit vorhandenen Faktor IX-Inhibitoren zugelassen und kommt daher für das</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorliegende Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.</p> <p>Bei dem Wirkstoff Etranacogen Dezaparovec handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 23.02.2023). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Etranacogen Dezaparovec für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor IX-Präparate als gleichwertig anzusehen und kommen somit gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.</p>
<p>Zusatznutzen von Eftrenonacog alfa gegenüber SHL-FIX</p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Nutzenbewertung fest, dass für Eftrenonacog alfa keine geeigneten Daten aus randomisierten kontrollierten Studien gegenüber der zVT vorliegen und ein Zusatznutzen damit nicht belegt ist [1]. Übereinstimmend mit der IQWiG-Nutzenbewertung beansprucht auch Sobi im Vergleich zu EHL-rFIX keinen Zusatznutzen [15]. Im Unterschied zur IQWiG-Bewertung sieht Sobi jedoch keine Gleichwertigkeit von EHL-rFIX, pdFIX und SHL-FIX und im Vergleich zu den letzteren beiden Präparategruppen einen klaren Zusatznutzen von Eftrenonacog alfa [15]. Dies begründet sich wie folgt:</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Eftrenonacog alfa wie folgt bewertet:</p> <p>Für Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B ist der Zusatznutzen für Eftrenonacog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa keine direkt</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit Eftrenonacog alfa ist zur prophylaktischen Behandlung regelhaft nur eine Injektion alle 7 – 10 Tage notwendig, wobei auch Injektionsintervalle ≥ 14 Tagen möglich sind. Im Vergleich zu SHL-FIX verringert Eftrenonacog alfa die Anzahl notwendiger Injektionen im Normalfall um mindestens 50 %, während gleichzeitig eine deutlich geringere Dosis FIX zur prophylaktischen Behandlung benötigt wird [15]. Dies senkt die Behandlungsbelastung des Patienten und ermöglicht es, eine effektive prophylaktische Therapie besser in den Alltag des Patienten zu integrieren. Die leichtere Handhabung der Medikation in Kombination mit stabilerer FIX-Aktivität begründet durch seltenere Blutungen einen echten klinischen Mehrwert für Patienten in der therapeutischen Praxis. In Kombination mit der Wirksamkeit und Sicherheit moderner FIX-Präparate stellt dies eine große und klinisch bedeutsame Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Eftrenonacog alfa im Vergleich zu SHL-FIX-Präparaten dar, wobei der Zusatznutzen im Ausmaß nicht quantifizierbar ist.</p> <p>Fehlende Würdigung der vorliegenden Evidenz</p> <p>In der Bewertung des IQWiG [1] bleibt die in Modul 4 des Dossiers [15] dargestellte, umfangreiche und bestverfügbare Evidenz für Eftrenonacog alfa bestehend aus vier klinischen Studien für verschiedene Altersgruppen sowie zahlreichen Real-World-Beobachtungen vollkommen unberücksichtigt bzw. unkommentiert.</p> <p>Bei der klinischen Bewertung eines FIX-Präparats handelt es sich um einen besonders gelagerten Fall, bei dem im Rahmen des Zulassungsverfahrens die eigentlich bekannte Wirksamkeit (Substitution des fehlenden Gerinnungsfaktors) in klinischen Studien verifiziert werden muss. Gleichzeitig stellt die Hämophilie B eine seltene</p>	<p>vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Supportiv legt der pharmazeutische Unternehmer die vier einarmigen, nicht randomisierten, nicht kontrollierten Studien B-LONG, Kids B-LONG, PUPs B-LONG und B YOND mit männlichen Patienten mit schwerer Hämophilie B (definiert durch ≤ 2 I. E./dl endogene Faktor-IX-Aktivität) vor.</p> <p>Die vorgelegten, einarmigen Studie sind aufgrund des Fehlens des Vergleiches gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet.</p> <p>Insgesamt kann auf der Grundlage der vorgelegten Studien für Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erkrankung dar, die Anzahl betroffener Patienten ist also gering. Die EMA hat daher bereits 2012 eine eigene Leitlinie (aktuell in der zweiten Überarbeitung) zur klinischen Prüfung von FIX-Präparaten veröffentlicht, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis neuer Präparate bei minimalem Risiko für an Studien teilnehmenden Patienten nachzuweisen [16-18]. Das Studienprogramm für die Zulassung von Eftrenonacog alfa wurde genau nach den in dieser Leitlinie definierten Vorgaben durchgeführt.</p> <p>Während der prophylaktischen Behandlung mit Eftrenonacog alfa traten im Rahmen verschiedener Therapieregime über alle Studien hinweg nur wenige Blutungen auf [15]. Insbesondere spontane Blutungen wurden durch Eftrenonacog alfa effektiv verhindert. Eftrenonacog alfa schützt wirksam die Gelenke der Patienten mit Hämophilie B vor Blutungen und somit langfristig vor hämophiler Arthropathie. Weiterhin bewerten die Patienten das Ansprechen auf Eftrenonacog alfa in der überwiegenden Mehrheit mit „Exzellent“ oder „Gut“. Bestätigt wird das durch einen schnellen und zuverlässigen Blutungsstopp nach bereits einer Injektion. Dies wird auch im Kontext des perioperativen Managements beobachtet.</p> <p>Eftrenonacog alfa verbessert die gesundheitsbezogene Lebensqualität, insbesondere in Hinblick auf körperliche Aktivitäten über lange Zeiträume bzw. hält sie auf hohem Level [15]. Demnach kann Eftrenonacog alfa einen wichtigen Beitrag leisten, die Erkrankung zu kontrollieren sowie die Behandlungsbelastung zu reduzieren und Patienten so einen weitgehend normalen Alltag zu ermöglichen. Durch eine im Regelfall um mindestens 50 % verringerte Anzahl notwendiger Injektionen senkt Eftrenonacog alfa zudem die Behandlungsbelastung des Patienten. Eine einfachere, aber dennoch wirksame, prophylaktische Therapie der Hämophilie B wird besser in den Alltag des Patienten integriert.</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gleichzeitig verdeutlichen die Studien [15] das positive Sicherheitsprofil und die sehr hohe Anwendungssicherheit von Eftrenonacog alfa auch als langfristige und dauerhafte prophylaktische Substitution von FIX. Im Rahmen der Studien traten nur bei einem einzelnen Patienten neutralisierende Antikörper auf.</p> <p>Diese auf Basis des Studienprogramms gewonnenen Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit von Eftrenonacog alfa konnten inzwischen auf Basis diverser Real-World-Beobachtungen aus Deutschland, Europa und Nordamerika bestätigt werden (Details siehe Abschnitt 4.3.2.3.4 in Modul 4A des Dossiers [15]). Eftrenonacog alfa schützt bei prophylaktischer Behandlung wirksam vor spontanen Blutungsepisoden und stoppt traumatische Blutungen zuverlässig. Der Vergleich vor und nach Wechsel auf die Behandlung mit Eftrenonacog alfa zeigt dabei unter realen Bedingungen häufig eine deutliche Reduktion der annualisierten Blutungsraten (ABR) sowie spontanen Blutungsepisoden. So lag z. B. die mediane ABR vor dem Wechsel auf Eftrenonacog alfa bei 15 niederländischen Patienten bei 3,5 und nach dem Wechsel bei 2,5 Blutungsepisoden pro Jahr [19, 20], in UK wurde bei 44 Patienten eine Reduktion der ABR von 4,5 auf 2,4 Blutungsepisoden pro Jahr erreicht [21]. In einigen Fällen wird bei diesen intraindividuellen Vergleichen der ABR auch statistische Signifikanz erreicht. So konnte die ABR bei 28 Patienten in Irland durch den Wechsel auf Eftrenonacog alfa signifikant von im Median 3,3 auf 1,8 gesenkt werden ($p = 0,01$) [22]. In den USA wurde bei 16 Patienten mit schwerer Hämophilie B ein signifikanter Rückgang der ABR von im Median 4,5 auf 1,1 Blutungsepisoden pro Jahr ($p = 0,046$) berichtet [7]. Im Vergleich zum vorherigen Behandlungsregime (meist bestehend aus SHL-rFIX) wird im Regelfall eine deutlich geringere Dosis Eftrenonacog alfa zur</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>prophylaktischen Behandlung benötigt, während das Dosierungsintervall verlängert werden kann. Zur prophylaktischen Behandlung ist regelhaft nur eine einzelne Injektion alle 7 – 10 Tage notwendig, wobei vielfach auch Injektionsintervalle ≥ 14 Tagen erreicht werden. Gleichzeitig weist Eftrenonacog alfa ein positives Sicherheitsprofil mit guter Verträglichkeit, ohne ungewöhnliche Signale und nahezu ohne Entwicklung von Inhibitoren, sowie eine hohe Anwendungssicherheit auf.</p> <p>Diese Ergebnisse werden auch durch die kürzlich abgeschlossenen, nicht interventionellen Studien PREVENT (Deutschland, N = 49) sowie B-SURE (Frankreich, N = 91) bestätigt, in denen die Anwendung von Eftrenonacog alfa über bis zu 24 Monate unter realen Bedingungen untersucht wurde (Details siehe Abschnitt 4.3.2.3.4 in Modul 4A des Dossiers [15]). Auch die Ergebnisse dieser Studien zeigen den effektiven Schutz vor Blutungsereignissen bei niedriger Injektionsfrequenz, die hohe Zufriedenheit bei Patienten und Prüfärzten sowie das gute Sicherheitsprofil von Eftrenonacog alfa.</p> <p>Das Ziel der Entwicklung von Eftrenonacog alfa, Patienten mit Hämophilie B ein Präparat zur Verfügung stellen zu können, welches bei längeren Dosierungsintervallen und oftmals geringerem Verbrauch einen äquivalenten oder sogar besseren Schutz vor Blutungsereignissen gewährt als SHL-FIX-Präparate, wurde eindeutig erreicht. Die Akzeptanz und Relevanz von Eftrenonacog alfa wird im klinischen Alltag in Deutschland durch den beträchtlichen Versorgungsanteil sowohl innerhalb der Klasse der EHL-rFIX als auch im Kontext der insgesamt abgegebenen Menge FIX deutlich. Durch die längeren Dosierungsintervalle kann zudem die Behandlungsbelastung der Patienten gesenkt werden. Eftrenonacog alfa leistet daher einen</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wichtigen Beitrag zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B.</p> <p>Die vorhandene und vorgelegte Evidenz ist im Rahmen der Nutzenbewertung im Sinne einer Gesamtbetrachtung von Eftrenonacog alfa zu würdigen.</p>	
<p>Benennung von Arzneimitteln für eine Kombinationstherapie</p> <p>Gemäß den Vorgaben von § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benennt der G-BA zeitgleich mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung eines Wirkstoffes mögliche Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.</p> <p>Im Falle von Eftrenonacog alfa wird dabei festgestellt, dass <i>„[k]ein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff [vorliegt], der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt“</i> [23].</p> <p>Sobi begrüßt diese Festlegung sowie die kürzlich erfolgte Anpassung der Sichtweise des G-BA im Hinblick auf eine eher enge Auslegung der möglichen Kombinationspartner auf Basis der Fachinformation.</p>	<p>Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.</p> <p><u>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u></p> <p>Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B</p> <p>Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Keine Anmerkungen zu spezifischen Aspekten	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): Eftrenonacog alfa (Hämophilie B) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 06.11.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6917/2023-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Eftrenonacog-alfa_D-961.pdf.
2. European Medicinal Agency (2016): Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation - Alprolix (eftrenonacog alfa) for the treatment of haemophilia B. [Zugriff: 06.11.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/recommendation-maintenance-orphan-designation-time-marketing-authorisation-alprolix-eftrenonacog_en.pdf.
3. Swedish Orphan Biovitrum AB (2016): ALPROLIX; Fachinformation. Stand: Februar 2021 [Zugriff: 06.11.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (2023): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®) - Modul 3A. [Zugriff: 06.11.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6915/2023_08_01_Modul3A_Eftrenonacog_alfa.pdf.
5. Hermans C, Marino R, Lambert C, Mangles S, Sommerer P, Rives V, et al. (2020): Real-World Utilisation and Bleed Rates in Patients with Haemophilia B Who Switched to Recombinant Factor IX Fusion Protein (rIX-FP): A Retrospective International Analysis. *Advances in therapy*; 37(6):2988-98.
6. Peyvandi F, Garagiola I, Boscarino M, Ryan A, Hermans C, Makris M (2019): Real-life experience in switching to new extended half-life products at European haemophilia centres. *Haemophilia*; 25(6):946-52.
7. Shapiro A, Chaudhury A, Wang M, Escobar M, Tsao E, Barnowski C, et al. (2020): Real-world data demonstrate improved bleed control and extended dosing intervals for patients with haemophilia B after switching to recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) for up to 5 years. *Haemophilia*; 26(6):975-83.
8. Shrestha A, Su J, Li N, Barnowski C, Jain N, Everson K, et al. (2021): Physical activity and bleeding outcomes among people with severe hemophilia on extended half-life or conventional recombinant factors. *Res Pract Thromb Haemost*; 5(1):94-103.
9. Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2018): Gemeinsame Stellungnahme der GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung und der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Nonacog beta pegol. [Zugriff: 06.11.2023]. URL: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/nonacog/nonacog-gth-dgho-stellungnahme.pdf>.
10. Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2019): Gemeinsame Stellungnahme der GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung und der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Turoctocog alfa pegol. [Zugriff: 06.11.2023]. URL: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/turoctocog_alfa/turoctocog-alfa-pegol-gth-dgho-stellungnahme.pdf.
11. Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2019): Gemeinsame Stellungnahme der

- GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung und der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Emicizumab (neues Anwendungsgebiet). [Zugriff: 06.11.2023]. URL: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/emicizumab/emicizumab-gth-dgho-stellungnahme-20190708.pdf>.
12. Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2019): Gemeinsame Stellungnahme der GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung und der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Damoctocog alfa pegol. [Zugriff: 06.11.2023]. URL: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/damoctocog-alfa/damoctocog-alfa-gth-dgho-stellungnahme-23-04-2019.pdf>.
 13. Gemeinsamer Bundesausschuss (2022): Wortprotokoll: Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Albutrepenonacog alfa; Verfahrensnummer D-734. [Zugriff: 06.11.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-749/2022-02-21_Wortprotokoll_Albutrepenonacog-alfa_D-734.pdf.
 14. Gemeinsamer Bundesausschuss (2023): Wortprotokoll: Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovec (D-937). [Zugriff: 06.11.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-953/2023-09-11_Wortprotokoll_Etranacogen-Dezaparvovec_D-937.pdf.
 15. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (2023): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®) - Modul 4A. [Zugriff: 06.11.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6916/2023_08_01_Modul4A_Eftrenonacog_alfa.pdf.
 16. European Medicines Agency (2012): Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products - First version. [Zugriff: 06.11.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-ix-products_en.pdf.
 17. European Medicines Agency (2015): Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products - Revision 1. [Zugriff: 06.11.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-ix-products-revision-1_en.pdf.
 18. European Medicines Agency (2018): Clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products - Draft Version, Revision 2. [Zugriff: 06.11.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-ix-products-revision_en.pdf.
 19. Traets MJM, Fischer K, Uitslager N, van der Valk P, van Galen KPM, Kremer Hovinga I, et al. (2019): Transition from Standard Half-life to Extended Half-life Products in Patients with Haemophilia A and B: A Single Center Experience (PB1442). XXVII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH); Melbourne, Australia. p. 443-4.
 20. Traets MJM, Fischer K, Uitslager N, van der Valk PR, Kremer Hovinga ICL, van Vulpen LFD, et al. (2020): Real-Life Pharmacokinetics of rFVIII-Fc and rFIX-Fc. TH Open; 4(4):e362-e4.
 21. Wall C, Scott M, Hay CR, Collins PW, Xiang H, Shapiro S, et al. (2020): A within-patient comparison of efficacy and outcome of recombinant FIX and FIXFc in haemophilia B in the UK - P074. 13th Annual Congress of the European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD); The Hague, Netherlands. p. 63-4.

22. O'Donovan M, Bergin C, Quinn E, Singleton E, Roche S, Benson J, et al. (2021): Real-world outcomes with recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) prophylaxis: Longitudinal follow-up in a national adult cohort. *Haemophilia*; 27(4):618-25.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (2023): Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V - Eftrenonacog alfa. [Zugriff: 06.11.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6918/2023-08-01_Benennung-Kombinationen-Entwurf-SNV_Eftrenonacog-alfa_D-961.pdf.

5.2 Stellungnahme: Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	16. November 2023
Stellungnahme zu	Eftrenonacog alfa/Alprolix
Stellungnahme von	Novo Nordisk Pharma GmbH Isaac-Fulda-Allee 24 55124 Mainz

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH (Novo Nordisk)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.11.2023 die Nutzenbewertungen nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze für den Wirkstoff Eftrenonacog alfa (Alprolix®) der Firma Swedish Orphan Biovitrum GmbH veröffentlicht.</p> <p>Die Nutzenbewertung bezieht sich auf das folgende Anwendungsgebiet:</p> <ul style="list-style-type: none">• Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). Eftrenonacog alfa kann bei allen Altersgruppen angewendet werden. <p>Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH (Novo Nordisk)

Seite 27 (II.5), Abschnitt 1.3	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</p> <p><i>„Inzwischen könnte die Patientenzahl auch oberhalb der Obergrenze liegen, da dem aktuellsten verfügbaren Jahresbericht des Deutschen Hämophilieregisters (DHR) für das Jahr 2019 eine Anzahl von 922 und für das Jahr 2020 eine Anzahl von 860 Personen mit Hämophilie B zu entnehmen ist. Allerdings ist für diese Patientenzahlen nicht explizit angegeben, in wie vielen Fällen eine Faktor-IX-Substitutionspflicht vorliegt.“</i></p> <p>Novo Nordisk ist der Auffassung, dass die Angaben des DHR zu Patientenzahlen in der Hämophilie B insbesondere durch die seit 2017 geltende Meldepflicht als valide und vollständig anzusehen sind.</p> <p>Im Jahresbericht 2020 werden für die 922 Hämophilie B-Patienten des Jahres 2019 keine Angaben dazu gemacht, welcher Anteil der Patienten behandlungsbedürftig ist [1].</p> <p>Der Anteil behandlungsbedürftiger Patienten kann allerdings den Angaben für das Jahr 2020 aus dem Jahresbericht 2020 entnommen</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der G-BA legt dem vorliegenden Beschluss analog zum Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers die im Beschluss zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Albutrepenonacog alfa (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Hämophilie B, kongenitaler Faktor-IX-Mangel) angegebenen Patientenzahlen zugrunde.</p> <p>Sowohl die Angaben zur Ober- bzw. Untergrenze sind aufgrund aktuell verfügbarer Jahresberichte des Deutschen Hämophilieregisters (DHR) für das Jahr 2019 und 2020 mit Unsicherheiten behaftet und können tendenziell unterschätzt sein.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH (Novo Nordisk)

Seite 27 (II.5), Abschnitt I.3	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>werden [2]: Hiernach haben 613 von insgesamt 860 Hämophilie B-Patienten eine Substitutionstherapie erhalten, dies entspricht 71 %.</p> <p>Wird der so ermittelte Anteil an behandlungsbedürftigen Hämophilie B-Patienten auf die Anzahl von 922 Hämophilie B-Patienten angewendet, ergeben sich 655 behandlungsbedürftige Hämophilie B-Patienten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Novo Nordisk ist der Auffassung, dass die Zahl von 655 behandlungsbedürftigen Hämophilie B-Patienten als valide anzusehen ist und für die Berechnung der GKV-Zielpopulation heranzuziehen ist.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Paul Ehrlich Institut. Deutsches Hämophileregister; Jahresbericht 2020 [online]. 2022 [Zugriff: 16.11.2023]. [DHR Jahresbericht 2020 \(pei.de\)](#)
2. Paul Ehrlich Institut. Deutsches Hämophileregister; Jahresbericht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 16.11.2023]. [Jahresbericht 2021 \(pei.de\)](#)

5.3 Stellungnahme: Pfizer Pharma GmbH

Datum	21. November 2023
Stellungnahme zu	Eftrenonacog alfa (Alprolix®) von Swedish Orphan Biovitrum GmbH Anwendungsgebiet: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel).
Stellungnahme von	<i>Pfizer Pharma GmbH</i>

I. Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: **Pfizer Pharma GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Pfizer Pharma GmbH nimmt hier allgemein Stellung zu der am 01. November 2023 veröffentlichten Dossierbewertung des G-BA im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Eftrenonacog alfa (Hämophilie B).</p> <p>Akzeptanz der vorgelegten Evidenz</p> <p>Einarmige Studien sollten im Anwendungsgebiet der schweren und mittelschweren Hämophilie B als valide Evidenz eingestuft werden</p> <p>Die Forderung nach einem randomisierten Vergleich wird aufgrund der Spezifika der zu untersuchenden Therapie und des vorliegenden Anwendungsgebiets der schweren und mittelschweren Hämophilie B sowie unter Berücksichtigung der Empfehlungen von Zulassungsbehörden als sehr schwierig bis unverhältnismäßig angesehen (1, 2).</p> <p>Seitens der regulatorischen Behörden wird anerkannt, dass RCT bei Hämophilie und seltenen Erkrankungen mit kleinen Fallzahlen sehr schwer durchführbar sind und eine unüberwindbare Hürde für zeitnahe Forschung & Entwicklung von Gentherapien darstellen (1, 3-5). Hämophilie B ist eine sehr seltene Erkrankung. Eine schwere bis moderat-schwere Hämophilie B betrifft eine noch kleinere Patientenpopulation. RCT würden Jahre- bis jahrzehntelange Rekrutierungszeiten bedeuten (1, 6-9). Einarmige Studien sind deswegen bei der Indikation als akzeptablere Evidenz von der Zulassungsbehörden angesehen.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Supportiv legt der pharmazeutische Unternehmer die vier einarmigen, nicht randomisierten, nicht kontrollierten Studien B-LONG, Kids B-LONG, PUPs B-LONG und B YOND mit männlichen Patienten mit schwerer Hämophilie B (definiert durch ≤ 2 I. E./dl endogene Faktor-IX-Aktivität) vor.</p> <p>Die vorgelegten, einarmigen Studie sind aufgrund des Fehlens des Vergleiches gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet.</p> <p>Insgesamt kann auf der Grundlage der vorgelegten Studien für Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.</p>

Stellungnehmer: **Pfizer Pharma GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der im Dossier des Herstellers eingereichten einarmigen Studien sollten deswegen in der Indikation in der G-BA Nutzenbewertung wie bei Zulassungsbehörden als relevante Evidenz akzeptiert werden.	

II. Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

1. U.S. Department of Health and Human Services: Food and Drug Administration (FDA): Center for Biologics Evaluation and Research. Human Gene Therapy for Hemophilia: Guidance for Industry. [WWW]. WWW: FDA; 2020 [Available from: <https://www.fda.gov/media/113799/download>].
2. Food, Drug A. Framework for FDA's Real-World Evidence Program 2018 19.11.2021. Available from: [https://urldefense.com/v3/https://www.fda.gov/media/120060/download;!!H9nueQsQ!_yLdnfYfltOxBmFdNbzOdabrUKEvk8Bdx2hypLK1nULVQwatX0Te8jh-M5G3LXSrwp9sTQOQz5VWQI7fCPwoKrwSor1TJHh7Q1DZQ\\$](https://urldefense.com/v3/https://www.fda.gov/media/120060/download;!!H9nueQsQ!_yLdnfYfltOxBmFdNbzOdabrUKEvk8Bdx2hypLK1nULVQwatX0Te8jh-M5G3LXSrwp9sTQOQz5VWQI7fCPwoKrwSor1TJHh7Q1DZQ$).
3. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. 2018 [updated 29.10.2022. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-viii-products-revision-2_en.pdf].
4. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products. 2015 [updated 29.10.2022. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-ix-products-revision-1_en.pdf].
5. EMA European Medicines Agency. Guideline on clinical trials in small populations. [www]. WWW: EMA European Medicince Agency, ; 2006 [updated 27.07.2006. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-trials-small-populations_en.pdf].
6. Manco-Johnson M, Kempton C, Reding M, Lissitchkov T, Goranov S, Gercheva L, et al. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013;11(6):1119-27.
7. 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. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(6):535-44.
8. Manco-Johnson MJ, Lundin B, Funk S, Peterfy C, Raunig D, Werk M, et al. Effect of late prophylaxis in hemophilia on joint status: a randomized trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017;15(11):2115-24.
9. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, Elalfy M, El-Beshlawy A, Ramanan MV, et al. Source of factor VIII replacement (plasmatic or recombinant) and incidence of inhibitory alloantibodies in previously untreated patients with severe hemophilia A: the multicenter randomized SIPPET study. *Blood*. 2015;126(23):5.

5.4 Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Datum	22. November 2023
Stellungnahme zu	Eftrenonacog alfa/ Alprolix®
Stellungnahme von	<i>Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG Potsdamer Str. 125 10783 Berlin Deutschland</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co.KG (nachfolgend Takeda) hat das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V der Swedish Orphan Biovitrum GmbH (nachfolgend SOB) und die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum laufenden Verfahren von Eftrenonacog alfa zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel), zur Kenntnis genommen [1].</p> <p>Takeda vermarktet unter anderem das Arzneimittel Nonacog gamma (rekombinanter Gerinnungsfaktor IX, RIXUBIS®), welches zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) in jeder Altersgruppe zugelassen ist [2]. Somit überlappen sich die Indikationsgebiete von Eftrenonacog alfa und Nonacog gamma. Gemäß dem 5. Kapitel §19 Absatz 1 Satz 1 VerfO ist Takeda daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer zur Stellungnahme berechtigt.</p> <p>Von diesem Recht macht Takeda Gebrauch und nimmt nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung des G-BA für den Wirkstoff Eftrenonacog alfa.</p> <p><u>Allgemeine Anmerkungen</u></p> <p>Der G-BA benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie „rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-</p>	<p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs.3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Präparate</i>“ für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) [3].</p> <p>Bei der Benennung der zVT wird außer Acht gelassen, dass Eftrenonacog alfa ein Produkt mit verlängerter Halbwertszeit (HWZ) ist und somit sowohl die Effekte als auch das voraussichtliche Einsatzgebiet innerhalb der Indikation nicht mit Faktor-IX-Präparaten ohne verlängerte HWZ vergleichbar sind.</p> <p>Laut der Leitlinien der World Federation of Hemophilia (WFH) für das Management der Hämophilie, wird der Einsatz verschiedener Arten von Faktor-IX-Präparaten wie folgt beschrieben [4]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Einsatz von plasmabasierten oder rekombinanten Faktor-IX-Präparaten ohne verlängerte HWZ wird in folgenden Fällen empfohlen: bei Operationen, Lebererkrankungen, starke Exposition (z.B. längere Therapie mit hohen Dosen), bekannte Thromboseneigung und bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln mit bekannter thrombogener Wirkung • Der Einsatz von Faktor-IX-Präparaten mit verlängerter HWZ wird dagegen vorwiegend für den Einsatz als Prophylaxe empfohlen, bei der durch die verlängerte HWZ weniger Anwendungen notwendig sind durch die verlängerte HWZ im Gegensatz zu den als bei Faktor-IX-Präparaten ohne verlängerte HWZ 	<p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. [...]</p> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor IX substituionspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt.</p> <p>Zusammenfassend liegt wenig Evidenz für die Behandlung von Hämophilie B vor. Es wurden weder hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit noch zur Frage des Nebenwirkungsprofils oder des Sicherheitsrisikos evidenzgesicherte Angaben gefunden, die dazu führen würden, dass eine Therapie mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten regelhaft in der Behandlung von Blutungen oder Behandlung der Hämophilie B vorzuziehen ist. Direkt vergleichende Studien von plasmatischen und rekombinanten Faktor IX Präparaten liegen nicht vor.</p>

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Daher ist aus Sicht von Takeda die Schlussfolgerung des pharmazeutischen Unternehmers korrekt, in dem Nutzendossier vergleichbare Produkte mit verlängerter HWZ (Nonacog beta pegol und Albutrepenonacog alfa) als zweckmäßige Vergleichstherapie zu berücksichtigen.</p>	<p>Aus den vorliegenden G-BA Beschlüssen zur Nutzenbewertung der niedrig-frequenten rekombinanten Faktor-IX-Präparate (Wirkstoffe Nonacog beta pegol, Albutrepenonacog alfa) lassen sich ebenfalls keine Aussagen zur vergleichenden Wirksamkeit, Sicherheit und zum vergleichenden Nebenwirkungsprofil gegenüber anderen rekombinanten oder plasmatischen Faktor-IX-Präparaten ableiten, da keine vergleichenden Studien vorlagen. Eine mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion ist nur bei Patienten mit vorhandenen Faktor IX-Inhibitoren zugelassen und kommt daher für das vorliegende Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Bei dem Wirkstoff Etranacogen Dezaparovec handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 23.02.2023). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Etranacogen Dezaparovec für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor IX-Präparate als gleichwertig anzusehen und kommen somit gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Takeda, *Takeda GmbH Fachinformation RIXUBIS 250 I.E. / 500 I.E. / 1000 I.E. /2000 I.E. / 3000 I.E. .* 2022.
2. Sobi, *sobi Fachinformation ALPROLIX 250 I.E. / 500 I.E./1000 I.E./2000 I.E./3000 I.E.* 2023.
3. IQWiG, *A23-77 - Eftrenonacog alfa- Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.* 2023.
4. Srivastava, A., et al., *WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition.* Haemophilia, 2020. **26 Suppl 6**: p. 1-158.

5.5 Stellungnahme: CSL Behring GmbH

Datum	22.11.2023
Stellungnahme zu	Eftrenonacog alfa / Alprolix
Stellungnahme von	<i>CSL Behring GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: CSL Behring

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für Eftrenonacog alfa rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate benannt.</p> <p>Der pharmazeutische Hersteller des zu bewertenden Arzneimittels benennt dagegen ausschließlich rekombinante Faktor IX (FIX)-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit (extended half-life products, EHL). Dies umfasst die Wirkstoffe Nonacog beta pegol und Albutrepenonacog alfa.</p> <p>CSL Behring stimmt dem pharmazeutischen Hersteller mit Blick auf die zu benennende ZVT zu. Im Nutzendossier von Albutrepenonacog alfa vom 15.10.2021 (Vorgangsnummer 2021-10-15-D-734) wurde eine vergleichbare ZVT im Anwendungsgebiet der Hämophilie B ausführlich hergeleitet (1). Auch in den dazugehörigen schriftlichen Stellungnahmen und in der mündlichen Anhörung haben die Kliniker der Fachgesellschaften erläutert, dass die modernen EHL-Produkte der „Goldstandard“ in der Versorgung der Hämophilie B Patienten – insbesondere bei Kindern – sind (2).</p> <p>Von diesem Hintergrund sind plasmatische und rekombinante Faktor IX-Präparate mit einer Standard-Halbwertszeit nicht als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Eftrenonacog alfa sollte entsprechend auf die vom pharmazeutischen</p>	<p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

Stellungnehmer: CSL Behring

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hersteller benannte ZVT (rekombinante Faktor IX (FIX)-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit) angepasst werden.</p>	<p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. [...]</p> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor IX substituionspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt.</p> <p>Zusammenfassend liegt wenig Evidenz für die Behandlung von Hämophilie B vor. Es wurden weder hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit noch zur Frage des Nebenwirkungsprofils oder des Sicherheitsrisikos evidenzgesicherte Angaben gefunden, die dazu führen würden, dass eine Therapie mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten regelhaft in der Behandlung von Blutungen oder Behandlung der Hämophilie B vorzuziehen ist. Direkt vergleichende Studien von plasmatischen und rekombinanten Faktor IX Präparaten liegen nicht vor.</p>

Stellungnehmer: CSL Behring

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus den vorliegenden G-BA Beschlüssen zur Nutzenbewertung der niedrig-frequenten rekombinanten Faktor-IX-Präparate (Wirkstoffe Nonacog beta pegol, Albutrepenonacog alfa) lassen sich ebenfalls keine Aussagen zur vergleichenden Wirksamkeit, Sicherheit und zum vergleichenden Nebenwirkungsprofil gegenüber anderen rekombinanten oder plasmatischen Faktor-IX-Präparaten ableiten, da keine vergleichenden Studien vorlagen. Eine mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion ist nur bei Patienten mit vorhandenen Faktor IX-Inhibitoren zugelassen und kommt daher für das vorliegende Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Bei dem Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovec handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 23.02.2023). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Etranacogen Dezaparvovec für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor IX-Präparate als gleichwertig anzusehen und kommen somit gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. **CSL Behring.** Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V, Modul 3A, Albutrepenonacog alfa. *g-ba.de*. [Online] 15. 10 2021. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5182/2021_10_15_Modul3_rIX_FP.pdf.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Albutrepenonacog alfa. *g-ba.de*. [Online] 07. 04 2022. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8811/2022-04-07_AM-RL-XII_Albutrepenonacog_alfa_D-734_ZD.pdf.

**5.6 Stellungnahme: GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung DGHO
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie**

Datum	22. November 2023
Stellungnahme zu	Eftrenonacog alfa
Stellungnahme von	GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die erneute Nutzenbewertung von Eftrenonacog alfa (Alprolix®) wird nach Überschreiten der gesetzlich festgelegten Umsatzschwelle für Arzneimittel mit Orphan-Drug-Status durchgeführt. Eftrenonacog alfa (Alprolix®) ist zugelassen für die Therapie und Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie B. Das IQWiG wurde mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subgruppe</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>					G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subgruppe	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate	nicht quantifizierbar	Hinweis	nicht belegt	-	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>	
	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																			
Subgruppe	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																		
-	rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate	nicht quantifizierbar	Hinweis	nicht belegt	-																		
<p>pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie; Unsere Anmerkungen sind:</p>																							

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Eftrenonacog alfa hat einen Orphan-Drug-Status. Die jetzt für die Neubewertung festgelegte Vergleichstherapie entspricht dem Stand des Wissens und der Versorgung. Die 2023 neu zugelassene Gentherapie der Hämophilie B ist bisher nicht flächendeckend eingeführt. • Eftrenonacog alfa ist ein hoch wirksames rekombinantes Faktor-IX (FIX)-Präparat für Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie B. Besonderheit ist die längere Halbwertszeit. • Bei Prophylaxe-Intervallen von 7-16 Tagen oder bei einer individualisierten Prophylaxe liegen die annualisierten Blutungsraten niedrig. • Die Lebensqualität der Patienten ist hoch. • Abweichend vom ersten Dossier wurde jetzt die Bildung von niedrigtitrigen Anti-FIX-Antikörpern bei einem Patienten beobachtet. <p>Die Anforderungen der Zulassungsbehörden unterscheiden sich bei Gerinnungspräparaten erheblich von der Methodik der Nutzenbewertung. Der Zusatznutzen von Eftrenonacog alfa liegt in der Möglichkeit der Verlängerung der Infusionsintervalle. Mangels direkt vergleichender Studien ist der Zusatznutzen von Eftrenonacog alfa nicht zuverlässig quantifizierbar.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Hämophilie B ist eine seltene, X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung des Gerinnungssystems mit verminderter oder fehlender Synthese von Faktor IX. Klinisch werden die Schweregrade leicht, mittelschwer und schwer unterschieden. Sie korrelieren mit dem Ausmaß des Faktor-IX-Mangels [1]. Aktuell liegen die</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Daten aus dem Jahr 2020 vor. Für das Jahr 2020 wurden 860 Patienten mit Hämophilie B an das Deutsche Hämophilie-Register gemeldet [2]. Die Aufteilung nach Schweregrad ist</p> <ul style="list-style-type: none">- schwer: 420 Patienten- mittel: 168- leicht: 152- subklinisch: 120 <p>Patienten mit schwerer Hämophilie B neigen seit der frühen Kindheit zu vermehrten Blutungen, spontan oder nach geringem Trauma, und nach operativen Eingriffen zu Blutungskomplikationen und/oder verzögerter Blutstillung. Besonders charakteristisch und morbiditätsträchtig sind Einblutungen in Gelenke, vor allem in die stärker beanspruchten Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenke. Als Zielgelenke werden die Gelenke eines Patienten bezeichnet, in die innerhalb eines Jahres mehr als 3 Blutungen auftraten. Zielgelenke haben wegen der blutungsbedingten Synovialitis (Gelenkinnenhaut-Entzündung) eine besonders hohe Empfindlichkeit für weitere Blutungen. Rezidivierende Blutungen können zu Destruktionen mit Versteifungen führen. Vor allem die Hämophilie-Arthropathie ist ein wesentlicher Faktor für die langfristige Morbidität und Invalidisierung der Hämophilie-Patienten. Grundlage der Therapie bei schwerer Verlaufsform ist deshalb die prophylaktische Behandlung mit Faktorenkonzentraten [3].</p>	
3. Stand des Wissens	

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Betreuung von Patienten mit Hämophilie B hat in den letzten Jahrzehnten erhebliche Fortschritte gemacht. Die Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie B, die nicht mit HIV infiziert sind, ist heute mit der Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung vergleichbar [4].</p> <p>In der Betreuung von Patienten mit Hämophilie B gibt es zwei Ansätze: Behandlung bei Bedarf oder Prophylaxe. Bei der Prophylaxe werden Patienten mit schwerer Erkrankung 2-3mal pro Woche intravenös mit FIX-Präparaten infundiert. Die Prophylaxe ist der Bedarfsbehandlung in Bezug auf die Vermeidung langfristiger Gelenkschäden überlegen. Der Zieltalspiegel unter der Substitution ist aufgrund ihrer Seltenheit für die Hämophilie B schlechter untersucht als für die Hämophilie A.</p> <p>Für die Behandlung von Patienten mit Hämophilie B sind in Deutschland Plasma-basierte und rekombinante FIX-Präparate zugelassen. Die unter den Maßgaben der Zulassung erhobenen Daten zeigen eine hohe Wirksamkeit aller zugelassenen Plasma-basierten oder rekombinanten FIX-Präparate von >95% zur Beherrschung von typischen Blutungen z. B. in große Gelenke.</p> <p>Ein Problem bei regelmäßig substituierungspflichtigen Patienten mit Hämophilie B ist die Entwicklung von Antikörpern ("Hemmkörper") gegen FIX. Die kumulative Inzidenz liegt mit 3-10% deutlich niedriger als bei der Hämophilie A [5]. Gründe sind das gegenüber der Hämophilie A unterschiedliche Mutationsspektrum. Bei der Hämophilie B ist in 70% aller Patienten eine Missense-Mutation für die Erkrankung ursächlich, die mit der Bildung eines endogenen, wenn auch weitgehend funktionslosem FIX-Protein einhergehen. Innerhalb der schwerwiegenden Mutation ohne endogene FIX-Proteinbildung, wie große Deletionen und Stopmutationen, ist das Hemmkörperisiko mit der Hämophilie A vergleichbar.</p> <p>Ein weiteres belastendes Problem in der prophylaktischen Therapie war die kurze Halbwertszeit (ca. 18 Stunden) der verfügbaren FIX-Präparate. Neue, halbwertszeitverlängerte FIX-Präparate sind seit kurzem</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
<p>zugelassen und haben bereits Eingang in die Routineversorgung gefunden. Hierzu gehören (alphabetische Reihenfolge): Albutrepenonacog alfa [6], Eftrenonacog alfa [7, 8] und Nonacog beta pegol [9, 10]. Bei Therapie mit halbwertszeitverlängerten Präparaten erfolgt die intravenöse Therapie in der Regel einmal pro Woche. Das Intervall kann bis zu einmal alle drei Wochen verlängert werden.</p> <p>Ein neuer Ansatz ist die langfristige Steigerung der endogenen FIX-Produktion durch gentherapeutische Ansätze. Zugelassen für die EU und in Deutschland eingeführt ist Etranacogen Dezaparvovec, ein vektorbasiertes Gentherapeutikum [11]. Es basiert auf einem rekombinanten AAV5-(Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5)-Vektor und enthält die FIX-Padua-Variante. Die Expression in diesem Vektorkonstrukt erfolgt unter Kontrolle eines leberspezifischen Promoters.</p> <p>Bei Eftrenonacog alfa wurde ein rekombinantes FIX-Molekül mit der Fc-Komponente eines Antikörpers (IgG1) fusioniert (rFIXFc). Das Fc-Fragment bindet an den neonatalen Fcγ-Rezeptor und nutzt damit einen physiologischen Weg, mit dem Immunglobuline vor lysosomalem Abbau geschützt werden. Gegenüber anderen nicht modifizierten FIX-Molekülen ist die Halbwertszeit von Eftrenonacog alfa verlängert und die Clearance erniedrigt. Das erlaubt Patienten eine Verlängerung der Prophylaxe-Intervalle [12, 13].</p> <p>Daten zur Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa</p> <table border="1" data-bbox="163 1165 1568 1332"> <thead> <tr> <th data-bbox="163 1165 374 1332">Studie</th> <th data-bbox="374 1165 725 1332">Risikogruppe</th> <th data-bbox="725 1165 810 1332">N¹</th> <th data-bbox="810 1165 987 1332">Kontrolle</th> <th data-bbox="987 1165 1160 1332">Neue Therapie</th> <th data-bbox="1160 1165 1359 1332">ABR (Median)²</th> <th data-bbox="1359 1165 1568 1332">ABR (adjustiert)²</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Risikogruppe	N ¹	Kontrolle	Neue Therapie	ABR (Median) ²	ABR (adjustiert) ²								
Studie	Risikogruppe	N ¹	Kontrolle	Neue Therapie	ABR (Median) ²	ABR (adjustiert) ²									

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
<u>B-LONG, Dossier</u>	Schwere Hämophilie B, vorbehandelt, ≥ 12 Jahre	61	Bedarfs- behandlun g	Prophylax e	17,69 vs 18,67 vs 3,12 2,95³			
<u>Kids B-LONG, Dossier</u>	Schwere Hämophilie B, vorbehandelt, <6 Jahre	15		Prophylax e	1,09³			
	6 bis <12 Jahre	15		Prophylax e	2,13³			
<u>B-YOND</u>	Extension von B-LONG und Kids-B-LONG	93		Prophylax e	1,85 – 2,91⁴			
<u>PUPs B-LONG</u>	Schwere Hämophilie, bisher unbehandelt	50	Bedarfs- behandlun g	Prophylax e	0,21 vs 1,24³			
¹ N – Anzahl Patienten, ² ABR - annualisierte Blutungsrate; ³ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie ; ⁴ Unterschiedliche Modalitäten der Prophylaxe: wöchentlich dosisoptimiert, individualisiert, modifiziert;								

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Eftrenonacog alfa hat einen Orphan-Drug-Status. Bei der Neubewertung wurden rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungs-Faktor IX-Präparate als ZVT festgelegt. Das ist angemessen und entspricht der Versorgung. In einer randomisierten Studie wäre der Vergleich mit anderen, halbwertsverlängerten Präparaten sinnvoll.</p>	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor IX substituionspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt.</p> <p>Zusammenfassend liegt wenig Evidenz für die Behandlung von Hämophilie B vor. Es wurden weder hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit noch zur Frage des Nebenwirkungsprofils oder des Sicherheitsrisikos evidenzgesicherte Angaben gefunden, die dazu führen würden, dass eine Therapie mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten regelhaft in der Behandlung von Blutungen oder Behandlung der Hämophilie B</p>

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>vorzuziehen ist. Direkt vergleichende Studien von plasmatischen und rekombinanten Faktor IX Präparaten liegen nicht vor.</p> <p>Aus den vorliegenden G-BA Beschlüssen zur Nutzenbewertung der niedrig-frequenten rekombinanten Faktor-IX-Präparate (Wirkstoffe Nonacog beta pegol, Albutrepenonacog alfa) lassen sich ebenfalls keine Aussagen zur vergleichenden Wirksamkeit, Sicherheit und zum vergleichenden Nebenwirkungsprofil gegenüber anderen rekombinanten oder plasmatischen Faktor-IX-Präparaten ableiten, da keine vergleichenden Studien vorlagen. Eine mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion ist nur bei Patienten mit vorhandenen Faktor IX-Inhibitoren zugelassen und kommt daher für das vorliegende Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.</p> <p>Bei dem Wirkstoff Etranacogen Dezaparvec handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 23.02.2023). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Etranacogen Dezaparvec für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor IX-Präparate als gleichwertig anzusehen und kommen somit gleichermaßen als zweckmäßige</p>

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Vergleichstherapie in Frage. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Basis des Dossiers sind Daten aus 4 Studien, siehe Tabelle 2. Zulassungsrelevant waren die Studien B-LONG und B-YOND.</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Eftrenonacog alfa wie folgt bewertet:</p> <p>Für Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B ist der Zusatznutzen für Eftrenonacog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p>
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Die Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie B, die nicht mit HIV infiziert sind, ist heute mit der Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung vergleichbar [4]. Die Senkung der Mortalität ist kein sinnvoller, primärer Endpunkt in Studien zur Prophylaxe und Therapie bei Hämophilie-B-Patienten.</p>	<p>Begründung:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Supportiv legt der pharmazeutische Unternehmer die vier einarmigen, nicht randomisierten, nicht kontrollierten Studien B-LONG, Kids B-LONG, PUPs B-LONG und B YOND mit männlichen</p>

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Annualisierte Blutungsrate</p> <p>Die annualisierten Blutungsraten bei prophylaktischer Gabe von Eftrenonacog alfa im Rahmen der Zulassungsstudien bei bereits vorbehandelten Patienten waren niedrig.</p> <p>Sie liegen im Bereich der Ergebnisse anderer FIX-Präparate, sowohl in der Therapie als auch in der Prophylaxe.</p>	<p>Patienten mit schwerer Hämophilie B (definiert durch ≤ 2 I. E./dl endogene Faktor-IX-Aktivität) vor.</p> <p>Die vorgelegten, einarmigen Studie sind aufgrund des Fehlens des Vergleiches gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet.</p> <p>Insgesamt kann auf der Grundlage der vorgelegten Studien für Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden mittels des Haem-A-QoL Instruments erhoben. Hier zeigte sich bereits bei Studienbeginn eine hohe Lebensqualität. Bei der insgesamt recht niedrigen Zahl ausgefüllter Bögen sind die Standardabweichungen hoch.</p> <p>Zusätzlich wurden jetzt Daten aus Erhebungen mittels des CHO-KLAT-Fragebogens ausgewertet. Dabei zeigten sich ebenfalls eine initial bereits recht hohe Lebensqualität und die breiten Standardabweichungen.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Im ersten Dossier und in den Zulassungsunterlagen wurden keine Antikörper unter Eftrenonacog alfa dokumentiert. Jetzt ist bei einem Patienten mit nicht vorbehandelter Hämophilie B im Rahmen der PUPs-Studie ein niedrig-titriger Inhibitor aufgetreten.</p>	
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht beschränkt sich weitestgehend auf die fehlende Vergleichstherapie. Er hat den Anschein, als wäre er ohne Fachexpertise und ohne Beteiligung von Patienten erstellt worden.</p>	
	<p>6. Kombinationstherapie</p> <p>Eftrenonacog alfa wird nicht in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingesetzt, die im Rahmen des AMNOG-Verfahrens bewertet wurden.</p>	<p><u>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u></p> <p>Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.</p>
	<p>7. Ausmaß des Zusatznutzens</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Arzneimittels Alprolix mit dem Wirkstoff</p>

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eftrenonacog alfa ist ein weiteres, hoch wirksames Präparat zur Behandlung von Patienten mit Hämophilie B. Die Wirksamkeit liegt im Bereich anderer, halbwertsverlängerter FIX-Präparate. Die Rate inhibitorischer Antikörper ist niedrig.</p> <p>In der Versorgung wird Eftrenonacog alfa gut akzeptiert. Die längere Halbwertszeit eröffnet die Möglichkeit der Verlängerung der Infusionsintervalle, damit der Reduktion der erforderlichen Infusionen und der Perspektive einer stärker individualisierten Prophylaxe.</p> <p>Die Prophylaxe mit halbwertszeitverlängerten Faktor IX-Präparaten wie Eftrenonacog alfa ist mittlerweile Standard in der Versorgung der Hämophilie B-Patienten mit einem schweren Blutungsphänotyp in Deutschland. Der Einsatz von Faktor IX-Präparaten ohne Halbwertszeitverlängerung findet nur noch bei ausgewählten Patienten statt.</p> <p>Mangels randomisierter Studien ist der Zusatznutzen von Eftrenonacog alfa nicht zuverlässig quantifizierbar.</p>	<p>Eftrenonacog alfa aufgrund der Überschreitung der 30 Mio. Euro Umsatzgrenze. Alprolix (Wirkstoff Eftrenonacog alfa) wurde als Orphan Drug zugelassen und wird zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei allen Altersgruppen angewendet.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate bestimmt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt keine direkt vergleichende Studie für Eftrenonacog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Supportiv legt der pharmazeutische Unternehmer die vier einarmigen, nicht randomisierten, nicht kontrollierten Studien B-LONG, Kids B-LONG, PUPs B-LONG und B YOND mit männlichen Patienten mit schwerer Hämophilie B (definiert durch ≤ 2 I. E./dl endogene Faktor-IX-Aktivität) vor. Die vorgelegten, einarmigen Studie sind aufgrund des Fehlens des Vergleiches gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet.</p> <p>In der Gesamtschau ist für Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B der Zusatznutzen für Eftrenonacog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Gesamtnovelle 2020. <https://www.bundesaerztekammer.de/themen/medizin-und-ethik/wissenschaftlicher-beirat/stellungnahmen-richtlinien-jahresberichte/haemotherapie-transfusionsmedizin/querschnitts-leitlinien-baek-zur-therapie-mit-blutkomponenten-und-plasmaderivaten-gesamtnovelle-2020>
2. Deutsches Hämophileregister, <http://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/dhr-deutsches-haemophileregister/daten/berichte/dhr-berichte-node.html>
3. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al.: Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med 357:535-544, 2007. PMID: 17687129
4. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ et al.: Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. Blood 110:815-825, 2007. DOI: 10.1182/blood-2006-10-050435
5. Male C, Andersson NG, Rafowicz A et al.: Inhibitor incidence in an unselected cohort of previously untreated patients with severe haemophilia B: a PedNet study. Haematologica 106:123-129, 2021. DOI: 10.3324/haematol.2019.239160
6. Lyseng-Williamson KA: Coagulation Factor IX (Recombinant), Albumin Fusion Protein (Albutrepenonacog Alfa; Idelvion®): A Review of Its Use in Haemophilia B. Drugs 77:97-106, 2017. DOI: 10.1007/s40265-016-0679-8
7. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV et al.: Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. N Engl J Med 369:2313-2323, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1305074
8. Negrier C, Knobe K, Tiede A et al.: Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia B. Blood 118:2695-2701, 2011. DOI: 10.1182/blood-2011-02-335596.
9. [Collins PW, Young G, Knobe K et al.:](#) Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. Blood 124:1880-1886, 2014. DOI: 10.1182/blood-2014-05-573055
10. Young G, Collins PW, Colberg T K et al.: Nonacog beta pegol (N9-GP) in haemophilia B: A multinational phase III safety and efficacy extension trial (paradigm™4). Thromb Res 141:69-76, 2016. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.02.030
11. Von Drygalski A, Giermasz A, Castaman G et al.: Etranacogene dezaparvovec (AMT-061 phase 2b): normal/near normal FIX activity and bleed cessation in hemophilia B. Blood Adv 3:3241-3247, 2019. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000811
12. [Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV et al.:](#) Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. N Engl J Med 369:2313-2323, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1305074
13. Lamb YN, Hoy SM et al.: Eftrenonacog Alfa: A Review in Haemophilia B. Drugs 83:807-818, 2023. DOI: 10.1007/s40265-023-01868-7

5.7 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.11.2023
Stellungnahme zu	Eftrenonacog alfa (Alprolix)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. November 2023 eine Nutzenbewertung zu Eftrenonacog alfa (Alprolix) von Swedish Orphan Biovitrum GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Eftrenonacog alfa ist zugelassen zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patient:innen mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). Es handelt sich um eine Bewertung nach Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze für Orphan Drugs. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Studien identifiziert werden. Der Hersteller beansprucht hingegen einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der</p>	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor IX substitutionspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt.</p> <p>Zusammenfassend liegt wenig Evidenz für die Behandlung von Hämophilie B vor. Es wurden weder hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit noch zur Frage des Nebenwirkungsprofils oder des Sicherheitsrisikos evidenzgesicherte Angaben gefunden, die dazu führen würden, dass eine Therapie mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten regelhaft in der Behandlung von Blutungen oder Behandlung der Hämophilie B vorzuziehen ist. Direkt vergleichende Studien von plasmatischen und rekombinanten Faktor IX Präparaten liegen nicht vor.</p> <p>Aus den vorliegenden G-BA Beschlüssen zur Nutzenbewertung der niedrig-frequenten rekombinanten Faktor-IX-Präparate (Wirkstoffe Nonacog beta pegol, Albutrepenonacog alfa) lassen sich ebenfalls keine Aussagen zur vergleichenden Wirksamkeit, Sicherheit und zum vergleichenden Nebenwirkungsprofil gegenüber anderen rekombinanten oder plasmatischen Faktor-IX-Präparaten ableiten, da keine vergleichenden Studien vorlagen. Eine mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion ist nur bei Patienten mit vorhandenen Faktor IX-Inhibitoren zugelassen und kommt daher für das vorliegende Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.</p> <p>Bei dem Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovec handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 23.02.2023). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erkenntnisse wird Etranacogen Dezaparvovec für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor IX-Präparate als gleichwertig anzusehen und kommen somit gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Eftrenonacog alfa

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. Dezember 2023
von 11.55 Uhr bis 12.11 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Swedish Orphan Biovitrum GmbH:**

Frau Dr. Thomsen

Herr Dr. Mechelke

Herr Dr. Schröder

Herr Hohmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH:**

Frau Dr. Stückemann

Frau Dr. Kuckelsberg

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:**

Frau Serdani-Neuhaus

Angemeldete Teilnehmende der Firma **CSL Behring GmbH:**

Herr Dr. Linhoff

Herr Jülich

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende für die **Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH):**

Herr Prof. Dr. Oldenburg

Herr PD Dr. Klamroth

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 11:55 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen! Ich begrüße Sie ganz herzlich zur dritten Anhörung am heutigen Tag im Unterausschuss Arzneimittel, jetzt Eftrenonacog alfa zur Behandlung und Prophylaxe bei Hämophilie B in allen Altersgruppen. Wir haben es jetzt mit der regulären Bewertung nach Überschreiten der 30-Millionen-Euro-Grenze zu tun.

Deshalb als Basis der heutigen Anhörung eine Dossierbewertung des IQWiG vom 18.10. dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben: die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostasieforschung und die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie in einer gemeinsamen Stellungnahme, der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und als Weitere der pharmazeutische Unternehmer Swedish Orphan Biovitrum GmbH, CSL Behring GmbH, Novo Nordisk Pharma GmbH, Pfizer Pharma GmbH und Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG.

Ich muss die Anwesenheit feststellen, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Swedish Orphan Biovitrum GmbH sind anwesend Frau Dr. Thomsen, Herr Dr. Mechelke, Herr Dr. Schröder, Herr Hohmann. Herr Professor Wörmann ist wieder da. Herr Privatdozent Dr. Klamroth hat abgesagt. Herr Professor Dr. Oldenburg ist da ebenso wie Frau Dr. Stückemann und Frau Dr. Kuckelsberg von Novo Nordisk. Frau Serdani-Neuhaus für Takeda ist anwesend sowie Herr Dr. Linhoff und Herr Jülich von CSL Behring. Auch zugeschaltet ist Herr Bussilliat vom vfa. – Wunderbar.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, auf die aus seiner Sicht relevanten Punkte der Dossierbewertung einzugehen. Wer macht das? – Herr Hohmann, bitte.

Herr Hohmann (Swedish Orphan Biovitrium): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen herzlichen Dank für die kurzen Worte zur Einleitung der heutigen Anhörung zum Wirkstoff Eftrenonacog alfa. Der Einfachheit halber werden wir im Folgenden hauptsächlich den Markennamen Alprolix verwenden. Bevor ich auf unsere inhaltlichen Schwerpunkte eingehe, stellt sich zunächst das anwesende Team von Sobi kurz vor. Wenn Sie erlauben, Herr Professor Hecken, würde ich dafür direkt an meine Kollegen übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Dr. Mechelke (Swedish Orphan Biovitrium): Hallo, ich bin Matthias Mechelke. Ich habe die Dossiererstellung aus der Perspektive von Market Access begleitet.

Frau Dr. Thomsen (Swedish Orphan Biovitrium): Mein Name ist Irene Thomsen. Ich habe gemeinsam mit Herrn Mechelke das AMNOG-Dossier erstellt.

Herr Dr. Schröder (Swedish Orphan Biovitrium): Mein Name ist Felix Schröder. Ich bin der Senior Medical Director bei Sobi und begleite den Prozess von medizinischer Seite.

Herr Hohmann (Swedish Orphan Biovitrium): Mein Name ist David Hohmann. Ich verantworte bei Sobi den Bereich Market Access für die DACH-Region.

Kommen wir zu den inhaltlichen Schwerpunkten. Alprolix ist seit über sieben Jahren zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B aller Altersgruppen zugelassen. Seitdem wurde Alprolix bei vielen Patienten eingesetzt und hat sich als Therapiestandard in Deutschland etabliert.

Die Hämophilie B ist ein seltenes Leiden, und Alprolix besitzt den Status eines Orphan Drugs. Das Krankheitsbild der Hämophilie B war in den vergangenen Jahren ja regelmäßig Thema in diesem Gremium. Daher rufe ich nur kurz in Erinnerung, dass wir bei der Hämophilie B über

eine genetisch bedingte Blutgerinnungsstörung sprechen, die bei betroffenen Patienten zu einem lebenslangen Risiko für potenziell lebensbedrohliche Blutungen führt. Das Blutungsrisiko kann durch prophylaktische Behandlung, also eine regelmäßige Substitution – in diesem Fall mit dem fehlenden Blutgerinnungsfaktor IX – auf nahezu null gesenkt werden.

Damit leite ich auch direkt zum nächsten Punkt über, der für Alprolix aktuell festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Nach dieser zVT sieht der G-BA alle verfügbaren Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate als gleichermaßen zweckmäßig an. Die verfügbaren Präparate unterscheiden sich aber wesentlich in der Halbwertszeit. Lassen Sie mich deshalb im Folgenden zwischen Präparaten mit Standardhalbwertszeit und Präparaten mit verlängerter Halbwertszeit unterscheiden.

Sobi hat an verschiedenen Stellen im Prozess – genannt seien die Beratung beim G-BA, das Modul 3 des Dossiers, aber auch die Stellungnahme – darauf hingewiesen, dass die vom G-BA festgelegte zVT durch die entscheidenden Unterschiede in der Halbwertszeit nicht der Versorgungsrealität in Deutschland entspricht. Präparate mit verlängerter Halbwertszeit wie Alprolix ermöglichen den Patienten Behandlungsintervalle mit nur noch zwei bis vier Injektionen pro Monat. Im Vergleich zu Präparaten mit Standardhalbwertszeit bedeutet dies eine Verringerung der benötigten Injektionen um mehr als die Hälfte. Ich möchte daran erinnern, dass wir bei der Faktorsubstitution von einer intravenösen Injektion sprechen, die von den teils jungen Patienten nach Schulung selbstständig durchgeführt wird. Verringerte Injektionsintervalle senken die Behandlungsbelastung für Patienten damit erheblich, und das bei einem weiterhin zuverlässigen Schutz vor Blutungen.

In Deutschland verwenden mittlerweile mindestens drei von vier Prophylaxe-Patienten Präparate mit verlängerter Halbwertszeit. Auch auf den einschlägigen wissenschaftlichen Kongressen betonen die klinischen Experten, dass Präparate mit verlängerter Halbwertszeit im klinischen Alltag führend und mittlerweile der Goldstandard bei der Behandlung der Hämophilie B in Deutschland sind. Sobi sieht daher ausschließlich Präparate mit verlängerter Halbwertszeit als gleichermaßen zweckmäßig an und damit als zVT für Alprolix.

Als Zweites möchte ich auf die vorgelegte Evidenz zu Alprolix eingehen. Im Vergleich zur Erstbewertung im Jahr 2016 wurden dem aktuellen Dossier weitere klinische Langzeitdaten sowie die Ergebnisse der Studie bei bislang unbehandelten Säuglingen und Kleinkindern beigelegt. Zudem hat sich Alprolix seit Zulassung in den allermeisten Ländern als relevante Therapieoption etabliert. Daher liegt neben den zulassungsbegründeten Studien auch umfangreiche Evidenz aus nationalen und internationalen Real-World-Beobachtungen verschiedenster Therapiesituationen vor, die ausführlich im Rahmen des Dossiers und der Stellungnahme dargelegt wurden.

Wir sehen in all dieser Evidenz aus der Versorgungsrealität ein konsistentes Bild, das die Ergebnisse der Zulassungsstudie bestätigt. Bei der Behandlung mit Alprolix treten kaum noch Spontanblutungen, zum Beispiel in die Gelenke, auf, während durch Verletzungen ausgelöste Blutungen zuverlässig gestillt werden können. Gleichzeitig bestätigt sich unter realen Bedingungen, dass mit Alprolix nur noch zwei bis vier Injektionen pro Monat notwendig sind und damit genau die Reduktion der Behandlungsbelastung eingetreten ist, die sich Patienten und Behandler von der Technologie der Halbwertszeitverlängerung erhofft hatten.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität, insbesondere im Hinblick auf körperliche Aktivitäten, kann über lange Zeiträume verbessert bzw. auf einem hohen Level erhalten werden. Nebenwirkungen von Alprolix sind vernachlässigbar. Insgesamt vermelden Patienten und Ärzte daher eine hohe Zufriedenheit mit dem Produkt.

Zusammenfassend möchte ich betonen, dass Alprolix in der klinischen Praxis damit eine wirksame, sichere und gut verträgliche Behandlungsoption für Patienten mit Hämophilie B darstellt und in Deutschland mittlerweile zum Therapiestandard zählt. In den letzten sieben Jahren hat Alprolix die Therapielandschaft der Hämophilie B in Deutschland maßgeblich

geprägt und vielen Patienten eine bessere Kontrolle ihrer Erkrankung ermöglicht, indem Patienten über einen bedeutend längeren Teil des Behandlungsintervalls vor Blutung geschützt sind und sich dafür seltener Faktor injizieren müssen. Gerade im Vergleich zu Faktorpräparaten mit Standardhalbwertszeit sehen wir daher einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Damit möchte ich meine Ausführungen schließen und freue mich auf die Diskussion. Herzlichen Dank und zurück an Sie, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Hohmann, für diese Einführung. – Ich schaue sofort in die Runde: Fragen, Anmerkungen aus dem Kreis der Bänke, der Patientenvertretung oder des IQWiG? Wer möchte? – Als Erstes habe ich Frau Krumbiegel vom GKV-SV. Bitte schön.

Frau Krumbiegel: Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Es gibt eigentlich nur eine Frage, die wir gerne stellen würden. Wir hätten gern noch mal die Einschätzung – vorrangig von den Klinikern –, wie denn jetzt die Hemmkörperbildung mit diesem Wirkstoff einzuschätzen ist. Wir hatten in der ersten mündlichen Anhörung zu dem Wirkstoff ja schon mal darüber gesprochen. Da war bis dato keine Bildung von Hemmkörpern bekannt. Mittlerweile gibt es, soweit ich weiß, einen Patienten. Wie würden Sie das einordnen, auch im Vergleich zu anderen Therapien? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Krumbiegel. – Wer möchte darauf antworten, Herr Oldenburg oder Herr Wörmann? – Herr Professor Oldenburg.

Herr Prof. Dr. Oldenburg (GTH): Ich kann gerne dazu Stellung nehmen. Die Hemmkörperbildung ist bei der Hämophilie B sowieso ein sehr seltenes Ereignis. Das liegt daran, dass dort überwiegend Mutationen vorliegen, die noch mit einer Proteinbildung einhergehen, sodass der substituierte Faktor dann kein Fremdprotein darstellt. Hier verhält sich Alprolix nicht anders als alle anderen Präparate. Also, wenn ein Inhibitor gebildet wird, dann bei einer typischen genetischen Konstellation, wo das Risiko noch hoch ist. Aber das betrifft nur sehr wenig Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Oldenburg. – Frau Krumbiegel, Frage beantwortet? – Ja. Okay. – Dann habe ich Frau Teupen, PatV.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Vielleicht habe ich es auch falsch verstanden: Sie hatten gerade gesagt, die Lebensqualität der Patienten sei deutlich höher, logischerweise, bei weniger Injektionen. Haben Sie dazu Vergleichsdaten, oder habe ich das falsch verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): pU? Frau Thomsen.

Frau Dr. Thomsen (Swedish Orphan Biovitrium): Wir haben in unseren klinischen Studien die Lebensqualität, die EQ-5D VAS, erhoben. Und in diesen Lebensqualität-Fragebögen hat sich zum Beispiel im Haem-A-QoL schon ganz klar gezeigt, dass sich die körperliche Gesundheit und auch die Domäne Sport und Freizeit bei den Patienten deutlich verbessert haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Thomsen. – Frau Teupen, natürlich einarmig. Nachfrage dazu?

Frau Teupen: Genau, das war klargestellt. Das sind natürlich keine vergleichenden Daten. – Aber vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt hatte ich übersehen, dass sich Herr Wörmann gemeldet hatte. Ich sehe ihn im Moment nicht auf meinen Kacheln; da müsste mir jemand ein Signal geben, wenn er den Daumen hebt. – Herr Wörmann, ich hatte Sie eben übergangen, als Herr Oldenburg ausgeführt hatte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe gar nichts zu ergänzen. – Ich habe, glaube ich, zwei Punkte. Die erste Frage zu den niedrig-titrigen Antikörpern kam nur, weil wir es in der Stellungnahme erwähnt hatten, weil im Dossier ein Patient erwähnt wurde, aber ausdrücklich mit niedrig-titrigen Antikörpern. Dort wird sogar zusätzlich erwähnt, dass das keine klinischen Konsequenzen hat. Herr Oldenburg hat es genau erklärt.

Vielleicht gleich noch auf die zweite Frage von Frau Teupen. Herr Oldenburg hat es auch schon gesagt: Es gab eine Abstimmung mit den Füßen von den Patienten, welches Präparat sie bevorzugen. Das sind die pegylierten Langzeitpräparate. Da können wir von den Fachgesellschaften uns auf die Schultern klopfen, weil wir das in den ersten Stellungnahmen so geschrieben haben. Aber das hätten die auch getan, wenn wir es nicht geschrieben hätten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Jetzt Frau Seay vom IQWiG, bitte.

Frau Seay: Hallo, ich grüße in die Runde. – Ich wollte auch noch mal bestätigen, dass der pU keinerlei vergleichende Evidenz in dem Dossier vorgelegt hat, also auch nicht zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wen haben wir sonst noch? – Herr Oldenburg, bitte.

Herr Prof. Dr. Oldenburg (GTH): Ich würde von der Klinik her gerne noch ergänzen, dass die drei halbwertszeitverlängerten Präparate, die es gibt, zu einer deutlichen klinischen Verbesserung der Lebensqualität geführt haben, weil durch die wöchentlichen Substitutionen die Substitution völlig unabhängig von der Tageszeit ist. Mit den Standardpräparaten muss man immer frühmorgens substituieren. Das ist aufgehoben mit den halbwertszeitverlängerten Präparaten. Die Talspiegel sind deutlich besser – damit auch der Schutz vor Blutungen – als mit den Standardhalbwertszeitpräparaten. Das ist auch der Grund, warum wir klinisch bei über 80 Prozent der Patienten mit einer Hämophilie B inzwischen halbwertszeitverlängerte Präparate einsetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Oldenburg. – Ich gucke noch mal: Anmerkungen, Fragen, Bemerkungen, Kritikpunkte? – Keine. Dann würde ich einfach noch mal Herrn Hohmann das Wort geben. Das ging jetzt dann doch sehr schnell. Wenn es aus Ihrer Sicht noch Anmerkungen oder ergänzende Bemerkungen gibt, dann wäre jetzt die Gelegenheit dazu.

Herr Hohmann (Swedish Orphan Biovitrium): Ich glaube, die gibt es von unserer Seite nicht. Wir können das gerne kurzhalten. Ich belasse es bei den Aussagen, besonders der Kliniker. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann bedanke ich mich bei Ihnen, die an dieser kurzen Anhörung teilgenommen haben, namentlich bei Herrn Prof. Wörmann, bei Herrn Prof. Oldenburg, aber auch bei den Vertretern des pharmazeutischen Unternehmers. – Wir werden das zu diskutieren haben, was hier besprochen worden ist.

Damit beende ich diese Anhörung. Ich wünsche Ihnen, wenn Sie nicht weiter an den Anhörungen teilnehmen, einen schönen Resttag. Falls wir uns nicht mehr sehen: Frohe Weihnachten, einen guten Rutsch und hoffentlich ein gutes 2024!

Ich unterbreche jetzt die Sitzung bis 13 Uhr. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:11 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2022-B-278 Eftrenonacog alfa

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Eftrenonacog alfa [Hämophilie B]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

- Albutrepenonacog alfa (Anlage XII – Nutzenbewertung nach §35a SGB V, Beschluss vom 1. Dezember 2016 und Beschluss vom 7. April 2022)
- Eftrenonacog alfa (Anlage XII – Nutzenbewertung nach §35a SGB V, Beschluss vom 15. Dezember 2016)
- Nonacog beta pegol (Anlage XII – Nutzenbewertung nach §35a SGB V, Beschluss vom 19. April 2018)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Eftrenonacog alfa B02BD34 Alprolix®	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). ALPROLIX kann bei allen Altersgruppe angewendet werden.
Faktor-IX-Präparate	
Rekombinante Präparate	
Nonacog alfa B02BD09 BeneFix®	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel). BeneFIX kann bei allen Altersgruppen angewendet werden. <i>[FI 09/2020]</i>
Nonacog gamma B02BD29 Rixubis®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitalem Faktor-IX-Mangel). RIXUBIS ist für Patienten aller Altersgruppen indiziert. <i>[FI 11/2019]</i>
Albutrepenonacog alfa B02BD33 Idelvion®	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel). IDELVION kann bei allen Altersgruppen angewendet werden. <i>[FI 02/2021]</i>
Nonacog beta pegol B02BD36 Refixia®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). <i>[FI 02/2022]</i>
aus menschlichem Plasma gewonnene Präparate	

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Faktor IX B02BD04 AlphaNine® Berinin® Mononine® Octanine®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bzw. Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel)
Faktor IX B02BD04 Haemonine®	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). Haemonine wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 6 Jahren und älter. <i>[FI 05/2022]</i>
Faktor IX B02BD04 Immunine®	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). 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. <i>[FI 08/2022]</i>
Kombination verschiedener Gerinnungsfaktoren	
Kombinationspräparate aus den Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X Beriplex® Cofact® B02BD01	<ul style="list-style-type: none"> - [...] - Behandlung und perioperative Prophylaxe von Blutungen bei einem angeborenem Mangel eines Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktors, sofern keine Einzelfaktorkonzentrate zur Verfügung stehen <i>[FI Beriplex, 04/2022]</i>
Kombinationspräparat aus den Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X B02BD01 Prothromplex®	<ul style="list-style-type: none"> - [...] - Behandlung und perioperative Prophylaxe von Blutungen bei angeborenem Mangel von Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, wenn das gereinigte, spezifische Gerinnungsfaktoren-Konzentrat nicht zur Verfügung steht. - Prothromplex NF 600 ist indiziert für Erwachsene. Da nur unzureichende pädiatrische Daten vorliegen, kann die Anwendung von Prothromplex NF 600 bei Kindern nicht empfohlen werden. <i>[FI 06/2022]</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion B02BD03 Feiba®	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-A-Patienten mit FVIII-Inhibitor • Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-B-Patienten mit FIX-Inhibitor • Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei nicht Hämophiliekranken mit einem erworbenen Inhibitor gegen die Faktoren VIII, IX oder XI. <p>In einzelnen Fällen wurde FEIBA erfolgreich bei von-Willebrand-Patienten mit einem Inhibitor eingesetzt.</p> <p>FEIBA wurde außerdem in Kombination mit Faktor VIII-Konzentrat für eine Langzeittherapie eingesetzt, um eine vollständige und dauerhafte Eliminierung des FVIII-Inhibitors zu erreichen und so eine regelmäßige Behandlung mit FVIII-Konzentrat wie bei Patienten ohne Inhibitor zu ermöglichen.</p> <p><i>[FI 07/2022]</i></p>
Weitere Präparate	
Eptacog alfa B02BD08 NovoSeven®	Rekombinanter Faktor VIIa NovoSeven® wird angewendet zur Behandlung von Blutungen und Prophylaxe von Blutungen <u>im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen</u> bei folgenden Patientengruppen: <ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten mit angeborener Hämophilie mit Hemmkörpern gegen Blutgerinnungsfaktoren VIII oder IX > 5 Bethesda-Einheiten (BE) • bei Patienten mit angeborener Hämophilie, bei denen mit einem starken Anstieg des Hemmkörpers bei Verabreichung von Faktor VIII oder Faktor IX zu rechnen ist <p>[...]</p> <p><i>[FI 05/2022]</i></p>

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2022-B-278 (Eftrenonacog alfa)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 6. Dezember 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	21
Referenzen	24

Abkürzungsverzeichnis

AICC	Anti-Inhibitor Coagulant Complex
AJBR	annualized joint bleeding rates
APCC	Activated Prothrombin Complex Concentrate
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CB	consensus based
CFC	Clotting factor concentrates
CVAD	central venous access devices
CWH	child with haemophilia
DDAVP	Desmopressin
EHL	Extended half-life
FEIBA	Factor eight inhibitor bypassing activity
FFP	Fresh frozen plasma
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
ICH	intracranial hemorrhage
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NF	Nanofiltered
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PCC	prothrombin complex concentrates
PK	pharmacokinetic
PTP	previously treated patients
PUP	previously untreated patients
PWH	people with haemophilia
RR	Relatives Risiko
SHA	severe haemophilia A
SHB	severe haemophilia B
SHL	standard half-life
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WFH	World Federation of Hemophilia
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) in allen Altersgruppen

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Indikation Hämophilie B durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 15.02.2022 durchgeführt, die folgende am 10.11.2022. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 355 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 2 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Im Anwendungsgebiet liegen keine relevanten Cochrane Reviews vor.

3.2 Systematische Reviews

Im Anwendungsgebiet liegen keine relevanten systematischen Reviews vor.

3.3 Leitlinien

Srivastava A et al., 2020 [2].

World Federation of Hemophilia (WFH)

WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition

Zielsetzung/Fragestellung

Guideline for the management of haemophilia.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität nicht spezifiziert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Searches were run in PubMed, the Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), and EMBASE, covering the period from January 1, 2000, to the date of the search between May and November 2019.

LoE / GoR

- No LoE and SoR caused by low level of evidence in this field. In the interest of transparency the WFH guideline recommendations were not graded but were clearly marked "CB" for consensus-based.
- Following the drafting of the recommendations by the assigned healthcare professionals, each set of recommendations went through the modified Delphi consensus process.

Empfehlungen

Chapter 5: Hemostatic Agents

Recommendation 5.1.1:

For patients with hemophilia, the WFH does not express a preference for recombinant over plasma-derived clotting factor concentrates.

REMARK: The choice between these classes of product must be made according to local criteria including availability, cost, and patient preferences. CB

Recommendation 5.2.1:

For people with hemophilia, the WFH recommends the use of products that have been accepted by the official regulatory agencies responsible for protecting and promoting public health with consideration given to the plasma quality (i.e., purity of the product) and the manufacturing process (i.e., viral inactivation/elimination).

- REMARK: A plasma-derived product created by a process that incorporates two viral reduction steps should not automatically be considered better than one that only has one specific viral inactivation step. If only one step is used, this step should preferably inactivate viruses with and without lipid envelopes. Most recently, licensed products use two orthogonal viral inactivation/ elimination steps.
- REMARK: Current prothrombin complex concentrates should be considered safer than earlier products due to the inclusion of coagulation inhibitors such as heparin, antithrombin, and proteins C, S, and Z. CB

5.3. Clotting factor concentrates (CFCs)

FIX CFCs

- All currently marketed plasma-derived and recombinant FIX products are listed in the WFH Online Registry of Clotting Factor Concentrates. 3 Consult the individual product inserts for details.
- FIX CFCs are categorized into two classes:
 - Pure FIX CFCs, which may be plasma-derived or recombinant (see below for information on EHL FIX CFCs);
 - FIX CFCs that also contain factors II, VII, IX, and X, known as prothrombin complex concentrates (PCCs), which are nowadays only rarely used. Whenever possible, the use of pure FIX concentrates is preferable for the treatment of hemophilia B 8,9 as they are associated with a reduced risk of thrombosis and disseminated intravascular coagulation compared to PCCs, particularly in the following instances:
 - surgery;
 - liver disease;
 - intensive exposure, i.e., prolonged therapy at high doses;
 - previous thrombosis or known thrombotic tendency;
 - concomitant use of drugs known to have thrombogenic potential, including antifibrinolytic agents.

Recommendation 5.3.3:

- For treatment of FIX deficiency in patients with hemophilia B, the WFH recommends a product containing only FIX rather than prothrombin complex concentrates (PCCs), which also contain other clotting factors, such as factors II, VII, and X, some of which may become activated during manufacture and may predispose the patient to thromboembolism.

REMARK: Pure FIX products have reduced risk of thrombosis or disseminated intravascular coagulation, compared to what was observed with large doses of older-generation PCCs.

REMARK: Current PCCs are considered safer than earlier products due to the inclusion of coagulation inhibitors such as heparin, antithrombin, and proteins C, S, and Z. Nevertheless, in cases of intensive treatment (e.g., perioperative management), prothrombotic clotting factors may accumulate in plasma and may increase the risk for thromboembolic complications. When PCCs are used in high doses in order to normalize FIX levels, thromboprophylaxis should be considered. CB

Recommendation 5.3.4:

- For hemophilia B patients requiring prolonged therapy at high doses, the use of pure FIX concentrates is recommended over prothrombin complex concentrates. CB

Recommendation 5.3.5:

- For hemophilia B patients undergoing surgery, the use of pure FIX concentrates is recommended over prothrombin complex concentrates. CB

Recommendation 5.3.6:

- For hemophilia B patients with liver disease, the use of pure FIX concentrates is recommended over prothrombin complex concentrates. CB

Recommendation 5.3.7:

- For hemophilia B patients with previous thrombosis or known thrombotic tendency, the use of pure FIX concentrates is recommended over prothrombin complex concentrates. CB

Recommendation 5.3.8:

- For hemophilia B patients concomitantly using drugs known to have thrombogenic potential, including antifibrinolytic agents, the use of pure FIX concentrates is recommended over prothrombin complex concentrates. CB

Dosage/administration

- FIX CFCs are available in vials labelled with the product potency, ranging from approximately 250-4000 IU per vial.
- In the absence of an inhibitor, each IU of plasma-derived or recombinant SHL FIX per kilogram of body weight infused intravenously will raise the plasma FIX level by approximately 1 IU/dL.
- The half-life of SHL FIX is approximately 18-24 hours. Guidelines for PK studies on FIX CFCs include at least 8 blood samplings taken over a period of 72 hours (additional samplings over up to 2 weeks for EHL FIX). However, for dose tailoring in routine practice, useful PK parameters can be estimated from population PK models which enable Bayesian estimation of individual PK from limited samples. 15

Recommendation 5.3.9:

- For patients with hemophilia B receiving FIX concentrates who would benefit from optimization of prophylaxis, the WFH recommends pharmacokinetic monitoring.

REMARK: Peak factor level should be measured 15-30 minutes after the infusion to verify calculated dose. Plasma half-life can be determined via full PK (10-11 blood samplings taken over a period of 1-2 weeks), or with limited sampling in combination with population PK estimates. CB

- Unmodified recombinant FIX (rFIX) CFCs have a lower recovery than plasma-derived FIX CFCs, such that each unit of FIX infused per kilogram of body weight will raise FIX activity by approximately 0.8 IU/dL in adults and 0.7 IU/dL in children under 15 years of age. 22
- To calculate dosage, multiply the patient ' s weight in kilograms by the FIX level in IU/dL desired.
 - Example: 50 kg body weight × 40 (IU/dL level desired) = 2000 IU of plasma-derived FIX.
 - For rFIX, the dose is calculated as 2000 IU ÷ 0.8 (or 2000 IU × 1.25) = 2500 IU for adults, and 2000 IU ÷ 0.7 (or 2000 IU × 1.43) = 2860 IU for children.
- FIX CFCs should be infused slowly over several minutes as specified in the product insert. 14 The patient ' s peak FIX level should be measured approximately 15-30 minutes after infusion to verify the expected FIX activity of the dose given. 12
- For patients undergoing surgery or those with severe bleeds that require frequent infusions, laboratory monitoring of FIX levels is required including measurement of FIX trough level to aid in the calculation of subsequent doses. (See Chapter 3: Laboratory Diagnosis and Monitoring – Factor assays, and Chapter 9: Specific Management Issues – Surgery and invasive procedures.)
- Purified FIX CFCs may also be administered by continuous infusion (as with FVIII CFCs).
- Allergic reactions may occur with infusions of both recombinant and plasma-derived FIX CFCs (in approximately 2%-4% of cases). These are often associated with anti-FIX inhibitors.

Extended half- life products

Rationale for development of EHL CFCs

- The frequency of infusions using SHL CFCs is associated with an increased burden of treatment and often leads to poor adherence to prophylaxis regimens. 23 Annualized bleeding rates (ABRs) are not always zero with prophylaxis with SHL CFCs, and joint disease can still appear in young adults. 24,25 EHL products were developed to address the need to reduce the treatment burden of prophylaxis and to maintain higher factor trough levels to improve bleed prevention.

Recommendation 5.3.10:

- For patients with hemophilia A or B, there is no evidence for any clinical safety issues in persons with hemophilia to recommend a preference among the various mechanisms of action (e.g., PEGylation, Fc-fusion, albumin-fusion) used to extend the half-life of clotting factor concentrates. CB

Safety and efficacy of EHL products

- All registered EHL products have been shown to be efficacious in the prevention and treatment of bleeds in children, adolescents, and adults. Over 90% of bleeds were successfully treated with a single administration, and the efficacy in bleed prevention resulted in ABRs <4-5 across all EHL products. Hemostatic efficacy was demonstrated in a variety of minor and major surgeries. 32
- In previously treated children, adolescents, and adults, no increased risk of new inhibitor development has been observed in those receiving EHL FVIII/FIX products; all clinical trials in previously treated patients (PTPs) have demonstrated either no inhibitor development or very low incidence rates that were within regulatory safety limits.
- EHL products have been given to previously untreated patients (PUPs), either as part of clinical PUP studies or outside of studies. Although inhibitor development has been reported in such settings, no substantial difference in levels of inhibitor development has been observed with EHL compared to SHL products. However, no completed trial in PUPs has yet been published in full.

Activated prothrombin complex concentrate (aPCC)

- Recommendation 5.4.2: For patients with hemophilia B and an inhibitor with a history of anaphylaxis to FIX-containing clotting factor concentrates, recombinant activated factor VIIa must be administered as activated prothrombin complex concentrate cannot be used. CB
- Recommendation 5.4.3: The WFH recommends that patients with hemophilia with an inhibitor should be considered for regular prophylaxis to prevent bleeding events. CB

Recommendation 5.4.2:

- For patients with hemophilia B and an inhibitor with a history of anaphylaxis to FIX-containing clotting factor concentrates, recombinant activated factor VIIa must be administered as activated prothrombin complex concentrate cannot be used. CB

Recommendation 5.4.3:

- The WFH recommends that patients with hemophilia with an inhibitor should be considered for regular prophylaxis to prevent bleeding events. CB
- In addition to bypassing agents, non-factor replacement therapies (e.g., emicizumab) are becoming available that offer new treatment paradigms including for the treatment of inhibitors.
- See 5.7 Non-factor replacement therapies, below; and Chapter 6: Prophylaxis in Hemophilia – Prophylaxis using non-factor replacement therapies.

5.5 | Other plasma products

Recommendation 5.5.1:

- For patients with hemophilia, the WFH strongly recommends the use of viral-inactivated plasma-derived or recombinant clotting factor concentrates in preference to cryoprecipitate or fresh frozen plasma.

REMARK: The WFH supports the use of CFCs in preference to cryoprecipitate or FFP due to concerns about quality, safety, and efficacy. However, the WFH recognizes the reality that they are still widely used in countries around the world where they are the only available or affordable treatment options. CB

Recommendation 5.5.2:

For patients with hemophilia, fresh frozen plasma is not recommended due to concerns about the safety and quality.

REMARK : However, the WFH recognizes the as yet unavoidable reality of their continued use in some parts of the world where it is the only available or affordable treatment option. CB

Recommendation 5.5.3:

- For patients with hemophilia, cryoprecipitate is not recommended due to concerns about the safety and quality.

REMARK: The use of cryoprecipitate can only be justified in situations where clotting factor concentrates are not available as there is no proven advantage for their use over CFCs. It is strongly encouraged that viral-inactivation procedures be used, if available. CB

5.6 | Other pharmacological options

Recommendation 5.6.6:

- For patients with hemophilia, the WFH recommends that antifibrinolytics are a valuable alternative to use alone or as adjuvant treatment, particularly in controlling mucocutaneous bleeding (e.g., epistaxis, oral and gastrointestinal bleeding, and menorrhagia) and for dental surgery and eruption or shedding of teeth.

REMARK: Antifibrinolytics can be used with standard doses of clotting factor concentrates, including bypassing agents. However, they should not be used with prothrombin complex concentrates due to the increased risk of thromboembolism. CB

Recommendation 5.6.7:

- For patients with hematuria, the WFH recommends against the use of antifibrinolytics, as it is contraindicated in these patients due to increased risk of obstructive uropathy. CB

Recommendation 5.6.8:

- For patients with renal impairment, the WFH recommends reduced dosing of antifibrinolytics and close monitoring. CB

Chapter 6: Prophylaxis in Hemophilia

Recommendation 6.1.1:

- For patients with hemophilia A or B with a severe phenotype (note that this may include patients with moderate hemophilia with a severe phenotype), the WFH strongly recommends that such patients be on prophylaxis sufficient to prevent bleeds at all times, but that prophylaxis should be individualized, taking into consideration patient bleeding phenotype, joint status, individual pharmacokinetics, and patient self-assessment and preference.
- REMARK: Individualizing prophylaxis means that if patients continue to experience bleeds, their prophylaxis regimen should be escalated (in dose/frequency or both) to prevent bleeding.
- REMARK: In countries with significant healthcare constraints, the WFH still advocates for the use of prophylaxis over episodic therapy but recognizes that less intensive prophylaxis may be used. CB

Standard half- life factor replacement therapy

- Prophylaxis has conventionally been defined as the regular intravenous (IV) infusion of the missing clotting factor VIII (FVIII) in people with hemophilia A and factor IX (FIX) in people with hemophilia B, given in order to increase the FVIII/FIX level with the intent to prevent bleeding. 1 The focus of this conventional definition of prophylaxis has been on preventing joint bleeds and maintaining musculoskeletal health.
- The objective of prophylaxis has been to convert a person with severe hemophilia (baseline FVIII/FIX level <1 IU/dL [1%]) to a bleeding phenotype typical of moderate or mild hemophilia by maintaining factor levels above 1 IU/dL (1%) at all times. 4
- This was based on the observation that people with moderate hemophilia seldom experienced spontaneous bleeding and had much better preservation of joint function.
- However, there has been increasing recognition and evidence that factor trough levels of 1-3 IU/dL (1%-3%) are insufficient to totally prevent bleeds in all people with hemophilia and allow occasional clinical and subclinical bleeds, resulting in gradual progression of joint disease over a lifespan. 5
- In general, the higher the factor levels at all times, the less the bleeding. For every 1% increase in baseline factor levels (in people with hemophilia not on prophylaxis), there is a decrease in bleeding frequency, and when baseline FVIII:C levels are above 15 IU/dL (15%), spontaneous bleeding is uncommon. 6-8 The same is thought to apply with FIX:C levels, although this has been less well studied. Similarly, it has been shown that the more time spent with FVIII levels below 1 IU/dL (1%), the higher the rate of breakthrough bleeds during prophylaxis.

Extended half- life factor replacement therapy

- The use of extended half-life (EHL) CFCs fits within the definition of conventional factor prophylaxis but allows for more ambitious prophylaxis than simply converting an individual from a severe to a moderate phenotype.

- This is particularly the case with some EHL FIX products which allow individuals to have FIX levels in a non-hemophilic range (>40 IU/dL [40%]) for a substantial proportion of time and levels in the mild hemophilia range (5-40 IU/dL [5%-40%]) just prior to the next infusion.
- While prophylaxis with CFCs has been the mainstay of hemophilia treatment for many decades, the treatment landscape is changing with the development of new types of therapies.

Initiation of prophylaxis: timing and approach

- Age at initiation of prophylaxis has been a strong predictor of long-term clinical outcomes.
- People with hemophilia initiated on early prophylaxis (i.e., primary or secondary prophylaxis) have shown the best long-term outcomes. 12 (See Table 6-1 for prophylaxis definitions.) Furthermore, early initiation of prophylaxis also reduces the risk and incidence of intracranial hemorrhage (ICH), which is highest in very young children. 13
- Long-term cohort studies have shown that a small number of joint bleeds occurring early in life prior to the start of prophylaxis may (in some patients) ultimately result in hemophilic arthropathy. 14-16
- Regular prophylaxis begun at a young age and given in appropriate doses should therefore be considered the standard of care to treat hemophilia until an alternate long-term therapy such as gene therapy is available.
- There have been various approaches regarding how to initiate conventional prophylaxis with IV factor replacement therapy. The two main ways (high-dose prophylaxis and low-dose escalating prophylaxis) are mainly differentiated in the frequency of CFC administration and less so in the doses used. 17
- Escalating frequency prophylaxis, which starts with less intense prophylaxis (e.g., once-weekly infusions), followed by an increase in frequency, has enabled young children and their families to gradually adapt to the burdens of prophylaxis (e.g., peripheral venous infusion). 18,19 Young children commenced on low-dose escalating prophylaxis need to be followed closely, and strong consideration should be given to escalating prophylaxis quickly (either all patients or according to bleeding symptoms) in order to prevent bleeding and resulting morbidity.
- Starting with less intense prophylaxis and then gradually escalating may improve family acceptance of starting prophylaxis early and may improve adherence to prophylaxis. This approach also appears to result in less need for placement of central venous access devices (CVADs). However, patients on less intense prophylaxis are at a higher risk of bleeding until escalation of prophylaxis occurs. 20,21
- For people with hemophilia A, starting with small doses of FVIII CFC therapy may have the additional (unproven) benefit of decreasing inhibitor development, as large and frequent doses of FVIII early on have been associated with an increase in the rate of inhibitor development. 22
- People with severe/moderate hemophilia who have had a life-threatening bleed in early childhood should, however, not be placed on escalating dose prophylaxis but instead be started immediately on high-dose prophylaxis.
- How to start and when to start prophylaxis with either standard half-life (SHL) or extended half-life (EHL) CFCs is not significantly different. In both cases, prophylaxis should be commenced early by starting with a high-dose/high-frequency approach or a low-frequency approach, followed by escalation of frequency.
- With EHL CFCs, less frequent infusions (e.g., once weekly) may be sufficient for many individuals, particularly those with severe hemophilia B receiving EHL FIX CFCs. As EHL CFCs must still be given intravenously, they remain difficult to administer in very young children with poor peripheral venous access. 17

Recommendation 6.1.2:

- For pediatric patients with severe hemophilia A or B, the WFH recommends early initiation of prophylaxis with clotting factor concentrates (standard or extended half-life FVIII/FIX) or other hemostatic agent(s) prior to the onset of joint disease and ideally

before age 3, in order to prevent spontaneous and breakthrough bleeding including hemarthroses which can lead to joint disease. CB

Recommendation 6.1.3:

- For adolescents and adults with hemophilia who show evidence of joint damage and have not as yet been on prophylaxis, the WFH recommends commencing tertiary prophylaxis in order to reduce the number of hemarthroses, spontaneous and breakthrough bleeding, and slow down the progression of hemophilic arthropathy. CB

Intensity of prophylaxis

- Although intensity of prophylaxis has generally been referred to as high, intermediate, and low dose, it should be appreciated that intensity is a function of both dose and frequency and that high dose usually refers to a combination of both high doses and high frequencies, while low dose usually refers to a combination of lower doses and lower frequencies, although not always.

6.2 | Benefits of prophylaxis

Prophylaxis using clotting factor concentrates

- All forms of prophylaxis (high/intermediate/low dose with CFCs or prophylaxis with non-factor replacement agents, e.g., emicizumab) provide superior benefits over episodic therapy. Conventional high-dose and intermediate-dose prophylaxis, initiated early in life, have been associated with over 90% reduction in joint bleeding rates, annualized joint bleeding rates (AJBRs) below 3 per year, and a significant reduction in joint deterioration and degenerative joint disease.
- Prophylaxis also provides protection from other types of hemorrhages in hemophilia, including preventing or substantially reducing the risk of intracranial hemorrhage.
- Longer-term benefits include reduction of chronic musculoskeletal pain, functional limitations and disability, need for orthopedic surgery, hospitalization, emergency room visits, and reduced length of hospital stays; all of this leads to greater participation (i.e., regular attendance) in educational, recreational, and professional activities, with improved quality of life.
- Because of these benefits, the World Health Organization (WHO), the World Federation of Hemophilia (WFH), and many national and international hemophilia organizations have endorsed early prophylaxis as the standard of care for children with a severe phenotype hemophilia 27 and recommend that prophylaxis be continued lifelong. Additionally, adults with severe phenotype hemophilia (if not already on prophylaxis) should initiate prophylaxis as well.

Recommendation 6.2.1:

- For patients with severe phenotype hemophilia A or B, especially children, the WFH recommends regular long-term prophylaxis as the standard of care to prevent hemarthrosis and other spontaneous and breakthrough bleeding, maintain musculoskeletal health, and promote quality of life. When prophylaxis is not feasible, episodic therapy is essential treatment for acute hemorrhages, but it will not prevent long-term joint damage.

REMARK: In the long term, early and regular prophylaxis for children reduces hemarthrosis and other hemophilic bleeding, produces better health and joint outcomes, reduces the number of hospital visits and admissions, and may avert the need for orthopedic interventions, including surgery, in the future. CB

6.3 | Standard half- life factor prophylaxis

- All SHL CFCs (i.e., plasma-derived and recombinant) have essentially similar pharmacokinetic properties. The short half-life of SHL CFCs results in the need for frequent venipunctures for prophylaxis (3-4 times per week for FVIII and 2-3 times per week for FIX); this often leads to the need for CVADs in young children and to reduced adherence in older children/adults. 28

- With SHL CFCs, it is difficult to achieve factor trough levels much higher than 1 IU/dL (1%); to do so would require very frequent infusions (possibly daily) that many patients are likely unwilling or unable to do.

Recommendation 6.3.1:

- For patients with severe phenotype hemophilia A or B, prophylaxis with clotting factor concentrates (either standard or extended half-life) is recommended at a dose and dosing interval (dependent on the pharmacokinetic [PK] properties of the clotting factor concentrate) that allow them to at all times have sufficient circulating factor to prevent hemarthrosis, and spontaneous and breakthrough bleeding, based on their individual needs and lifestyles and preserve musculoskeletal function.

REMARK: In the past, a trough factor level of 1 IU/dL (1%) was deemed an adequate goal. Now recognizing that with a 1% trough level, patients remain at risk of bleeding, most clinicians would prefer to target higher trough levels (>3%-5%, or higher). Recent studies show that such trough levels achieve less bleeding. However, the trade-off is that higher trough levels may require higher doses or more frequent infusions of clotting factor concentrates. This should therefore be personalized based on the individual's activities, lifestyle, and PK handling of factor. CB

Recommendation 6.3.2:

- For patients who are adherent to their prescribed prophylaxis regimen but still experience breakthrough bleeds, the WFH recommends escalation of prophylaxis with measurement of trough levels and, if required, orthopedic interventions as appropriate.

REMARK: Any patient who fails to respond to adequate factor replacement therapy after past responsiveness should be tested for inhibitor development prior to escalation of therapy. CB

6.4 | Extended half- life factor prophylaxis

- The limitations of prophylaxis with SHL CFCs led to the recent development, introduction, and increasing use of EHL CFCs.

Half- life/clearance

- Current EHL FVIII CFCs show modest improvement (1.4- to 1.6-fold) in half-life/clearance in comparison to SHL FVIII CFCs, with no significant differences in PK properties between these EHL FVIII CFCs. (Note that there is one EHL FVIII still in clinical trials [BIVV001] that shows a 3- to 4-fold half-life extension.) By contrast, EHL FIX CFCs show greatly improved half-lives (3- to 5-fold longer) in comparison to SHL FIX, but unlike with EHL FVIII CFCs, there are significant differences in the PK properties between EHL FIX CFCs. 9,30-32

Dose

- It is not as yet determined what constitutes high-, intermediate-, and low-dose prophylaxis with EHL CFCs and whether these definitions should be revised, given that much higher factor trough levels can be obtained with EHL CFCs, particularly with EHL FIXs. For the most part, EHL FVIII CFCs have similar recoveries as SHL FVIII CFCs, and hence doses used for prophylaxis will be similar. Certain EHL FIX products show higher recoveries on the basis of less extravascular distribution than SHL FIX; for these products, lower doses might be used for prophylaxis. 9,31 It has been hypothesized that differences in extravascular distribution of FIX between various EHL and SHL FIX CFCs may be important in the protective effect that these CFCs deliver. 33,34 Further research into this is necessary.

Frequency of dosing

- Overall, EHL CFCs allow people with hemophilia to reduce the number of infusions needed to still achieve levels of protection similar to SHL CFCs, or allow them to increase their factor trough

levels and achieve higher levels of bleed protection with a similar number of infusions, or a combination of both. Modest reductions in infusion frequency or modest increases in factor trough levels (likely not both) may be accomplished with EHL FVIII concentrates.

- Some (but not all) EHL FIX concentrates permit patients to infuse much less frequently (e.g., once every 7-14 days) and still maintain FIX trough levels of $\geq 10\%$ -20% 9,31,32,35 or infuse weekly or more frequently and achieve FIX trough levels of 20%, 30%, or potentially higher levels. The only caveat to this is that differences in extravascular distribution of FIX may be important in the protective effect of FIX.

Time of day dosing for EHL CFCs

- The longer the half-life of a product, the less critical the timing of infusions. This is particularly the case with some EHL FIX concentrates.

Recommendation 6.4.1:

- For patients with severe phenotype hemophilia A or B using EHL FVIII or FIX concentrates, the WFH recommends prophylaxis with EHL clotting factor concentrates at sufficient doses and dosing intervals to prevent hemarthroses and spontaneous and breakthrough bleeding and preserve joint function. CB

Chapter 8: Inhibitors to Clotting Factor

Recommendation 8.2.5:

- For patients with newly diagnosed hemophilia B, the WFH recommends regular inhibitor screening at least every 6-12 months, and then annually.

REMARK : In general, more frequent inhibitor screening should be considered when recurrent bleeds or target joints occur despite adequate factor replacement.

REMARK : Because inhibitor incidence is much lower in hemophilia B than in hemophilia A, experience and evidence are limited.

REMARK : This recommendation places greater value on early inhibitor diagnosis to avoid uncontrolled bleeds and bleeding complications. The requirement for frequent blood draws was considered in relationship to the potential morbidity of uncontrolled or life-threatening bleeds. CB

Recommendation 8.2.6:

- For patients with hemophilia B who are treated with clotting factor concentrate for more than 5 consecutive days, the WFH suggests inhibitor screening within 4 weeks of the last infusion. CB

Recommendation 8.2.7:

- For patients with hemophilia B who fail to respond to adequate clotting factor replacement therapy or who have lower than expected factor recovery or half-life, the WFH suggests inhibitor screening. CB

Recommendation 8.2.8:

- For patients with hemophilia B who develop an allergic reaction to FIX therapy, including anaphylaxis or nephrotic syndrome, the WFH suggests inhibitor screening to determine if an inhibitor is present. CB

Recommendation 8.2.9:

- For patients with severe hemophilia B who undergo major surgery, the WFH suggests preoperative inhibitor screening. CB

8.4 | Hemophilia B and FIX inhibitors

Genetic and environmental risk factors

- FIX inhibitors are almost exclusively seen in patients with severe hemophilia B and very rarely in the milder forms. 67
- Inhibitors in patients with severe hemophilia B are rare and occur most commonly in those with null variants, in which no endogenous clotting factor is produced, in most cases due to large deletion, frame-shift, and nonsense variants. 67,68 There is no known ancestral predilection to inhibitor development in hemophilia B.
- Inhibitor formation in hemophilia B is not thought to be related to type of FIX CFC, and it has been reported in those receiving plasma-derived and recombinant FIX CFCs alike.

Inhibitor incidence

- Inhibitor formation in patients with hemophilia B occurs infrequently, with a cumulative incidence of up to 5%. 69,70
- The development of an FIX inhibitor is considered the most serious complication in patients with hemophilia B, 9 due not only to loss of response to FIX replacement, but also to the associated risks of anaphylaxis and nephrotic syndrome. 67
- Inhibitor detection in hemophilia B is similar to that in hemophilia A, with most inhibitors occurring after a median of 9-11 exposures, and before 20 exposures, typically before 2 years of age. 18
- Treatment strategies for FIX inhibitors are similar to those for FVIII inhibitors; specifically, they focus on controlling hemostasis and eradicating the inhibitor.
- It is recommended that because of the severity of complications, patients with hemophilia B should be followed closely and screened for inhibitors every 6-12 months after initiating CFC replacement therapy, and annually thereafter.

Disease burden

Anaphylaxis to FIX

- Inhibitor formation in patients with hemophilia B is overall associated with a similar disease burden as in hemophilia A but may also be associated with allergic reaction to FIX CFCs. Anaphylaxis occurs in 50% of hemophilia B patients with inhibitors, 20 and more frequently in those with null mutations. Such reactions may be the first symptom of FIX inhibitor development. 67
- Newly diagnosed severe hemophilia B patients, particularly those with a family history of severe hemophilia B with inhibitors and/ or with genetic variants predisposing to inhibitor development, should be treated in a clinic or hospital setting capable of managing severe allergic reactions for the initial 10-20 exposures to FIX CFCs, with emergency equipment available to treat anaphylaxis. 67 Reactions may also occur later but may be less severe. 20,71

Recommendation 8.4.1:

- For patients with hemophilia B who develop anaphylaxis to FIX therapy, the WFH recommends screening for an inhibitor to FIX, as an allergic reaction may be the first sign of inhibitor development. CB

Recommendation 8.4.2:

- For patients with hemophilia B and a family history of inhibitors or risk factors for inhibitor development, the WFH recommends monitoring initial infusions in a clinic or hospital setting capable of managing severe allergic reactions. CB

Recommendation 8.4.3:

- For patients with hemophilia B who develop anaphylaxis to FIX therapy, the WFH recommends screening for nephrotic syndrome, as it is more common in FIX inhibitor patients with allergic reactions to FIX. CB

Recommendation 8.4.4:

- For patients with hemophilia B and inhibitors and an allergic reaction/ anaphylaxis to FIX therapy, the WFH recommends rFVIIa to treat acute bleeds but is against use of aPCC as it contains FIX and may cause or worsen an allergic reaction.

REMARK : For patients with hemophilia B and inhibitors and allergic reaction to FIX therapy, the WFH indicates there are insufficient data to recommend desensitization by small, repeated doses of FIX, intravenously or subcutaneously, and recognizes that in some, this approach may worsen an allergic reaction or cause anaphylaxis. If undertaken, FIX desensitization should be performed with caution and under close supervision by experts only. CB

Recommendation 8.4.5:

- For patients with hemophilia B and inhibitors who develop anaphylaxis to FIX therapy, the WFH recommends bypass therapy with rFVIIa over aPCC, as aPCC contains FIX and may cause or worsen an allergic reaction. CB

Recommendation 8.4.6:

- For patients with hemophilia B and inhibitors who develop an acute bleed, the WFH recommends treatment based on whether the inhibitor is low-responding or high-responding and whether there is a history of allergic reactions. CB

Recommendation 8.4.7:

- For patients with hemophilia B and low-responding FIX inhibitors, the WFH recommends use of a FIX-containing product to treat acute bleeds, as long as there is no allergic reaction to FIX. CB

Recommendation 8.4.8:

- For patients with hemophilia B and high-responding FIX inhibitors, the WFH prefers rFVIIa over aPCC to treat acute bleeds, as aPCC contains FIX and may cause or worsen an allergic reaction. CB

Conventional hemostatic bypassing agents

- Alternative hemostatic agents for prevention of spontaneous or traumatic bleeds (prophylaxis) in hemophilia B inhibitor patients include rFVIIa, or, in the absence of an allergic/anaphylactic reaction to FIX, aPCC. 34,47,60,72,73
- Bypass agent prophylaxis in inhibitor patients is not as effective nor as convenient as standard factor prophylaxis is in patients without inhibitors. 72
- For hemostasis, bypass agent therapy with rFVIIa constitutes the standard approach. In general, aPCC may increase risk of anaphylaxis because of FIX content and should be avoided in those with hemophilia B inhibitors (see above). Both agents are effective in treating 90% of musculoskeletal bleeds and can be used in major and minor prophylaxis. 34,72 (See Table 8-5 .)
- As there are no reliable laboratory assays to monitor bypass agent therapy, careful monitoring of hemoglobin levels, blood loss, wound healing, and clinical response to treatment is advised, including patient-reported outcomes and subjective patient feedback.

Recommendation 8.4.9:

- For patients with hemophilia B and inhibitors who use bypass agent therapy, the WFH recommends clinical monitoring and consideration for laboratory monitoring with

thrombin generation and other coagulation tests, although more data are needed to recommend the latter. CB

Recommendation 8.4.10:

- For patients with hemophilia B and inhibitors, the WFH is unable to make a recommendation on the use of immune tolerance induction, as experience with ITI in hemophilia B is limited.

REMARK : In patients with hemophilia B and inhibitors in whom ITI is attempted, high-dose factor replacement protocols should be followed similar to what is recommended for hemophilia A, with strong consideration for the use of immunosuppression. It should be noted the risk of nephrotic syndrome may increase with high-dose ITI. CB

Recommendation 8.4.11:

- For patients with hemophilia B and low-responding FIX inhibitors who undergo surgery, the WFH has no preference for type of FIX products, but recommends more frequent dosing due to the short FIX half-life. CB

Recommendation 8.4.12:

- For patients with hemophilia B and FIX inhibitors who undergo surgery, the WFH recommends rFVIIa over aPCC, as aPCC contains FIX and may cause or worsen an allergic reaction. CB

Recommendation 8.4.13:

- For patients with hemophilia B and inhibitors and an allergic reaction to FIX who undergo surgery, the WFH prefers rFVIIa over aPCC as aPCC contains FIX and may cause or worsen an allergic reaction. CB

Recommendation 8.4.14:

For patients with hemophilia B and inhibitors who undergo surgery or an invasive procedure, the WFH recommends close clinical monitoring for thrombosis or consumptive coagulopathy. CB

Rayment R et al., 2020 [1].

British Society for Haematology (BSH)

Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B.

Zielsetzung/Fragestellung

Guidelines for prophylactic treatment of children and adults with severe haemophilia A (SHA) were produced by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) in 2010, summarising the high-level, evidence-based studies of prophylaxis in boys and advising on the role of prophylaxis in adults with SHA.¹ This guideline builds on the former, accepting the clear evidence of benefit of prophylaxis in children with SHA. It addresses the optimum use of prophylaxis in children and adults with haemophilia A and B and gives evidence-based recommendations where appropriate.

Methodik

Die Leitlinie entspricht nicht vollständig den methodischen Anforderungen. Aufgrund mangelnder höherwertiger Evidenz wurde sie ergänzend aufgenommen.

Grundlage der Leitlinie

- Keine Angaben über das Gremium über die Angabe der Autorenschaft hinaus.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit wurden erfasst, die Informationen sind auf Nachfrage verfügbar. Es liegen keine Angaben vor, wie mit Interessenkonflikten umgegangen wurden.
- Systematische Suche und Bewertung der Evidenz.
- Form der Konsensusprozesse nicht dargelegt.
- Externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist im Hintergrundtext dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- The following databases were searched on 10.9.18 from 2009 onwards: MEDLINE (OvidSP, 1946 to present), Embase (OvidSP, 1974 to present), The Cochrane Library (CDR Reviews & Protocols, CENTRAL, 2018, Issue 9 & 8 respectively), PubMed (publications ahead of print only), Transfusion Evidence Library

LoE und GoR

- Entsprechend GRADE

Empfehlungen

Primary prophylaxis

The bleeding phenotype and clinical outcomes can mostly be predicted from the level of factor VIII (FVIII) or factor IX (FIX). Without prophylaxis, nearly all men with SHA (<1 iu/ dl) and most of those with moderate haemophilia A (MHA) who have levels between 1 and 3 iu/dl will have at least one target joint and some degree of disability due to joint bleeds.^{8,9} For those with MHA, a measured FVIII of 1–2 iu/ dl has been associated with the highest risk of bleeding: median (interquartile range [IQR]) 2.9 (1.4–7.2) joint bleeds per year, despite prophylaxis in 40% compared to 1.4 (0.5–3.4) for those with a level of 3–5 iu/dl.¹⁰ In the UK, adults with MHA (with a level <3 iu/dl) have very similar Haemophilia Joint Health Score (HJHS) to those with SH of the same age.¹¹ However, children with MHA have a worse HJHS than those with SHA, irrespective of whether they are taking prophylaxis, suggesting a discrepancy in the approach to the care of these two groups.¹¹ As detailed previously, there is clear evidence for the use of primary, secondary and tertiary prophylaxis in SHA but little for MHA, although one randomised controlled trial (RCT) did include boys with both SHA and a level of 0–2 iu/dl.³ However, current evidence suggests that those with a level <4 iu/dl develop significant joint damage and should be considered for primary prophylaxis. Clinically, SHA and severe haemophilia B (SHB) are considered indistinguishable although some studies suggest that SHB might be associated with less severe outcomes.¹² Nonetheless, there are insufficient data to be able to treat this cohort differently to those with SHA and a similar approach to initiation and monitoring of prophylaxis is recommended.

- All children with SHA or SHB should receive primary prophylaxis. Grade 1A
- Primary prophylaxis should be considered for all children with baseline factor levels of 1–3 iu/dl. Grade 2C Prophylaxis should be offered to any PWH who has sustained one or more spontaneous joint bleeds. Grade 2C
- Prophylaxis should be offered to a PWH who has established joint damage due to haemarthroses who experiences ongoing bleeding. Grade 1B
- Prophylaxis should be offered to a PWH who has established joint damage due to haemarthroses who experiences ongoing bleeding. Grade 1B

Choice of product

- The choice of factor replacement product must involve shared decision-making with the person with haemophilia and/or their parent/legal guardian. Grade 1C

- Switching between factor replacement products may be performed in patients with more than 150 exposure days and no prior inhibitor. Grade 1C
- Recombinant FVIII and FIX EHL products should be used according to published UKHCDO guidance and used only when they provide clear clinical benefit over standard half-life products. Grade 1C

Emicizumab

- Emicizumab may be offered to a PWSHA aged >2 years without an inhibitor as an alternative to prophylaxis with FVIII
- Due to the limited data available for children aged <2 years, both for SHA with and without inhibitors, caution is advised when considering emicizumab in this age-group
- Counselling should be provided before changing treatment and consideration given to individual lifestyle, particularly with regard to high impact activity.
- In PWSHA and a past history of an inhibitor consideration should be given to continuing intermittent exposure to FVIII to maintain tolerance.
- National Guidance should be followed in the prescribing and monitoring of PWSHA using emicizumab prophylaxis and all adverse events should be reported to a national registry.

How to start prophylaxis in children

There are different approaches to commencing prophylaxis in young children. It may be started at the standard full dose, that is, 20–40 u/kg on alternate days and tailored to prevent bleeding. Alternatively, it may be introduced at a reduced frequency, building up to the full dose as soon as possible or based on bleeding phenotype. The latter approach may avoid the need for a CVAD, but there is likely to be suboptimal protection against bleeding, which could have consequences in terms of long-term joint health.⁴⁵ Indeed, allowing joint bleeds to occur whilst using an incremental approach to primary prophylaxis, permitting up to two bleeds per joint in a 3-month period before intensification, has been shown to result in osteochondral changes on MRI at a median age of 88 years, demonstrating inadequate protection against joint damage.⁶ The multidisciplinary team (MDT) should support the introduction of prophylaxis in a CWH. Play therapy can be used to prepare, teach and distract the child, reducing difficulties around venous access.⁴⁶ Psychologists should support the families to address emotional and behavioural issues and anxieties, which might affect both delivery of prophylaxis and the family's quality of life.⁴⁷ Whether prophylaxis is administered through peripheral or central veins is dependent on the ease of venous access, the child and family. However, before inserting a CVAD, the risk of infection and thrombosis should be weighed against the relative ease of venous access.⁴⁸ Younger age and use of external CVAD are associated with higher rates of infections.⁴⁹

Recommendations

- Prophylaxis that is commenced at a reduced frequency should be escalated to full prophylaxis as soon as possible and immediately in the presence of any breakthrough haemarthrosis. Grade 1C
- When introducing a child to prophylaxis the psychosocial needs and social circumstances of the child and his family/carers should be addressed and supported by the haemophilia MDT. Grade 2C
- The route of administration should be agreed with the parent/guardian, according to ease of venous access, the child's compliance, technical abilities and social circumstances. Grade 2C

Choosing the most appropriate regimen for prophylaxis – pharmacokinetics

- The prophylaxis regimen should not be based on target peak and trough levels but should be tailored to prevent bleeding for an individual within his usual daily activity schedule. A trough of >1 iu/dl or even >3 iu/dl may be required in many cases to achieve this. Grade 2C

- The prophylaxis regimen should be individualised, determined jointly with the patient and based on PK data, patient activity and patient preferences. Grade 2C
- For small children, doses should be rounded up to the nearest vial size that prevents bleeding. Grade 2C
- A PK analysis using sparse sampling and a validated Pop PK software should be offered to patients when choosing a prophylaxis regimen. Grade 1C
- PK analysis should be repeated, if indicated by the software program used, when changing products, or, in children, with a significant change in weight. Grade 1C

How long should prophylactic factor replacement continue?

Prophylaxis throughout childhood should result in the individual having normal musculoskeletal function and the goal of haemophilia care in adults should be to maintain that function by preventing bleeding. In a single-centre cohort study, where the joint outcomes of adults who discontinued prophylaxis were compared with those who continued, those who discontinued prophylaxis had a worse objective joint assessment score after 10 years.⁷² There is no benefit to a PWH to stopping prophylaxis in adulthood and standard of care should be to continue life-long, unless the PWH chooses to stop.

The most cost-effective regimen required to prevent significant bleeds is unclear. The half-life of FVIII increases with age and there is marked inter-individual variation suggesting increased intervals between doses might be possible in some.⁷³ Repeated estimation of PK in an ageing individual should be considered, especially if he is bleed-free on his existing prophylaxis.

- Life-long prophylaxis should be the standard of care and should be encouraged. Grade 1C
- If an adult discontinues prophylaxis, then it should be recommenced in the event of a spontaneous haemarthrosis or any bleeding that interferes with education or employment or quality of life. Grade 2C

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2022) am 10.11.2022

#	Suchfrage
#1	[mh "hemophilia b"]
#2	h*mophili*:ti,ab,kw
#3	((factor NEXT (IX OR 9)) OR F9 OR (F-IX)):ti,ab,kw AND (deficien*):ti,ab,kw
#4	(christmas NEXT disease*):ti,ab,kw
#5	(plasma NEXT thromboplastin NEXT component NEXT deficien*):ti,ab,kw
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
#7	#6 with Cochrane Library publication date Between Nov 2017 and Nov 2022

Systematic Reviews in PubMed am 10.11.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	Hemophilia B[mh]
2	hemophili*[tiab] OR haemophili*[tiab]
3	(factor IX[tiab] OR factor 9[tiab] OR F9[tiab] OR F-IX[tiab]) AND deficien*[tiab]
4	christmas disease*[tiab]
5	plasma thromboplastin component deficien*[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti]

#	Suchfrage
	OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR ((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))))
8	((#7) AND ("2017/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 10.11.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	Hemophilia B[mh]
2	hemophili*[tiab] OR haemophili*[tiab]
3	(factor IX[tiab] OR factor 9[tiab] OR F9[tiab] OR F-IX[tiab]) AND deficien*[tiab]
4	christmas disease*[tiab]
5	plasma thromboplastin component deficien*[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	(#7) AND ("2017/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 10.11.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Rayment R, Chalmers E, Forsyth K, Gooding R, Kelly AM, Shapiro S, et al.** Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B. *Br J Haematol* 2020;190(5):684-695.
2. **Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al.** WFH guidelines for the management of hemophilia: 3rd edition. *Haemophilia* 2020;26(Suppl 6):1-158.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2022-B-278

Kontaktdaten

Name alle beteiligten Fachgesellschaften:

- DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
- GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel), bei allen Altersgruppen

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Die Behandlung von Kindern und erwachsenen Patienten mit Hämophilie B erfolgt in zwei Indikationen:

1. Therapie bei akuten Blutungen („on demand“) mit dem Ziel, Blutungen frühzeitig zu stoppen und eine rasche Restitution zu erreichen
2. Prophylaxe zur Verhinderung von Blutungen

Die Wahl der Präparate erfolgt nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung der zugelassenen, Plasma-basierten oder rekombinanten FIX-Präparate. Im klinischen Alltag haben die halbwertzeitverlängerten Faktor IX-Präparate die bisher eingesetzten Standard-Halbwertzeit-Faktor IX-Präparate zur Therapie der Hämophilie B weitgehend abgelöst.

Kriterien für die Therapieentscheidung beim und mit dem individuellen Patienten sind bisherige Behandlungserfahrungen, Nachweis bzw. Verhinderung der Bildung von Hemmkörpern und Erhalt bzw. Erreichen der bestmöglichen Körperintegrität (Gelenkfunktion) und Lebensqualität.

Eine Behandlung als Prophylaxe ist insbesondere indiziert bei

- allen Patienten mit schwerer Hämophilie B
- Patienten mit mittelschwerer Hämophilie B, wenn gelegentliche bis häufige Blutungen, insbesondere Gelenkblutungen, auftreten (1).

<p>Kontakt Daten</p> <p><i>Name alle beteiligten Fachgesellschaften:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie- GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel), bei allen Altersgruppen</p>
<p><u>Stand des Wissens</u></p> <p>Hämophilie B ist eine seltene, X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung des Gerinnungssystems mit verminderter oder fehlender Synthese von Faktor IX. Klinisch werden die Schweregrade leicht, mittelschwer und schwer unterschieden. Sie korrelieren mit dem Ausmaß des Faktor-IX-Mangels [1]. Aktuell liegen die Daten aus dem Jahr 2019 vor. Für das Jahr 2019 wurden 784 Patienten mit Hämophilie B an das Deutsche Hämophilie-Register gemeldet [2]. Die Aufteilung nach Schweregrad ist</p> <ul style="list-style-type: none">- schwer: 402 Patienten- mittel: 161- leicht: 158- subklinisch: 63 <p>Die Zahl von Patienten mit schwerer Hämophilie B beträgt in Deutschland 4 pro 1 Mio. Einwohner. Diese Zahlen sind vergleichbar mit Daten aus Österreich und der Schweiz.</p> <p>Patienten mit schwerer Hämophilie B neigen seit der frühen Kindheit zu vermehrten Blutungen, spontan oder nach geringem Trauma, und nach operativen Eingriffen zu Blutungskomplikationen und/oder verzögerter Blutstillung. Besonders charakteristisch und morbiditätsträchtig sind Einblutungen in Gelenke, vor allem in die stärker beanspruchten Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenke. Als Zielgelenke werden die Gelenke eines Patienten bezeichnet, in die innerhalb eines Jahres mehr als 3 Blutungen auftraten. Zielgelenke haben wegen der blutungsbedingten Synovialitis (Gelenkinnenhaut-Entzündung) eine besonders hohe Empfindlichkeit für weitere Blutungen. Rezidivierende Blutungen können zu Destruktionen mit Versteifungen führen. Vor allem die Hämophilie-Arthropathie ist ein wesentlicher Faktor für die langfristige Morbidität und Invalidisierung der Hämophilie-Patienten. Grundlage der Therapie bei schwerer Verlaufsform ist deshalb die prophylaktische Behandlung mit Faktorenkonzentraten [3].</p> <p>Die Betreuung von Patienten mit Hämophilie B hat in den letzten Jahrzehnten erhebliche Fortschritte gemacht [3]. Die Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie B, die nicht mit HIV infiziert sind, ist heute mit der Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung vergleichbar [4].</p> <p>In der Betreuung von Patienten mit Hämophilie B gibt es zwei Ansätze: Behandlung bei Bedarf oder Prophylaxe. Bei der Prophylaxe werden Patienten mit schwerer Erkrankung 2-3mal pro Woche intravenös mit FIX-Präparaten infundiert. Die Prophylaxe ist der Bedarfsbehandlung in Bezug auf die Vermeidung langfristiger Gelenkschäden überlegen. Der Zieltal Spiegel unter der Substitution ist aufgrund ihrer Seltenheit für die Hämophilie B schlechter untersucht als für die Hämophilie A.</p>

Kontaktdaten

Name alle beteiligten Fachgesellschaften:

- DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
- GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel), bei allen Altersgruppen

Für die Behandlung von Patienten mit Hämophilie B sind in Deutschland Plasma-basierte und rekombinante FIX-Präparate zugelassen. Die unter den Maßgaben der Zulassung erhobenen Daten zeigen eine hohe Wirksamkeit aller zugelassenen Plasma-basierten oder rekombinanten FIX-Präparate von >95% zur Beherrschung von typischen Blutungen z. B. in große Gelenke.

Ein Problem bei regelmäßig substituierungspflichtigen Patienten mit Hämophilie B ist die Entwicklung von Antikörpern ("Hemmkörper") gegen FIX. Die kumulative Inzidenz liegt mit 3-10% deutlich niedriger als bei der Hämophilie A [11]. Gründe sind das gegenüber der Hämophilie A unterschiedliche Mutationsspektrum. Bei der Hämophilie B ist in 70% aller Patienten eine Missense-Mutation für die Erkrankung ursächlich, die mit der Bildung eines endogenen, wenn auch weitgehend funktionslosem FIX-Protein einhergehen. Innerhalb der schwerwiegenden Mutation ohne endogene FIX-Proteinbildung, wie große Deletionen und Stopmutationen, ist das Hemmkörperisiko mit der Hämophilie A vergleichbar.

Ein weiteres belastendes Problem in der prophylaktischen Therapie war die kurze Halbwertszeit (ca. 18 h) der verfügbaren FIX-Präparate. Neue, halbwertszeitverlängerte FIX-Präparate sind seit kurzem zugelassen und haben bereits Eingang in die Routineversorgung gefunden. Hierzu gehören (alphabetische Reihenfolge): Albutrepenonacog alfa [5], Eftrenonacog alfa [6, 7] und Nonacog beta pegol [8, 9].

Eine Ergänzung der therapeutischen Optionen ist die Gentherapie [10]. Die Zulassung von Etranacogene dezaparvovec wird aktuell in der EMA diskutiert.

Literatur / Referenzen

1. Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Gesamtnovelle 2020. <https://www.bundesaerztekammer.de/themen/medizin->

Kontaktdaten <i>Name alle beteiligten Fachgesellschaften:</i> <ul style="list-style-type: none">- DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie- GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel), bei allen Altersgruppen
<p>und-ethik/wissenschaftlicher-beirat/stellungnahmen-richtlinien-jahresberichte/haemotherapie-transfusionsmedizin/quarterschnitts-leitlinien-baek-zur-therapie-mit-blutkomponenten-und-plasmaderivaten-gesamtnovelle-2020</p> <ol style="list-style-type: none">2. Deutsches Hämophileregister, http://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/dhr-deutsches-haemophileregister/daten/berichte/dhr-berichte-node.html3. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al.: Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med 357:535-544, 2007. PMID: 176871294. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ et al.: Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. Blood 110:815-825, 2007. DOI: 10.1182/blood-2006-10-0504355. Lyseng-Williamson KA: Coagulation Factor IX (Recombinant), Albumin Fusion Protein (Albutrepenonacog Alfa; Idelvion ®): A Review of Its Use in Haemophilia B. Drugs 77:97-106, 2017. DOI: 10.1007/s40265-016-0679-86. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV et al.: Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. N Engl J Med 369:2313-2323, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa13050747. Negrier C, Knobe K, Tiede A et al.: Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia B. Blood 118:2695-2701, 2011. DOI: 10.1182/blood-2011-02-335596.8. Collins PW, Young G, Knobe K et al.: Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. Blood 124:1880-1886, 2014. DOI: 10.1182/blood-2014-05-5730559. Young G, Collins PW, Colberg T K et al.: Nonacog beta pegol (N9-GP) in haemophilia B: A multinational phase III safety and efficacy extension trial (paradigm™4). Thromb Res 141:69-76, 2016. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.02.03010. Von Drygalski A, Giermasz A, Castaman G et al.: Etranacogene dezaparvovec (AMT-061 phase 2b): normal/near normal FIX activity and bleed cessation in hemophilia B. Blood Adv 3:3241-3247, 2019. DOI: 10.1182/bloodadvances.201900081111. Male C, Andersson NG, Rafowicz A et al.: Inhibitor incidence in an unselected cohort of previously untreated patients with severe haemophilia B: a PedNet study. Haematologica 106:123-129, 2021. DOI: 10.3324/haematol.2019.239160

