

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Rekombinantes Fusionsprotein aus
Blutgerinnungsfaktor IX und Albumin – rIX-FP
(IDELVION[®])*

CSL Behring GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 27.05.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	24
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25

Abbildungsverzeichnis

Seite

No table of figures entries found.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
FIX	Blutgerinnungsfaktor IX
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICH	Intrakranielle Blutung (intracranial hemorrhage)
I.E.	Internationale Einheit
IR	Wiederfindungsrate (Incremental Recovery)
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	Unerwünschtes Ereignis
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	CSL Behring GmbH
Anschrift:	Philipp-Reis-Str. 2 65795 Hattersheim Deutschland

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Stefan Neudörfer
Position:	Senior Director Finance/Controlling & Commercial Market Access Europe
Adresse:	Philipp-Reis-Str. 2 65795 Hattersheim Deutschland
Telefon:	+49 (0) 69 305 40652
Fax:	+49 (0) 69 305 81925
E-Mail:	stefan.neudoerfer@cslbehring.de

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	CSL Behring GmbH
Anschrift:	Emil-von-Behring-Str. 76 35041 Marburg Germany

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Rekombinantes Fusionsprotein aus Blutgerinnungsfaktor IX und Albumin – rIX-FP (internationaler Freiname: Albutrepenonacog alfa)
Handelsname:	IDELVION[®]
ATC-Code:	B02B D04

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) gehört zur Wirkstoffgruppe der Antihämorrhagika und ersetzt fehlenden Blutgerinnungsfaktor IX (FIX) in Patienten, die unter Hämophilie B leiden. FIX ist wesentlicher Bestandteil der Blutgerinnungskaskade, an deren Endstrecke die Bildung von Thrombin steht. Durch Thrombin kann Fibrinogen in Fibrin umgewandelt werden und eine Blutung wird durch quervernetzte Fibringerinnsel und Thrombozyten gestillt. Albutrepenonacog alfa ist ein humanes rekombinantes Fusionsprotein, welches rekombinantes FIX und rekombinantes Albumin über eine spaltbare Linker-Sequenz verbindet. Diese Methode erlaubt den Erhalt der ursprünglichen Funktion des Gerinnungsfaktors, der Wirkmechanismus entspricht dem des physiologisch im menschlichen Körper gebildeten aktivierten FIX.

Neben Albutrepenonacog alfa sind für die Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B derzeit sieben plasmatische und zwei rekombinante FIX-Produkte in Deutschland zugelassen. Dabei weisen alle Produkte denselben Wirkmechanismus auf. Strukturell unterscheidet sich Albutrepenonacog alfa von den anderen zugelassenen rekombinanten FIX-Produkten durch die genetische Fusion mit Albumin. Dadurch wird die Verweildauer im Blut im Vergleich zu anderen FIX-Produkten etwa um das 5-fache verlängert, wodurch längere Dosierungsintervalle von bis zu 14 Tagen ermöglicht werden. Zudem besitzt das Albumin-Fusionsprotein ein gutes Verträglichkeitsprofil sowie ein geringes Potenzial für immunogene Reaktionen. Zusätzlich kann aufgrund der reduzierten

Applikationsfrequenz von einer Reduktion injektionsbedingter Komplikationen ausgegangen werden, was zu einer Verbesserung der Therapietreue führen kann.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel). IDELVION [®] kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	11.05.2016	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel). IDELVION [®] kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	Nicht zutreffend ^b .

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug). Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 müssen Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht vorgelegt werden.

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

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (Europäische Gemeinschaft) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Gemäß der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) müssen Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) nicht vorgelegt werden.

Am 10. April 2014 (Beratungsanforderung 2014-B-003) und am 23. Juli 2015 (Beratungsanforderung 2015-B-068) fanden Beratungsgespräche beim G-BA statt. Gemäß Zulassungsvoraussetzungen handelt es sich bei Albutrepenonacog alfa um ein Arzneimittel für seltene Leiden. Der Ausschuss für Arzneimittel gegen seltene Krankheiten (Committee for

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Orphan Medicinal Products, COMP) bestätigte die Ausweisung von Albutrepenonacog alfa als Orphan Drug (Sitzung vom 21. bis 23. März 2016). Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Vergleich zur zVT müssen deshalb für Albutrepenonacog alfa nicht vorgelegt werden.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Zulassungsstudien zu Albutrepenonacog alfa wurden nicht-vergleichend durchgeführt, weshalb sich auf dieser Basis keine Vergleichstherapie benennen lässt. Aus diesem Grund wird im vorliegenden Dossier die verfügbare Evidenz zum medizinischen Nutzen von Albutrepenonacog alfa mit Hilfe eines historischen Vergleichs in Relation zu den zurzeit vorhandenen Therapiemöglichkeiten im Anwendungsgebiet dargestellt und daraus Rückschlüsse auf das Ausmaß des vorliegenden Zusatznutzens abgeleitet.

Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre

Zum Endpunkt **annualisierte Blutungsrate** wurde in der Prophylaxe in den Studien unter Albutrepenonacog alfa im Vergleich zu den anderen FIX-Produkten (Nonacog alfa, Immunine, Nonacog gamma) die niedrigste annualisierte Spontanblutungsrate erreicht (0,78 vs. 1,7-2,2; jeweils gepoolte Mittelwerte). Für die Gesamtblutungsrate zeigte sich im Vergleich zu den anderen FIX-Produkten ein ähnliches Bild. Beachtenswert ist zudem, dass sich in der zentralen pivotalen Studie zu Albutrepenonacog alfa, in der eine Applikationsfrequenz von bis zu 14 Tagen möglich war, besonders niedrige Blutungsraten ergaben. In dieser Studie zeigte sich eine annualisierte Spontanblutungsrate von 0,00 (Gesamtblutungsrate 1,06) im Median und von 0,70 (Gesamtblutungsrate 1,57) im Mittel. In der Bedarfsbehandlung war die Spontanblutungsrate mit Albutrepenonacog alfa im Vergleich mit den anderen FIX-Produkten (Nonacog alfa) insgesamt deutlich niedriger (im Mittel 13,9 vs. 20,9; jeweils gepoolte Daten). Auch in Bezug auf die Gesamtblutungsrate zeigte sich mit Albutrepenonacog alfa insgesamt eine deutlich niedrigere Rate als mit Nonacog alfa.

Der mediane **monatliche Faktorverbrauch** in der Prophylaxe lag in den Studien mit Albutrepenonacog alfa zwischen 162 und 238 Internationale Einheiten (I.E.)/kg Körpergewicht (je nach Studie und Behandlungsfrequenz) und damit erheblich unterhalb der für Nonacog alfa bzw. Nonacog gamma berichteten medianen Verbrauchsangaben (421 bzw. 348 I.E./kg Körpergewicht). Auch gegenüber den plasmatischen FIX-Produkten zeigten sich für Albutrepenonacog alfa hinsichtlich des monatlichen Faktorverbrauchs sichtliche Vorteile.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der **Pharmakokinetik** waren die mit Albutrepenonacog alfa erzielten mittleren Wiederfindungsraten (Incremental Recovery, IR)(1,27-1,45) höher als die der anderen FIX-Produkte (0,68-1,10). Trotz niedrigerer Dosen wurden in den Studien mit Albutrepenonacog alfa deutlich verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften erzielt als in den Studien zu den anderen FIX-Produkten. Insbesondere ergab sich in den Studien mit Albutrepenonacog alfa im Vergleich zu Nonacog alfa eine bis zu 3,7-mal längere und im Vergleich zu Nonacog gamma eine bis zu 3,2-mal längere Halbwertszeit.

Hinsichtlich der **Behandlung von Blutungen** konnte mit Albutrepenonacog alfa (zwischen 95% und 100%, je nach Studie bzw. Studienarm) im Vergleich zu Nonacog alfa (zwischen 78% und 96%) und Nonacog gamma (zwischen 61% und 85%) ein sichtlich höherer Anteil der Blutungen mit einer oder zwei Infusionen behandelt werden. Entsprechende Ergebnisse zu AlphaNine (zwischen 89% und 98%) scheinen hingegen vergleichbar mit denen zu Albutrepenonacog alfa zu sein.

Bezüglich **unerwünschter Ereignisse (UE)** waren im historischen Vergleich auf Basis der als geeignet identifizierten Quellen keine relevanten Unterschiede erkennbar.

Auch hinsichtlich einer **Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern** konnten auf Basis der berichteten Ergebnisse keine relevanten Unterschiede zu Albutrepenonacog alfa festgestellt werden.

Die hier dargestellten klinischen Studien waren nicht darauf ausgelegt, die **Mortalität** zu untersuchen. Ergebnisse eines Markov Modells deuten allerdings darauf hin, dass Patienten durch die Therapie mit Albutrepenonacog alfa – als Konsequenz einer reduzierten Blutungsneigung und dem damit einhergehenden reduzierten Risiko für Blutungen innerhalb des Schädels (intracranial hemorrhage, ICH) – eine längere Lebenserwartung erreichen als mit den anderen FIX-Produkten. In der Prophylaxe ergab sich gemäß dem Markov Modell für 24-jährige Hämophilie B-Patienten eine durchschnittliche Lebenserwartung von 74 Jahren mit Albutrepenonacog alfa, von 71 Jahren mit Nonacog alfa und von 69 Jahren mit Nonacog gamma.

Kinder <12 Jahre

Zum Endpunkt **annualisierte Blutungsrate** wurden in der Prophylaxe mit allen FIX-Produkten vergleichbar niedrige Spontanblutungsraten erreicht (Mittelwerte: Albutrepenonacog alfa: 0,57 bei Behandlungsfrequenz einmal pro Woche bzw. 0,65 bei Gabe in 14-tägigen Intervallen; Nonacog alfa: 0,58; Immunine: 2,0 – jeweils bei Gabe von ein- oder mehrmals pro Woche). Auch in Bezug auf die Gesamtblutungsrate ergab sich im Vergleich der FIX-Produkte ein ähnliches Bild. In der Extensionsstudie CSL654_3003, ergab sich bei den Kindern die eine Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa alle 14 Tage erhielten, bei der zur Verfügung stehenden Zwischenauswertung eine annualisierte Spontanblutungsrate von 0,0 im Median (Gesamtblutungsrate 3,46). Die Ergebnisse verdeutlichen, dass Albutrepenonacog alfa durch seine lang andauernde Wirksamkeit bei reduzierter Behandlungsfrequenz einen mindestens gleichwertigen Schutz vor Blutungen bietet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der mediane **monatliche Faktorverbrauch** in der Prophylaxe pro Patient in der Studie mit Albutrepenonacog alfa (199 I.E./kg Körpergewicht) lag erheblich unterhalb der für Nonacog gamma geschätzten Verbrauchsspanne (348-696 I.E./kg Körpergewicht). Auch gegenüber Nonacog alfa und Immunine zeigten sich für Albutrepenonacog alfa hinsichtlich des monatlichen Faktorverbrauchs sichtliche Vorteile.

Die mit Albutrepenonacog alfa erzielten mittleren Wiederfindungsraten in der **Pharmakokinetik** (im Mittel 1,01) sind länger als die der anderen FIX-Produkte, insbesondere als die der anderen rekombinanten Produkte (Nonacog alfa mit 0,58 und Nonacog gamma mit 0,67; jeweils ebenfalls im Mittel). Trotz niedrigerer Dosen wurden in den Studien mit Albutrepenonacog alfa im Mittel deutlich längere Halbwertszeiten und höhere AUCs (Fläche unter der Kurve, *area under the curve*) erreicht als in den Studien mit den anderen FIX-Produkten. Insbesondere zeigte sich mit Albutrepenonacog alfa eine 6,0-mal längere Halbwertszeit als mit Nonacog alfa und eine 2,6-mal längere Halbwertszeit als mit Nonacog gamma.

Hinsichtlich der **Behandlung von Blutungen** konnte im Vergleich zu Nonacog alfa und Nonacog gamma in der Studie mit Albutrepenonacog alfa ein sichtlich höherer Anteil der Blutungen mit nur einer oder zwei Infusionen behandelt werden (97% gegenüber jeweils 89%).

Die Resultate zur **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** in der Studie mit Albutrepenonacog alfa deuteten bei Kindern von vier bis sieben Jahren auf keine nennenswerte Veränderung im Studienzeitraum hin; bei Kindern im Alter von acht bis zwölf Jahren zeigte sich im Verlauf tendenziell eine Verbesserung. Aus den Studien zu anderen FIX-Produkten liegen keine Ergebnisse zu Lebensqualität bei Kindern <12 Jahre vor; ein historischer Vergleich entfällt somit.

Bezüglich **UE** waren im historischen Vergleich auf Basis der als geeignet identifizierten Quellen keine relevanten Unterschiede erkennbar.

Auch hinsichtlich einer **Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern** konnten auf Basis der berichteten Ergebnisse keine relevanten Unterschiede zu Albutrepenonacog alfa festgestellt werden, da in allen ausgewerteten Studien für keinen vorbehandelten Patienten ein solches Ereignis berichtet wurde.

Weder für Albutrepenonacog alfa noch für eines der anderen FIX-Produkte wurden in der Patientengruppe der <12-Jährigen Todesfälle berichtet. Somit ergibt der historische Vergleich hinsichtlich des Endpunktes **Mortalität** keine Unterschiede.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel). IDELVION [®] kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Albutrepenonacog alfa ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ausgewiesen. Für solche Arzneimittel gilt der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt, Aussagen zur Ergebnissicherheit entfallen daher.

Die **annualisierten Blutungsraten** spiegeln die Wirksamkeit einer FIX-Substitutionstherapie wider und sind für Hämophilie B-Patienten relevant, da sie unmittelbar von ihnen erfahren werden und eine entsprechende Behandlung erfordern. Aufgrund der Ergebnisse ergeben sich für Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahren eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung der Erkrankung bzw. der damit verbundenen Therapiebelastung, eine Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen. Demzufolge wird der Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa für diesen Endpunkt bei Erwachsenen und Jugendlichen ≥ 12 Jahren sowohl in der Prophylaxe als auch bei der Bedarfsbehandlung als **beträchtlich** eingestuft. Bei Kindern < 12 Jahren ergibt sich eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung der Erkrankung bzw. der damit verbundenen Therapiebelastung unbekanntes Ausmaßes. Der Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa wird für diesen Endpunkt bei Kindern < 12 Jahren in der Prophylaxe als **nicht quantifizierbar** eingestuft.

Der **Faktorverbrauch** steht in direktem Zusammenhang mit den Behandlungsintervallen und ist somit im Rahmen der Therapie für die Patienten ein relevanter Aspekt. Für Albutrepenonacog alfa behandelte Patienten lässt sich für diesen Endpunkt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung der Erkrankung bzw. der damit verbundenen Therapiebelastung zeigen. Demzufolge wird der Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa für alle berichteten Patientenpopulationen für diesen Endpunkt als **beträchtlich** eingestuft.

Im Rahmen der **Pharmakokinetik** wurden unter anderem die Wiederfindungsrate und die Halbwertszeit erfasst. Die hohen Wiederfindungsraten und die verlängerte Halbwertszeit zeigen, dass Albutrepenonacog alfa länger im Körper verbleibt, wodurch eine reduzierte Applikationsfrequenz ohne Einbußen bei der Wirksamkeit ermöglicht wird. Für die Patienten ergibt sich so unter Albutrepenonacog alfa eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung der Erkrankung bzw. der damit verbundenen Therapiebelastung. Demzufolge wird der Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa im Endpunkt Pharmakokinetik für alle berichteten Patientenpopulationen als **beträchtlich** eingestuft.

Die **Behandlung von Blutungen** ist ein elementares Ziel bei der Therapie von Hämophilie B. Für die Patienten unter Albutrepenonacog alfa ergibt sich eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung der Erkrankung bzw. der damit verbundenen Therapiebelastung. Gemäß Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung wird der Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa für diesen Endpunkt für alle berichteten Patientenpopulationen demzufolge als **gering** eingestuft.

Albutrepenonacog alfa wies in den hier dargestellten Studien ein gutes Verträglichkeitsprofil sowie ein geringes Potenzial für immunogene Reaktionen auf. Bezüglich der weiteren im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse der relevanten Endpunkte UE, Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern und Mortalität ist auf Grundlage der verfügbaren Evidenz jedoch keine Über- oder Unterlegenheit von Albutrepenonacog alfa gegenüber anderen FIX-Produkten festzustellen. Dennoch zeigen die Ergebnisse des Markov Modells, dass aufgrund der niedrigeren Blutungsraten unter Albutrepenonacog alfa durchaus relevante Auswirkungen auf die Mortalität zu erwarten sind. Insgesamt wird für die genannten Endpunkte jedoch **kein Zusatznutzen** beansprucht.

Im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung von Albutrepenonacog alfa wurde die bestverfügbare Evidenz in Form der Zulassungsstudien sowie eines deskriptiven historischen Vergleichs zu anderen FIX-Produkten dargelegt und für die Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen. Unter Berücksichtigung der Zulassung von Albutrepenonacog alfa als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens und auf Basis der verfügbaren Evidenz im historischen Vergleich zu alternativen Therapieregimen lässt sich in der Gesamtschau ein **Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** ableiten. Eine weitere Einschätzung ist aufgrund der Datenlage in der vorliegenden Indikation schwierig. Sowohl plasmatische als auch rekombinante Blutgerinnungsfaktorkonzentrate haben eine begrenzte Halbwertszeit, und müssen bei prophylaktischer Therapie meist mehrmals pro Woche intravenös injiziert werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mehrmals wöchentliche Applikationen sind nicht nur zeitaufwendig und dadurch eine Herausforderung für den Patienten, die Betreuer bzw. die Eltern betroffener Kinder, sie bringen auch eine psychische Belastung mit sich. Gerade Kinder empfinden die für die Behandlung erforderlichen Injektionen meist als sehr schmerzhaft. Albutrepenonacog alfa ermöglicht als erstes langwirksames FIX-Produkt längere Dosierungsintervalle von bis zu 14 Tagen bei guter Wirksamkeit und Sicherheit. Die Reduktion der notwendigen Menge an Blutgerinnungsfaktor pro Infusion sowie die Reduktion der erforderlichen Injektionen um mindestens 50% wirken sich, in Anbetracht der Notwendigkeit einer lebenslangen Therapie und den mit der Behandlung verbundenen Belastungen und Nebenwirkungen, positiv auf die Lebensqualität der Patienten aus. Aus den hier genannten Gründen ist das Ausmaß des Zusatznutzens mindestens als **beträchtlich** einzuschätzen.

Die Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie B-Patienten aller Altersgruppen erfolgt durch eine Substitutionstherapie mit FIX-Produkten, unabhängig von der Schwere der Erkrankung. Der Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa wird daher für die gesamte Patientengruppe der substituierungspflichtigen Hämophilie B-Patienten beansprucht.

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

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

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

Hämophilie B ist eine angeborene Blutgerinnungsstörung, bei der FIX in unzureichender Menge oder gar nicht vorhanden ist. Durch den Mangel an funktionalem FIX im Blutplasma kommt es zu verlangsamter Blutgerinnung und einer Verlängerung der Blutungsdauer. Die Symptomatik variiert, abhängig vom Schweregrad der Erkrankung, individuell. Von der Symptombefreiheit bis hin zu lebensgefährlichen Blutungen treten verschiedenste Symptome auf. Besonders problematisch sind Gelenkeblutungen und ICH. Gelenkeblutungen sind schmerzhaft und führen auf lange Sicht zu Gelenkschädigungen und Gelenkentzündungen. ICH gehen neben einer Reihe charakteristischer Symptomatiken wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Schläfrigkeit, erhöhter Blutdruck, aber auch neurologischen Symptomen und Einschränkungen der motorischen und visuo-motorischen Leistungsfähigkeit sowie der allgemeinen kognitiven Leistungsfähigkeit, vor allem auch mit einer erhöhten Mortalitätsrate einher. Die Therapie für Hämophilie B-Patienten muss lebenslang erfolgen und hat in erster Linie die erfolgreiche, schnellstmögliche Stillung von Blutungen sowie die Vorbeugung von Blutungen und aller damit verbundenen Komplikationen und deren Folgeschäden zum Ziel.

Die Behandlung erfolgt durch Substitution des fehlenden FIX und richtet sich nach der vorhandenen FIX-Restaktivität im Blutplasma, sowie der klinischen Symptomatik der Erkrankung.

Die Zielpopulation für Albutrepenonacog alfa sind alle Hämophilie B-Patienten, bei denen eine Substitutionstherapie mit FIX angezeigt ist, unabhängig vom Alter der Patienten und der Schwere der Erkrankung. Diese werden im vorliegenden Dossier als substituierungspflichtige Patienten bezeichnet.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Das Ziel der lebenslangen Therapie entsprechend aktueller Leitlinien ist für Hämophilie B-Patienten in erster Linie eine effektive Vorbeugung und Behandlung von Blutungen und deren Komplikationen und Folgeschäden.

Die vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten sind Substitutionstherapien mit FIX-Produkten. Sowohl plasmatische als auch rekombinante Blutgerinnungsfaktorkonzentrate sowie plasmatische Multifaktor-Präparate haben eine begrenzte Halbwertszeit im Körper und müssen bei prophylaktischer Therapie mehrmals pro Woche intravenös injiziert werden. Nach der allgemeinen Lebenserfahrung belastet jede einzelne intravenöse Injektion Kleinkinder und Kinder sehr stark. So empfinden gerade Kinder die für die Behandlung erforderlichen Injektionen meist als sehr schmerzhaft. Es besteht also einerseits Bedarf an einer Reduktion der Behandlungshäufigkeit, sprich der Applikationsfrequenz, sowie andererseits auch an der Verringerung der Risiken, denen Hämophilie B-Patienten durch eine FIX-Substitutionstherapie ausgesetzt sind. Neben möglichen Infektionen an der Einstichstelle und dem Thrombose-Risiko ist hier vor allem die Entwicklung von Hemmkörpern zu nennen.

Das langwirksame, rekombinante Albutrepenonacog alfa ist ein FIX-Konzentrat mit einer sehr guten Wirksamkeit bei gleichzeitig guter Verträglichkeit. Albutrepenonacog alfa deckt durch die verlängerte Halbwertszeit den therapeutischen Bedarf hinsichtlich einer reduzierten Behandlungsfrequenz und ermöglicht einen Behandlungsabstand von bis zu 14 Tagen. Die Reduktion der Anzahl benötigter Behandlungen geht mit einer Minimierung applikationsbedingter Risiken einher, und ist vor allem für Kinder, ältere und pflegebedürftige Patienten und Patienten mit Venenzugangsproblemen von Vorteil.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel). IDELVION® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	529-1.233 ^b
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Der Anteil der GKV Versicherten wurde gemäß der Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit für das Jahr 2014 mit 86,5% angenommen.</p> <p>Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung</p>		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel).	Substitutionspflichtige Hämophilie B-Patienten	Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen; Ausmaß mindestens beträchtlich	529-1.233 ^b
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Der Anteil der GKV Versicherten wurde gemäß der Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit für das Jahr 2014 mit 86,5% angenommen .</p> <p>Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung Patientengruppe		
A	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel). Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten <6 Jahre Prophylaxe	136.204,12 €	3.677.511,24 € 8.580.859,56 €
A	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel). Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 6-<12 Jahre Prophylaxe	223.841,80 € 314.367,56 €	6.267.570,40 € 20.119.523,84 €
A	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel). Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 12-<18 Jahre Prophylaxe	399.117,16 € 599.885,07 €	12.372.631,96 € 42.591.839,97 €
A	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel). Substitutionspflichtige Patienten mit	531.602,24 € 818.868,46 €	236.031.394,56 € 846.709.987,64 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung Patientengruppe		
	Hämophilie B, Patienten ≥18 Jahre Prophylaxe		
	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX- Mangel). Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, alle Altersstufen Bedarfsbehandlung	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung			

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
258.349.108,16 €-
918.002.211,01 €

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel).	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten <6 Jahre Prophylaxe	136.204,12 €	3.677.511,24 € 8.580.859,56 €
		Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 6-<12 Jahre Prophylaxe	223.841,80 € 314.367,56 €	6.267.570,40 € 20.119.523,84 €
		Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 12-<18 Jahre Prophylaxe	399.117,16 € 599.885,07 €	12.372.631,96 € 42.591.839,97 €
		Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten ≥18 Jahre Prophylaxe	531.602,24 € 818.868,46 €	236.031.394,56 € 846.709.987,64 €
		Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, alle Altersstufen Bedarfsbehandlung	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
		a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung		

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
258.349.108,16 €-
918.002.211,01 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel)	Benefix	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten <6 Jahre Prophylaxe	64.617,28 € 151.602,08 €	1.744.666,56 € 9.550.931,04 €
			Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 6-<12 Jahre Prophylaxe	145.280,20 € 340.849,70 €	4.067.845,60 € 21.814.380,80 €
			Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 12-<18 Jahre Prophylaxe	257.599,68 € 604.368,48 €	7.985.590,08 € 42.910.162,08 €
			Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten ≥18 Jahre Prophylaxe	394.639,70 € 529.077,40 €	175.220.026,80 € 547.066.031,60 €
			Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, alle Altersstufen Bedarfsbehandlung	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
		Rixubis	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten <6 Jahre Prophylaxe	84.514,43 € 187.343,20 €	2.281.889,61 € 11.802.621,60 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
			Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 6-<12 Jahre Prophylaxe	167.351,73 € 407.189,64 €	4.685.848,44 € 26.060.136,96 €
			Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 12-<18 Jahre Prophylaxe	275.272,27 € 550.743,38 €	8.533.440,37 € 39.102.779,98 €
			Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten ≥18 Jahre Prophylaxe	382.349,24 € 769.466,20 €	169.763.062,56 € 795.628.050,80 €
			Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, alle Altersstufen Bedarfsbehandlung	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
		Berinin P	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten <6 Jahre Prophylaxe	60.895,38 € 81.639,96 €	1.644.175,26 € 5.143.317,48 €
			Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 6-<12 Jahre Prophylaxe	120.952,65 € 243.796,26 €	3.386.674,20 € 15.602.960,64 €
			Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 12-<18 Jahre Prophylaxe	181.848,03 € 405.952,56 €	5.637.288,93 € 28.822.631,76 €
			Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten ≥18 Jahre Prophylaxe	181.848,03 € 486.468,90 €	80.740.525,32 € 503.008.842,60 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
			Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, alle Altersstufen Bedarfsbehandlung	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
		Haemonine	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 6-<12 Jahre Prophylaxe	92.880,06 € 124.520,52 €	2.600.641,68 € 7.969.313,28 €
			Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 12-<18 Jahre Prophylaxe	139.739,60 € 249.041,04 €	4.331.927,60 € 17.681.913,84 €
			Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten ≥18 Jahre Prophylaxe	185.760,12 € 373.561,56 €	82.477.493,28 € 386.262.653,04 €
			Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, alle Altersstufen Bedarfsbehandlung	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
			Immunine	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 6-<12 Jahre Prophylaxe	107.167,97 € 216.024,18 €
		Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 12-<18 Jahre Prophylaxe		161.132,79 € 359.699,92 €	4.995.116,49 € 25.538.694,32 €
		Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten ≥18 Jahre Prophylaxe		161.132,79 € 431.027,22 €	71.542.958,76 € 445.682.145,48 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
			Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, alle Altersstufen Bedarfsbehandlung	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
		Mononine	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten <6 Jahre Prophylaxe	50.886,29 € 135.317,52 €	1.373.929,83 € 8.525.003,76 €
			Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 6-<12 Jahre Prophylaxe	100.933,56 € 203.538,70 €	2.826.139,68 € 13.026.476,80 €
			Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 12-<18 Jahre Prophylaxe	151.819,85 € 338.856,22 €	4.706.415,35 € 24.058.791,62 €
			Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten ≥18 Jahre Prophylaxe	201.867,12 € 474.173,74 €	89.629.001,28 € 490.295.647,16 €
			Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, alle Altersstufen Bedarfsbehandlung	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
			Octanine	Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten <6 Jahre Prophylaxe	97.481,93 € 130.690,06 €
		Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 6-<12 Jahre Prophylaxe		97.481,93 € 196.596,90 €	2.729.494,04 € 12.582.201,60 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
			Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten 12-<18 Jahre Prophylaxe	146.641,95 € 327.286,96 €	4.545.900,45 € 23.237.374,16 €
			Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, Patienten ≥18 Jahre Prophylaxe	194.963,86 € 457.977,02 €	86.563.953,84 € 473.548.238,68 €
			Substitutionspflichtige Patienten mit Hämophilie B, alle Altersstufen Bedarfsbehandlung	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Auf Grund der verschiedenen Anforderungen gemäß dem Alter der Patienten wurden für die Berechnung der Jahrestherapiekosten die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation nach Altersgruppe herangezogen. Die Angaben der Spannen beziehen sich nicht nur auf die Spanne der Patientenzahlen sondern auch auf die jeweiligen Dosierungsintervalle und Dosierungen der einzelnen Arzneimittel innerhalb der Altersgruppen. Dabei wurde die maximal mögliche Spanne angegeben.

Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) ist ein Arzneimittel das nur auf ärztliche Verschreibung erhältlich ist. Die Therapie mit Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) sollte unter der Aufsicht eines in der Hämophilie-Behandlung erfahrenen Arztes erfolgen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Albutrepenonacog alfa (IDELVION[®]) bei zuvor unbehandelten Patienten wurde bisher noch nicht nachgewiesen. Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten für Erwachsene, Kinder und Jugendliche.

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

Dosierung und Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem Schweregrad des FIX-Mangels, nach Ort und Ausmaß der Blutung und nach dem klinischen Zustand des Patienten. Die zu verabreichende Dosis und die Häufigkeit der Verabreichung von FIX im Rahmen der Bedarfsbehandlung sollten sich stets nach der individuellen klinischen Wirksamkeit richten. Auch chirurgische Eingriffe werden abhängig von ihrem Ausmaß mit einer individuellen, entsprechenden Einzeldosis und/oder Erhaltungsdosis behandelt. Zur Langzeitprophylaxe gegen Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie B ist die übliche Dosis 35 bis 50 I.E./kg einmal wöchentlich. Manche Patienten können mit längeren Abständen bis zu 10 oder 14 Tagen mit bis zu 75 I.E./kg behandelt werden. In manchen Fällen können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen sind bei der Anwendung von IDELVION möglich. Falls Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, sollten Patienten angewiesen werden, die Anwendung des Arzneimittels sofort zu unterbrechen und ihren Arzt aufzusuchen. Im Falle eines Schocks sollen die aktuellen medizinischen Richtlinien zur Schockbehandlung beachtet werden. Die Patienten sollen über Frühzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen informiert werden. Aufgrund des Risikos allergischer Reaktionen sollte die initiale Anwendung von FIX nach Ermessen des behandelnden Arztes

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

unter ärztlicher Beobachtung erfolgen, so dass gegebenenfalls eine geeignete medizinische Versorgung von allergischen Reaktionen erfolgen kann.

Nach wiederholter Behandlung mit humanem FIX sollten die Patienten auf die Bildung neutralisierender Antikörpern (Hemmkörper) hin überwacht werden. Patienten mit allergischen Reaktionen sollen auf das Vorhandensein eines Hemmkörpers getestet werden. Weiterhin sollte bedacht werden, dass Patienten mit FIX-Hemmkörpern ein erhöhtes Anaphylaxie-Risiko bei fortgesetzter FIX-Behandlung aufweisen können. Aufgrund des Risikos allergischer Reaktionen auf FIX-Produkte sollte die initiale Gabe von FIX nach Ermessen des behandelnden Arztes unter klinischer Beobachtung durchgeführt werden.

Wegen des möglichen Risikos thrombotischer Komplikationen sollte bei der Anwendung von FIX-Produkten bei Patienten mit Lebererkrankungen, nach Operationen, bei Neugeborenen oder bei Patienten mit Risiko für thrombotische Ereignisse oder Verbrauchskoagulopathie (disseminierte intravaskuläre Gerinnung, DIC) eine klinische Überwachung auf Frühzeichen thrombotischer Koagulopathie bzw. Verbrauchskoagulopathie erfolgen.

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

Ausführlichere Informationen sind der vollständigen Fachinformation zu entnehmen.