

**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit  
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Albutrepenonacog alfa**

Vom 1. Dezember 2016

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss.....</b>	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	4
3. Bürokratiekosten.....	11
4. Verfahrensablauf .....	11
5. Beschluss .....	13
6. Anhang .....	20
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	20
<b>B. Bewertungsverfahren.....</b>	<b>24</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	24
2. Bewertungsentscheidung.....	24
2.1 Nutzenbewertung .....	24
2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels .....	24
2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	24
2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	24
2.1.4 Therapiekosten.....	24
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>25</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	26
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	30
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	31
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	31
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	33
5.1 Stellungnahme: CSL Behring GmbH .....	33

5.2	Stellungnahme: BDDH-Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen e.V. ....	66
5.3	Stellungnahme: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann.....	74
5.4	Stellungnahme: Novo Nordisk Pharma GmbH .....	84
5.5	Stellungnahme: Swedish Orphan Biovitrum GmbH.....	90
5.6	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	116
5.7	Stellungnahme: Baxalta, now part of SHIRE .....	121
5.8	Stellungnahme: GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie .....	128
<b>D.</b>	<b>Anlagen</b> .....	<b>141</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	141

## 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.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V). Die Bewertung des G-BA 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**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Albutrepenonacog alfa ist der 1. Juni 2016. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 31. Mai 2016 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Albutrepenonacog alfa zur Behandlung der Hämophilie B ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. September 2016 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G16-03) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Albutrepenonacog 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**

#### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) gemäß Fachinformation**

Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel). Idelvion® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

#### **2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa wie folgt bewertet: Für Patienten mit Hämophilie B liegt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der Bewertung des Zusatznutzens liegen die zulassungsbegründenden Studien CSL654\_2004 (Phase-I/II), 3001 (pivotale Phase II/III) und 3002 (einarmlige, pädiatrische

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Phase-III) zugrunde, sowie eine Zwischenauswertung der aktuell rekrutierenden Extensionsstudie 3003. Es handelt sich um offene, multizentrische, unkontrollierte Studien, in denen vorbehandelte männliche Hämophilie-B-Patienten ( $\leq 2\%$  endogener Faktor-IX-(FIX)-Aktivität) mit Albutrepenonacog alfa in der Prophylaxe und der Bedarfsbehandlung mit Albutrepenonacog alfa untersucht wurden. Patienten mit einer FIX-Restaktivität über  $2\%$  wurden in keine der Studien eingeschlossen.

In die pivotale, zweiarmige Studie 3001 wurden insgesamt 63 männliche Patienten ab 12 Jahren mit angeborener Hämophilie B eingeschlossen, die mit einem rekombinanten oder einem aus humanem Plasma gewonnenen FIX-Präparat vorbehandelt waren. Im Prophylaxearm (n=40) wurden Patienten über 26-30 Wochen i.v. mit Albutrepenonacog alfa 35-50 I.E. /kg Körpergewicht alle 7 Tage behandelt, gefolgt von einer Behandlung alle 7, 10 oder 14 Tage für mindestens weitere 30 Wochen. Im Bedarfsbehandlungsarm (n=23) erhielten die Patienten über eine Behandlungsperiode von 26 Wochen nach Bedarf i.v. Albutrepenonacog alfa 35-50 I.E. /kg Körpergewicht, maximal jedoch 75 I.E. /kg Körpergewicht, mit anschließender Prophylaxe-Behandlung über 26 Wochen. Primär untersucht wurden die annualisierte Spontanblutungsrate der Bedarfsbehandlungsperiode im Vergleich zur Prophylaxeperiode im Bedarfsbehandlungsarm sowie die Hemmkörperbildung gegen FIX in beiden Studienarmen.

Die Phase-III-Studie 2004 untersuchte ebenfalls die Prophylaxebehandlung mit Albutrepenonacog alfa (n=13) und die Bedarfsbehandlung mit dem Präparat (n=4). In die einarmige pädiatrische Studie 3002 wurden 12 Kinder unter 6 Jahren und 15 Kinder im Alter von 6 bis unter 12 Jahren mit schwerer Hämophilie B eingeschlossen. Die wöchentlich zu verabreichende prophylaktische Dosis Albutrepenonacog alfa betrug (in Analogie zu Studie 3001) 35-50 I.E. /kg Körpergewicht. In dieser Studie wurde auch die Lebensqualität der Studienteilnehmer untersucht. Die noch laufende Extensionsstudie 3003 schließt u.a. Patienten ein, die vormals in den Studien 3001 oder 3002 oder an einer anderen Studie mit Albutrepenonacog alfa teilgenommen haben. Die Studie befindet sich aktuell in der Rekrutierungsphase und beabsichtigt auch die Untersuchung des Studienpräparats an zuvor unbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie B. Die Zwischenauswertung der Studie 3003 (Datenschnitt zum 09.01.2015) wurde ergänzend in der Kategorie der Nebenwirkungen herangezogen.

In keiner der Studien erfolgte ein direkter Vergleich gegenüber einem dem derzeitigen Behandlungsstandard entsprechenden Arzneimittel zur Behandlung der Hämophilie B, wie beispielsweise einem rekombinanten oder einem aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX Präparat.

Der pharmazeutische Unternehmer strebte für die eingeschlossenen Studien aufgrund des fehlenden Komparators einen indirekten Vergleich mit anderen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung in Deutschland zugelassenen FIX-Präparaten an. Der vorgelegte nicht-adjustierte, indirekte Vergleich ist aufgrund methodischer Schwächen (u.a. fehlende Strukturgleichheit zwischen Intervention und Kontrollen, Selektionsbias) mit einem sehr hohen Verzerrungspotential verbunden und nicht geeignet, um belastbare Aussagen zum Effekt von Albutrepenonacog alfa abzuleiten. Daher werden die Daten des indirekten Vergleiches nicht für Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens herangezogen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten der vorgelegten Studien dargestellt.

## Mortalität

In der Kategorie Mortalität sind keine Ereignisse aufgetreten.

## Morbidität

Die Ergebnisse zu den Endpunkten Faktorverbrauch („FIX-Verbrauch in der Prophylaxe“, „Anzahl Infusionen pro Monat“, „Dosis pro Infusion“), „Behandlung von Blutungen/ Anteil behandlungsbedürftiger Blutungen, die 1, 2 oder  $\geq 2$  Infusionen erforderten“ sowie pharmakokinetische Parameter wurden in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da diese Endpunkte als nicht patientenrelevant eingeschätzt werden. Sollten diese Faktoren relevant für Patienten sein, so sollte sich dies sowohl über die Endpunktkategorien Sicherheit und Lebensqualität als auch über die Blutungsrate, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden, widerspiegeln.

Blutungen sind in Abhängigkeit von Ausmaß und Häufigkeit patientenrelevant. Der Morbiditätseckpunkt „Aufreten von Blutungen: Annualisierte Blutungsrate (ABR)“ wurde auf Grundlage behandlungsbedürftiger Blutungen unter dem Aspekt der Vermeidung von Blutungen erhoben. Es liegen Ergebnisse aus allen 4 Studien zur Gesamt-ABR sowie zur annualisierten Rate von Spontanblutungen (AsBR) vor. Für die Nutzenbewertung werden die Blutungsraten nur für die Prophylaxe berücksichtigt. Die Blutungsrate wird im Rahmen einer Bedarfsbehandlung als Ausdruck der Erkrankungsschwere angesehen und ist für die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens der Bedarfsbehandlung ungeeignet. Auch der Vergleich der Blutungsraten zwischen Prophylaxe und Bedarfsbehandlung ist für die Nutzenbewertung nicht relevant. Die erhobenen ABR-Daten (Gesamt-ABR, AsBR, Annualisierte Gelenkblutungsrate) in der Prophylaxe sind sowohl für Kinder als auch für Jugendliche und Erwachsene gekennzeichnet durch eine hohe Variabilität unter den Patienten: Für Erwachsene liegt der Median (min; max) für den Eckpunkt „Gesamt-ABR“ im 7-d-Dosisintervall zwischen 0 (0,0; 6,0) [Studie 3001] und 2,3 (0,0; 14,0) [Studie 2004]. Für Kinder < 12 Jahre wurde im 7-d-Dosisintervall ein Gesamt-ABR Median (min; max) von 3,1 (0,0; 10,7) ermittelt [Studie 3002, n=27]. Ob diese Unterschiede patientenindividuelle Charakteristika (Krankheitsschwere) widerspiegeln oder Behandlungseffekte darstellen, kann nicht beurteilt werden. Belastbare Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens sind aus den Ergebnissen zur Morbidität nicht ableitbar.

Die Operationalisierung und klinische Relevanz der im Rahmen der Studien erhobenen, vom pharmazeutischen Unternehmer als nicht-behandlungsbedürftig eingeordneten Blutungen ist unklar.

## Lebensqualität

Für die Population Erwachsener und Jugendlicher wurde im Rahmen der Studien die Lebensqualität nicht erhoben. Für die Einschätzung der Lebensqualität bei Kindern ab 4 Jahren wurde in der Studie 3002 der Haemo-QoL in der jeweils altersspezifischen Fragebogenversion eingesetzt. Bei Kindern im Alter von 8-12 Jahren (n=7) nahm der mediane Haemo-QoL-Score (TTS) zu Studienende im Vergleich zu Baseline bei einer sehr breiten individuellen Veränderungsspanne [min -18,6; max 1,8] um 5,7 Prozentpunkte ab, was insgesamt auf eine leicht verbesserte Lebensqualität schließen lässt. Im Gegensatz dazu wurde in der Subgruppe der 4 bis 7-jährigen Studienteilnehmer (n=10) im Median eine Zunahme des haemo-QoL-TTS um 4,7 Prozentpunkte ermittelt; dieser wird aufgrund der Spannweite [min -23,1; max 25,0] insgesamt jedoch weder als Verbesserung, noch als Verschlechterung gewertet. Aufgrund fehlender Angaben zur klinischen Relevanzschwelle des Scores sind Aussagen zur klinischen Relevanz der Verbesserung nicht ableitbar. Eine

statistische Testung der Veränderung zu Studienbeginn erfolgte nicht. Insgesamt kann damit keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens in der Kategorie Lebensqualität abgeleitet werden.

### Nebenwirkungen

Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wurden in allen vorgelegten Studien erfasst. Zu den studienübergreifend am häufigsten berichteten UE zählen Nasopharyngitits, Kopfschmerzen und Arthralgie. Die UE von besonderem Interesse (Thromboembolien und/oder Katheter-assoziierte Thrombosen, Infektionen an der Kathetereinstichstelle sowie das Auftreten von FIX-Hemmkörpern und Antikörpern gegen den Wirkstoff) sind in den zugrundeliegenden Studien 3001, 3002 und 3003 nicht aufgetreten. In der Studie 2004 wurden Antikörper gegen das CHO-Wirtszellprotein nicht erfasst. Generell wurden in die Studien zu wenige Patienten eingeschlossen, um seltene Ereignisse wie das Auftreten von Hemmkörpern zu erfassen. Zusammenfassend lassen sich Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens aus den Ergebnissen bei den Nebenwirkungen nicht ableiten.

### Fazit

Aus den Ergebnissen zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen der vorgelegten Studien lassen sich Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa nicht ableiten. Für eine Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist eine im Vergleich zu anderen etablierten Faktor-IX-Präparaten verlängerte Halbwertszeit von Albutrepenonacog alfa und ein dadurch verlängertes Dosierungsintervall nicht geeignet, da diese Endpunkte per se nicht als patientenrelevant angesehen werden. Sollten diese Faktoren relevant für Patienten sein, so sollte sich dies sowohl über die Endpunktkategorien Sicherheit und Lebensqualität als auch über die Blutungsrate, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden, widerspiegeln.

Eine intravenöse Injektion alle 2 bis 3 Tage kann vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung möglicherweise eine Einschränkung in der Lebensqualität bei bestimmten Patientengruppen, insbesondere bei Kindern, darstellen. In den vorgelegten Studien konnte jedoch durch die Reduktion der erforderlichen Injektionsfrequenz kein Nachweis einer klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität erbracht werden.

Aufgrund der methodischen Limitationen der Studie sowie der insgesamt eingeschränkten Evidenzgrundlage stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Albutrepenonacog alfa auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung als nicht quantifizierbar ein. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien ‚gering‘, ‚beträchtlich‘ oder ‚erheblich‘ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

## **2.2 Anzahl der 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). Die vom pharmazeutischen Unternehmer hergeleiteten Patientenzahlen sind mit Unsicherheiten behaftet. Dabei stellt die Untergrenze tendenziell eine Unterschätzung und die Obergrenze eine Überschätzung dar. Deshalb legt der G-BA dem Beschluss die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zu Eftrenonacog alfa angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die Spanne ist in der Größenordnung plausibel.

### **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 Idelvion® (Wirkstoff: Albutrepenonacog alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. November 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003955/WC500207380.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003955/WC500207380.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Albutrepenonacog alfa soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Hämophilie erfahrene Fachärzte erfolgen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Idelvion® bei zuvor unbehandelten Patienten wurde bisher noch nicht nachgewiesen.

### **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2016).

Dosierung und Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem Schweregrad des Faktor-IX-Mangels, nach Ort und Ausmaß der Blutung und nach dem klinischen Zustand des Patienten. Der Verbrauch an Faktor IX-Präparaten bei Patienten mit Hämophilie B richtet sich nach dem jeweiligen Bedarf und ist patientenindividuell verschieden. Aus diesem Grund kann der Verbrauch der patientenindividuellen Bedarfstherapie nicht bestimmt werden.

Es wird der theoretische Jahresverbrauch an Albutrepenonacog alfa, der zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie B benötigt wird, dargestellt.

Der Verbrauch wird gemäß der jeweiligen Fachinformationen pro Injektion für die relevanten Altersgruppen (< 6 Jahre, 6 bis <12 Jahre, 12 bis < 18 Jahre und Erwachsene) berechnet. Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht eines männlichen Erwachsenen von 84,3 kg<sup>2</sup>, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“, angenommen. Für das zugrundeliegende Durchschnittsgewicht (kg) in der jeweiligen männlichen Altersgruppe unter 18 Jahren wurde der Mittelwert der Altersgruppe verwendet: 12 bis unter 18 Jahre: 61,7 kg; 6 bis unter 12 Jahre: 32,4 kg; unter 6 Jahre: 15 kg.

Das Therapieschema gemäß der jeweiligen Fachinformation ist für Albutrepenonacog alfa 35 - 50 I. E. einmal wöchentlich oder für Patienten, die auf ein wöchentliches Schema gut eingestellt sind, bis zu 75 I. E. pro kg Körpergewicht in einem Intervall von 10 oder 14 Tagen. Für Kinder und Jugendliche gilt die empfohlene Dosierung von 35 - 50 I. E. einmal wöchentlich.

Bei der Verbrauchsbestimmung wurde für Erwachsene das Dosierungsschema mit der größeren Verbrauchsspanne (35 - 50 I. E. Faktor IX pro kg Körpergewicht einmal wöchentlich) verwendet. Der Verbrauch bei Anwendung des optionalen Dosierungsschemas liegt innerhalb der errechneten Verbrauchsspanne.

In manchen Fällen, insbesondere bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein. Da Faktor IX-Präparate nach Rekonstitution nur maximal 8 Stunden stabil sind und daher nicht aufbewahrt werden können, muss der Verwurf berücksichtigt werden. Nachfolgend wird der Verbrauch pro Injektion abgebildet. Der Ver-

---

<sup>2</sup> Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013 [online]. 5. 11.2014 [Zugriff: 24.05.2016]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?\_\_blob=publicationFile

brauch an Durchstechflaschen wurde auf der Grundlage des gewichtadjustierten Bedarfs an I. E. Faktor IX/ Injektion packungsgrößenoptimiert gestückelt. So wurde zum Beispiel für einen Erwachsenen mit einem Bedarf an 2 950.5 I. E./ Injektion diese zusammengesetzt aus einer Injektion mit 2000 I.E. und einer mit 1000 I.E., gewertet als 2 Durchstechflaschen pro Behandlung.

Behandlungsdauer:

Behandlungsdauer bei Patienten mit schwerer Hämophilie B (Prophylaxe)<sup>3</sup>:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®)	wöchentlich oder alle 10-14 Tage <sup>4</sup>	kontinuierlich	1	26 – 52

<sup>3</sup> Die Kosten der Bedarfsbehandlung für Hämophilie B Patienten ist individuell verschieden und wird nicht dargestellt. Es wird der Verbrauch für eine Prophylaxe bei Vorliegen einer schweren Hämophilie B dargestellt und der Kostenberechnung zugrunde gelegt. Bei jüngeren Patienten können patientenindividuell kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

<sup>4</sup> Laut Fachinformation können manche Patienten, die auf ein einmal wöchentliches Therapieschema gut eingestellt sind, mit bis zu 75 I.E./kg in einem Intervall von 10 oder 14 Tagen behandelt werden.

Verbrauch<sup>5</sup>:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke <sup>6</sup> (I. E./ Durchstechflasche)	Empfohlene Dosis/ kg KG	Dosierung pro Injektion (I. E.) <sup>7</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch <sup>8</sup> (Durchstechflasche)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Albutrepenonacog alfa (Idelvion <sup>®</sup> )	250	35 - 50 I. E.	<u>Erwachsene</u>	104 – 156
	500		2 950,5 – 4 215	104 – 156
	1 000		<u>12 - &lt; 18 Jahre</u>	
	2 000		2 159,5 – 3 085	104 – 156
			<u>6 - &lt; 12 Jahre</u>	
			1 134 – 1 620	104
		<u>&lt; 6 Jahre</u>		
			525 – 750	

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Der Vertrieb von Faktor IX-Präparate erfolgt überwiegend direkt an den behandelnden Arzt/die behandelnde Ärztin bzw. an das Hämophiliezentrum. Diese Praxis basiert auf einer Ausnahmeregelung im AMG (§ 47 (1) 2a). Gleichzeitig können Faktor IX-Präparate von den Preisspannen und Preisen der Apotheken gemäß § 1 Absatz 3 Nr. 3 und 6 Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) ausgenommen werden. Damit fällt für diese Präparate auch kein Herstellerrabatt nach § 130a SGB V an. Dies wurde in einem aktuellen Urteil des Bundessozialgerichtes bestätigt (B 6 KA 18/14 R). Da nach dem aktuellen Urteil gleichfalls die Wahl des kostengünstigeren von mehreren rechtlich zulässigen Bezugswegen für Arzneimittel unter die dem Wirtschaftlichkeitsgebot abzuleitende Verpflichtung der Leistungserbringer fällt, wurden die Kosten der Faktor IX-Präparate auf Basis des Direktvertriebes (Herstellerabgabepreise zuzüglich der Mehrwertsteuer) ermittelt und nicht wie in vorangegangenen Beschlüssen auf Basis der Apothekenverkaufspreise. Der Preis des günstigsten Präparates in der entsprechenden Wirkstärke ist angegeben.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (nach Wirkstärke <sup>9</sup> )
Albutrepenonacog alfa (Idelvion <sup>®</sup> )	818,13 € (250 I. E.)
	1636,25 € (500 I. E.)
	3272,50 € (1 000 I. E.)
	6545,00 € (2 000 I. E.)

<sup>5</sup> Der nachfolgenden Kostenberechnung wird das wöchentliche Dosierungsschema zugrunde gelegt.

<sup>6</sup> Bei allen Wirkstoffen beträgt die Menge pro Packung 1 Durchstechflasche.

<sup>7</sup> Mittleres Körpergewicht (männlich): Mikrozensus 2013: Erwachsene: 84,3 kg; 12 bis unter 18 Jahre: 61,7 kg; 6 bis unter 12 Jahre: 32,4 kg; unter 6 Jahre: 15 kg.

<sup>8</sup> Der Jahresdurchschnittsverbrauch an Durchstechflaschen wurde auf die wirtschaftlichste Stückelung der benötigten I. E. pro Injektion bezogen.

<sup>9</sup> Die Preise setzen sich aus dem Herstellerabgabepreis zuzüglich der Mehrwertsteuer zusammen.

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z.B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer langfristigen Behandlung innerhalb des Gesamtkonzeptes hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

### **3. Bürokratiekosten**

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**

Am 31. Mai 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Albutrepenonacog alfa beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. September 2016 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Oktober 2016 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 22. November 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Dezember 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	23. August 2016	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA

AG § 35a	4. Oktober 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Oktober 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. Oktober 2016 1. November 2016 15. November 2016	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. November 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Dezember 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. **Beschluss**

Vom 1. Dezember 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Dezember 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. Dezember 2016 (BAnz AT 16.01.2017 B4), wie folgt zu ändern:

**Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Albutrepenonacog alfa wie folgt ergänzt:**

## Albutrepenonacog alfa

Beschluss vom: 1. Dezember 2016  
In Kraft getreten am: 1. Dezember 2016  
BAnz AT 27.01.2017 B6

### Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. Mai 2016):

Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel). Idelvion® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

### Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Albutrepenonacog alfa ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

### Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

### Studienergebnisse nach Endpunkten (Studien CSL654\_2004, 3001, 3002 und 3003<sup>10</sup>):

<b>Mortalität</b>	
Keine Ereignisse aufgetreten.	
<b>Morbidität</b>	
<b>Studie 2004</b>	<b>7-d-Intervall Prophylaxe (Arm 1) n=13</b>
<b>Annualisierte Gesamtblutungsrate<sup>a)</sup> (Blutungsepisoden/Jahr) pro Patient</b>	
MW (SD)	4,4 (4,7)
Median (min; max)	2,3 (0,0; 14,0)
<b>Annualisierte Spontanblutungsrate<sup>a)</sup> (Blutungsepisoden/Jahr) pro Patient</b>	
MW (SD)	1,3 (1,5)
Median (min; max)	1,1 (0,0; 4,5)

<sup>10</sup> Laufende Studie; Ergebnisse zum Datenschnitt 09.01.2015

<b>Annualisierte Rate traumainduzierter Blutungen<sup>a)</sup> (Blutungsepisoden/Jahr) pro Patient</b>					
MW (SD)		3,1 (3,9)			
Median (min; max)		2,3 (0,0; 12,7)			
<b>Annualisierte Gelenkblutungsrate<sup>a)</sup> (Blutungsepisoden/Jahr) pro Patient</b>					
MW (SD)		k.A.			
Median (min; max)		---			
Studie 3001	Prophylaxe (Arm 1)			Bedarfs- behandlung (Arm 2)	Arm 1+ 2
	7-d-Intervall n=38 <sup>b)</sup>	10-d- Intervall n=7	14-d- Intervall n=21	7-d-Intervall n=18 <sup>b)</sup>	7-d-Intervall n=56
<b>Annualisierte Gesamtblutungsrate<sup>a)</sup> (Blutungsepisoden/Jahr) pro Patient</b>					
MW (SD)	1,2 (1,8)	0,8 (1,2)	2,0 (2,7)	2,9 (5,0)	1,8 (3,2)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 6,0)	0,0 (0,0; 3,0)	1,1 (0,0; 9,1)	1,2 (0,0; 21,1)	0,6 (0,0; 21,1)
<b>Annualisierte Spontanblutungsrate<sup>a)</sup> (Blutungsepisoden/Jahr) pro Patient</b>					
MW (SD)	0,5 (1,1)	0,1 (0,3)	1,1 (2,1)	0,7 (1,2)	0,6 (1,1)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 4,5)	0,0 (0,0; 0,9)	0,0 (0,0; 7,3)	0,0 (0,0; 4,2)	0,0 (0,0; 4,5)
<b>Annualisierte Rate traumainduzierter Blutungen<sup>a)</sup> (Blutungsepisoden/Jahr) pro Patient</b>					
MW (SD)	0,7 (1,1)	0,7 (1,2)	0,6 (0,8)	2,1 (4,1)	1,2 (2,5)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 4,1)	0,0 (0,0; 3,0)	0,0 (0,0; 2,1)	0,0 (0,0; 16,9)	0,0 (0,0; 16,9)
<b>Annualisierte Gelenkblutungsrate<sup>a)</sup> (Blutungsepisoden/Jahr) pro Patient</b>					
MW (SD)	0,9 (1,4)	0,3 (0,6)	1,4 (2,7)	2,5 (3,7)	1,4 (2,5)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 4,7)	0,0 (0,0; 1,5)	0,0 (0,0; 9,1)	1,2 (0,0; 15,5)	0,0 (0,0; 15,5)
<sup>a)</sup> ABR = Anzahl behandlungsbedürftiger Blutungsepisoden / (Anzahl der Tage vom Beginn der Behandlungsphase bis zur Beendigung der Studie / 365,25)					
<sup>b)</sup> Die ABR wurde ab einer Behandlungsdauer von $\geq 12$ Wochen berechnet. Patienten mit $< 12$ Behandlungswochen wurden in der Analyse nicht berücksichtigt (7-d-Intervall – Arm 1: n=2; 7-d-Intervall – Arm 2: n=1).					
Abkürzungen: d: Tage; k.A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; n: Anzahl; SD: Standardabweichung					

<b>Studie 3002</b>	<b>Alter &lt; 6 Jahre n=12</b>	<b>Alter 6 – &lt; 12 Jahre n=15</b>	<b>Gesamt n=27</b>
<b>Annualisierte Gesamtblutungsrate<sup>a)</sup> (Blutung/Jahr) pro Patient</b>			
MW (SD)	4,2 (3,6)	3,4 (3,2)	3,8 (3,3)
Median (min; max)	2,6 (0,0; 10,7)	3,4 (0,0; 9,5)	3,1 (0,0; 10,7)
<b>Annualisierte Spontanblutungsrate<sup>a)</sup> (Blutung/Jahr) pro Patient</b>			
MW (SD)	0,1 (0,3)	1,0 (1,1)	0,6 (0,9)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 1,0)	0,8 (0,0; 3,5)	0,0 (0,0; 3,5)
<b>Annualisierte Gelenkblutungsrate<sup>a)</sup> (Blutung/Jahr) pro Patient</b>			
MW (SD)	1,2 (2,0)	1,6 (1,7)	1,4 (1,8)
Median (min; max)	0,5 (0,0; 6,9)	1,1 (0,0; 6,0)	1,0 (0,0; 6,9)
<sup>a)</sup> ABR = Anzahl behandlungsbedürftiger Blutungsepisoden / (Anzahl der Tage vom Beginn der Behandlungsphase bis zur Beendigung der Studie / 365,25) Abkürzungen: d: Tage; k.A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; n: Anzahl; SD: Standardabweichung			
<b>Lebensqualität</b>			
In den Studien 2004, 3001 und 3003 wurden keine Daten erhoben.			
<b>Ergebnisse zum Haemo-QoL (Transformierter Scale Score)<sup>c)</sup></b>			
<b>Studie 3002</b>	<b>Baseline</b>	<b>Studienende</b>	<b>Veränderung zu Baseline</b>
<b>Altersklasse 4 bis 7 Jahre</b>			
n	12	11	10
MW (SD)	20,9 (9,5)	21,6 (11,5)	3,0 (15,3)
Median (min; max)	20,5 (7,7; 45,3)	20,4 (5,6; 44,4)	4,7 (-23,1; 25,0)
<b>Altersklasse 8 bis 12 Jahre</b>			
n	8	7	7
MW (SD)	27,9 (6,4)	20,4 (3,4)	-7,3 (7,1)
Median (min; max)	27,4 (19,7; 41,7)	21,3 (14,0; 24,2)	-5,7 (-18,6; 1,8)
<sup>c)</sup> hoher Wert im TTS (Skala 0–100) bedeutet niedrige Lebensqualität.  Abkürzungen: MW: Mittelwert; n: Anzahl; SD: Standardabweichung; Haemo-QoL: Quality of Life in Children and Adolescents with Haemophilia Questionnaire			

<b>Nebenwirkungen</b>					
	<b>Anzahl der Patienten mit <math>\geq 1</math> Ereignis, n (%)</b>				
	<b>2004<sup>d)</sup></b>	<b>3001<sup>e)</sup></b>		<b>3002<sup>f)</sup></b>	<b>3003<sup>g)</sup></b>
	<b>Gesamt n=17</b>	<b>Pro- phylaxe n=40</b>	<b>Be- darf n=23</b>	<b>Prophylaxe n=27</b>	<b>Gesamt n=80</b>
UE <sup>h)</sup>	14 (82,4)	36 (90,0)	18 (78,3)	26 (96,3)	29 (36,3)
Schwere UE <sup>h)</sup>	0	2 (5,0)	2 (8,7)	2 (7,4)	0
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte <sup>h)</sup>	0	1 (2,5)	1 (4,3)	0	0
SUE <sup>h)</sup>	0	0	2 (8,7)	4 (14,8)	2 (2,5)
<b>UE von besonderem Interesse<sup>n)</sup></b>					
Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen	Keine Ereignisse aufgetreten.				
Infektionen an der Kathetereinstichstelle	Keine Ereignisse aufgetreten.				
FIX-Hemmkörper	Keine Ereignisse aufgetreten.				
Antikörper gg. den Wirkstoff / das Wirtszellprotein <sup>i)</sup>	Keine Ereignisse aufgetreten.				
<sup>d)</sup> Dauer der Behandlungsperiode in Studie 2004 in Tagen; MW (SD; min–max): 271,5 (82,9; 105–335) <sup>e)</sup> Dauer der Behandlungsperiode in Studie 3001 in Tagen; MW (SD; min–max) – Arm 1: 602,9 (168,2; 42–844); Arm 2: 459,8 (205,7; 119–736) <sup>f)</sup> Dauer der Behandlungsperiode in Studie 3002 in Tagen, MW (SD; min–max): 397,4 (77,4; 287–554) <sup>g)</sup> Dauer der Behandlungsperiode in Studie 3003 in Tagen, MW (SD; min–max): 206,5 (73,1; 44–338) <sup>h)</sup> Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis (%) <sup>i)</sup> in Studie 2004 nicht erhoben  Abkürzungen: n: Anzahl; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse					

### **Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

ca. 580 – 660 Patienten

### **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 Idelivion<sup>®</sup> (Wirkstoff: Albutrepenonacog alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. November 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003955/WC500207380.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003955/WC500207380.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Albutrepenonacog alfa soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Hämophilie erfahrene Fachärzte erfolgen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Idelvion® bei zuvor unbehandelten Patienten wurde bisher noch nicht nachgewiesen.

## Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient	
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®)	Erwachsene	510 510,00 € – 723 222,50 €
	12 - < 18 Jahre	382 882,50 € – 553 052,50 €
	6 - < 12 Jahre	212 712,50 € – 297 797,50 €
	< 6 Jahre	127 627,50 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.11.2016).

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

**Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. Dezember 2016 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 1. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Anhang

### 6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



**Bundesanzeiger**

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
und für Verbraucherschutz  
[www.bundesanzeiger.de](http://www.bundesanzeiger.de)

**Bekanntmachung**

Veröffentlicht am Freitag, 27. Januar 2017  
BAnz AT 27.01.2017 B6  
Seite 1 von 4

## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln  
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Albutrepenonacog alfa**

Vom 1. Dezember 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Dezember 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. Dezember 2016 (BAnz AT 16.01.2017 B4), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Albutrepenonacog alfa wie folgt ergänzt:

**Albutrepenonacog alfa**

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. Mai 2016):

Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel). Idelvion® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Albutrepenonacog alfa ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten (Studien CSL654\_2004, 3001, 3002 und 3003<sup>1</sup>):

Mortalität	
Keine Ereignisse aufgetreten.	
Morbidität	
Studie 2004	7-d-Intervall Prophylaxe (Arm 1) n = 13
Annualisierte Gesamtblutungsrate <sup>a</sup> (Blutungsepisoden/Jahr) pro Patient	
MW (SD)	4,4 (4,7)
Median (min; max)	2,3 (0,0; 14,0)

<sup>1</sup> Laufende Studie; Ergebnisse zum Datenschnitt 9. Januar 2015

Annualisierte Spontanblutungsrate<sup>a</sup> (Blutungsepisoden/Jahr) pro Patient

MW (SD)	1,3 (1,5)
Median (min; max)	1,1 (0,0; 4,5)

Annualisierte Rate traumainduzierter Blutungen<sup>a</sup> (Blutungsepisoden/Jahr) pro Patient

MW (SD)	3,1 (3,9)
Median (min; max)	2,3 (0,0; 12,7)

Annualisierte Gelenkblutungsrate<sup>a</sup> (Blutungsepisoden/Jahr) pro Patient

MW (SD)	k. A.
Median (min; max)	-

Studie 3001	Prophylaxe (Arm 1)			Bedarfs- behandlung (Arm 2)	Arm 1 + 2
	7-d-Intervall n = 38 <sup>b</sup>	10-d-Intervall n = 7	14-d-Intervall n = 21		
				7-d-Intervall n = 18 <sup>b</sup>	7-d-Intervall n = 56

Annualisierte Gesamtblutungsrate<sup>a</sup> (Blutungsepisoden/Jahr) pro Patient

MW (SD)	1,2 (1,8)	0,8 (1,2)	2,0 (2,7)	2,9 (5,0)	1,8 (3,2)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 6,0)	0,0 (0,0; 3,0)	1,1 (0,0; 9,1)	1,2 (0,0; 21,1)	0,6 (0,0; 21,1)

Annualisierte Spontanblutungsrate<sup>a</sup> (Blutungsepisoden/Jahr) pro Patient

MW (SD)	0,5 (1,1)	0,1 (0,3)	1,1 (2,1)	0,7 (1,2)	0,6 (1,1)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 4,5)	0,0 (0,0; 0,9)	0,0 (0,0; 7,3)	0,0 (0,0; 4,2)	0,0 (0,0; 4,5)

Annualisierte Rate traumainduzierter Blutungen<sup>a</sup> (Blutungsepisoden/Jahr) pro Patient

MW (SD)	0,7 (1,1)	0,7 (1,2)	0,6 (0,8)	2,1 (4,1)	1,2 (2,5)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 4,1)	0,0 (0,0; 3,0)	0,0 (0,0; 2,1)	0,0 (0,0; 16,9)	0,0 (0,0; 16,9)

Annualisierte Gelenkblutungsrate<sup>a</sup> (Blutungsepisoden/Jahr) pro Patient

MW (SD)	0,9 (1,4)	0,3 (0,6)	1,4 (2,7)	2,5 (3,7)	1,4 (2,5)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 4,7)	0,0 (0,0; 1,5)	0,0 (0,0; 9,1)	1,2 (0,0; 15,5)	0,0 (0,0; 15,5)

a ABR = Anzahl behandlungsbedürftiger Blutungsepisoden/(Anzahl der Tage vom Beginn der Behandlungsphase bis zur Beendigung der Studie/365,25)

b Die ABR wurde ab einer Behandlungsdauer von  $\geq 12$  Wochen berechnet. Patienten mit  $< 12$  Behandlungswochen wurden in der Analyse nicht berücksichtigt (7-d-Intervall – Arm 1: n = 2; 7-d-Intervall – Arm 2: n = 1).

Abkürzungen: d: Tage; k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; n: Anzahl; SD: Standardabweichung

Studie 3002	Alter < 6 Jahre n = 12	Alter 6 – < 12 Jahre n = 15	Gesamt n = 27
-------------	---------------------------	--------------------------------	------------------

Annualisierte Gesamtblutungsrate<sup>a</sup> (Blutung/Jahr) pro Patient

MW (SD)	4,2 (3,6)	3,4 (3,2)	3,8 (3,3)
Median (min; max)	2,6 (0,0; 10,7)	3,4 (0,0; 9,5)	3,1 (0,0; 10,7)

Annualisierte Spontanblutungsrate<sup>a</sup> (Blutung/Jahr) pro Patient

MW (SD)	0,1 (0,3)	1,0 (1,1)	0,6 (0,9)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 1,0)	0,8 (0,0; 3,5)	0,0 (0,0; 3,5)

Annualisierte Gelenkblutungsrate<sup>a</sup> (Blutung/Jahr) pro Patient

MW (SD)	1,2 (2,0)	1,6 (1,7)	1,4 (1,8)
Median (min; max)	0,5 (0,0; 6,9)	1,1 (0,0; 6,0)	1,0 (0,0; 6,9)

a ABR = Anzahl behandlungsbedürftiger Blutungsepisoden/(Anzahl der Tage vom Beginn der Behandlungsphase bis zur Beendigung der Studie/365,25)

Abkürzungen: d: Tage; k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; n: Anzahl; SD: Standardabweichung

**Lebensqualität**

In den Studien 2004, 3001 und 3003 wurden keine Daten erhoben.

Ergebnisse zum Haemo-QoL (Transformierter Scale Score)<sup>c</sup>

Studie 3002	Baseline	Studienende	Veränderung zu Baseline
<b>Altersklasse 4 bis 7 Jahre</b>			
n	12	11	10
MW (SD)	20,9 (9,5)	21,6 (11,5)	3,0 (15,3)
Median (min; max)	20,5 (7,7; 45,3)	20,4 (5,6; 44,4)	4,7 (-23,1; 25,0)
<b>Altersklasse 8 bis 12 Jahre</b>			
n	8	7	7
MW (SD)	27,9 (6,4)	20,4 (3,4)	-7,3 (7,1)
Median (min; max)	27,4 (19,7; 41,7)	21,3 (14,0; 24,2)	-5,7 (-18,6; 1,8)

c hoher Wert im TTS (Skala 0–100) bedeutet niedrige Lebensqualität.

Abkürzungen: MW: Mittelwert; n: Anzahl; SD: Standardabweichung; Haemo-QoL: Quality of Life in Children and Adolescents with Haemophilia Questionnaire

**Nebenwirkungen**

	Anzahl der Patienten mit $\geq 1$ Ereignis, n (%)				
	2004 <sup>d</sup>	3001 <sup>e</sup>		3002 <sup>f</sup>	3003 <sup>g</sup>
	Gesamt n = 17	Prophylaxe n = 40	Bedarf n = 23	Prophylaxe n = 27	Gesamt n = 80
UE <sup>h</sup>	14 (82,4)	36 (90,0)	18 (78,3)	26 (96,3)	29 (36,3)
Schwere UE <sup>h</sup>	0	2 (5,0)	2 (8,7)	2 (7,4)	0
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte <sup>h</sup>	0	1 (2,5)	1 (4,3)	0	0
SUE <sup>h</sup>	0	0	2 (8,7)	4 (14,8)	2 (2,5)
<b>UE von besonderem Interesse<sup>h</sup></b>					
Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen	Keine Ereignisse aufgetreten.				
Infektionen an der Kathetereinstichstelle	Keine Ereignisse aufgetreten.				
FIX-Hemmkörper	Keine Ereignisse aufgetreten.				
Antikörper gg. den Wirkstoff/ das Wirtszellprotein <sup>i</sup>	Keine Ereignisse aufgetreten.				

d Dauer der Behandlungsperiode in Studie 2004 in Tagen; MW (SD; min-max): 271,5 (82,9; 105–335)

e Dauer der Behandlungsperiode in Studie 3001 in Tagen; MW (SD; min-max) – Arm 1: 602,9 (168,2; 42–844); Arm 2: 459,8 (205,7; 119–736)

f Dauer der Behandlungsperiode in Studie 3002 in Tagen, MW (SD; min-max): 397,4 (77,4; 287–554)

g Dauer der Behandlungsperiode in Studie 3003 in Tagen, MW (SD; min-max): 206,5 (73,1; 44–338)

h Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis (%)

i in Studie 2004 nicht erhoben

Abkürzungen: n: Anzahl; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen  
ca. 580 bis 660 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 Idelvion® (Wirkstoff: Albutrepenonacog alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. November 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003955/WC500207380.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003955/WC500207380.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Albutrepenonacog alfa soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Hämophilie erfahrene Fachärzte erfolgen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Idelvion® bei zuvor unbehandelten Patienten wurde bisher noch nicht nachgewiesen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient	
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®)	Erwachsene	510 510,00 € – 723 222,50 €
	12 – < 18 Jahre	382 882,50 € – 553 052,50 €
	6 – < 12 Jahre	212 712,50 € – 297 797,50 €
	< 6 Jahre	127 627,50 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. November 2016).

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. Dezember 2016 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 1. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Albutrepenonacog alfa zur Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. Mai 2016 ein Dossier zum Wirkstoff Albutrepenonacog alfa eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 1. September 2016 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Nutzenbewertung**

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

##### **2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzens des Arzneimittels"*

##### **2.1.2 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"*

##### **2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

##### **2.1.4 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**

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- Albutrepenonacog alfa



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Albutrepenonacog alfa

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Albutrepenonacog alfa
- **Handelsname:** Idelvion®
- **Therapeutisches Gebiet:** Hämophilie B (Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** CSL Behring GmbH
- **Orphan Drug:** ja

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.06.2016
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.09.2016
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.09.2016
- **Beschlussfassung:** Anfang Dezember 2016
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2016-06-01-D-227)

- [Modul 1 \(217,1 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1475/2016-05-27\\_Modul1\\_rIX-FP.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1475/2016-05-27_Modul1_rIX-FP.pdf))
- [Modul 2 \(237,1 kB, PDF\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1476/2016-05-27\\_Modul2\\_rIX-FP.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1476/2016-05-27_Modul2_rIX-FP.pdf))

- **Modul 3 (863,4 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1477/2016-05-27\\_Modul3A\\_rIX-FP.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1477/2016-05-27_Modul3A_rIX-FP.pdf))
- **Modul 4 (4,6 MB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1478/2016-05-27\\_Modul4A\\_rIX-FP.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1478/2016-05-27_Modul4A_rIX-FP.pdf))

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.09.2016 veröffentlicht:

- **Nutzenbewertung G-BA (513,1 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1479/2016-06-01\\_D-227\\_Albutrepenonacog-alfa\\_Nutzenbewertung%20G-BA.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1479/2016-06-01_D-227_Albutrepenonacog-alfa_Nutzenbewertung%20G-BA.pdf))
- **Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG (114,0 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1480/2016-06-01\\_D-227\\_Albutrepenonacog-alfa\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1480/2016-06-01_D-227_Albutrepenonacog-alfa_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG.pdf))

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.09.2016
- Mündliche Anhörung: 10.10.2016  
Bitte melden Sie sich bis zum 03.10.2016 [per E-Mail](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)  
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/)  
(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word (155,5 kB, Word)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14\\_AnIII\\_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc))

### 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 Ärztgesellschaften 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 **22.09.2016** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/) einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>  
(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich

([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de))

(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Albutrepenonacog%20alfa%20-%202016-06-01-

D-227) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Albutrepenonacog alfa - 2016-06-01-D-227*). 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 wird am 10.10.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte

melden Sie sich bis zum 03.10.2016 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten

(Termin: Anfang Dezember 2016). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### **Gemeinsamer Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10.10.2016 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

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

Stand: 28.09.2016

#### **Ablauf**

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
CSL Behring	21.09.2016
Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen e.V. (BDDH)	19.09.2016
Dr. med. Brackmann	20.09.2016
Novo Nordisk	21.09.2016
Swedish Orphan Biovitrum GmbH	21.09.2016
vfa (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.)	22.09.2016
Baxalta (now part of SHIRE)	22.09.2016
Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	22.09.2016

### 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
CSL Behring						
Averwenser, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Schuster, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Sommerer, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Wilke, Hr.	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Novo Nordisk						
Bassus, Hr. Dr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Seitz, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Swedish Orphan Biovitrum GmbH						
Försterling, Fr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Zucca, Hr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.)						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Baxalta (now part of SHIRE)						
Keßel, Hr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein

Müller, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Gesellschaft für Thrombose- und Hämostasenforschung (GTH), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)						
Klamroth, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

### 5.1 Stellungnahme: CSL Behring GmbH

Datum	21.09.2016
Stellungnahme zu	Albutrepenonacog alfa/IDELVION®
Stellungnahme von	<i>CSL Behring GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hämophilie B ist eine angeborene Blutgerinnungsstörung, bei der der Blutgerinnungsfaktor IX (FIX) in unzureichender Menge oder gar nicht vorhanden ist. Durch den Mangel an funktionalem FIX im Blutplasma kommt es zu einer gestörten Blutgerinnung und einer Verlängerung der Blutungsdauer. Selbst bei kleineren Blutgefäßverletzungen kann dies zu schweren Blutungen führen.</p> <p>Hämophilie B wird in die Schweregrade leicht, mittelschwer und schwer eingeteilt, wobei diese Einteilung in Abhängigkeit der Menge des endogenen FIX-Spiegels im Blutplasma erfolgt (leicht: 5-40%, mittelschwer: 1-5%, schwer: &lt;1%) (<a href="#">World Federation of Hemophilia, 2012</a>). Vor allem bei Patienten mit schwerer Hämophilie B (FIX-Restaktivität &lt;1%) treten immer wieder spontane Blutungen und Einblutungen in die Gelenke auf, die auf lange Sicht zu Gelenkschädigungen und Gelenkentzündungen führen (<a href="#">Pergantou et al., 2006</a>). Patienten mit schwerer Hämophilie B sind auf eine regelmäßige und lebenslange Therapie angewiesen, welche durch die intravenöse Substitution von FIX erfolgt. Ziel der Therapie ist es, Blutungen, einschließlich deren Komplikationen und Folgeschäden, zu verhindern bzw. zu behandeln sowie die Lebensqualität der Patienten zu verbessern und ihnen ein normales soziales Leben zu ermöglichen (<a href="#">Srivastava et al., 2013</a>; <a href="#">Bundesärztekammer, 2014</a>).</p> <p>IDELVION® ist als Orphan Drug zur Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie B zugelassen. Bis zur Zulassung von IDELVION® standen Hämophilie B Patienten nur FIX-Substitutionspräparate zur Verfügung, die in sehr kurzen Abständen (alle 3-4 Tage) intravenös appliziert werden mussten. Mit IDELVION® steht den Patienten nun erstmals eine Therapie zur Verfügung,</p>	

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit der die Abstände zwischen den oftmals belastenden und schmerzhaften intravenösen Injektionen deutlich verlängert werden können.</p> <p>Bei der Hämophilie B handelt es sich um ein seltenes Leiden. Als Orphan Drug gilt der Zusatznutzen von IDELVION® mit der Zulassung als belegt. Dennoch hat sich CSL Behring bemüht, den Zusatznutzen auch im Kontext anderer FIX-Präparate darzustellen und hat hierzu einen historischen Vergleich auf Basis der in der Literatur verfügbaren Ergebnisse durchgeführt. Aus dem im Dossier zu IDELVION® vorgelegten historischen Vergleich geht hervor, dass die erreichte Reduktion der erforderlichen Injektionen um mindestens 50% ohne einen erkennbaren Kompromiss im Hinblick auf klinische Wirksamkeit und Sicherheit erzielt wurde.</p> <p>Wie bereits erwähnt, sollte bei Patienten mit schwerer Hämophilie, d. h. einer endogenen FIX-Aktivität von &lt;1%, eine regelmäßige (prophylaktische) Substitutionstherapie erfolgen. Demnach bestimmt der FIX-Spiegel im Blutplasma maßgeblich die Therapieentscheidung des Arztes und ist direkt mit der Blutungsneigung der Patienten assoziiert (<a href="#">World Federation of Hemophilia, 2012</a>). Der direkte Zusammenhang zwischen höherer FIX-Aktivität und niedrigeren Blutungsraten bildet seit Jahrzehnten die Grundlage der erfolgreichen medizinischen Behandlungspraxis in der Hämophilie. So haben Patienten mit Faktorspiegeln unter 1% im Mittel höhere Blutungsraten als Patienten mit endogenen Faktorspiegeln von 1-5% (<a href="#">Den Uijl et al., 2011</a>; <a href="#">Shapiro et al., 2013</a>). Das Ziel der prophylaktischen Therapie mit FIX sollte es demnach sein, den Schweregrad eines Hämophilie B-Patienten von schwer (endogene Faktoraktivität von &lt;1%, d.h. hohe Blutungsneigung) in mittelschwer (endogene Faktoraktivität von 1-5%) oder leicht (endogene Faktoraktivität von 5-40%) umzuwandeln und damit die Blutungsneigung des Patienten zu reduzieren.</p>	

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Prophylaxe mit IDELVION® werden anders als bei herkömmlichen FIX-Präparaten mit einer Dosierung gemäß Fachinformation Talspiegel von 5% FIX-Aktivität nicht unterschritten – selbst bei einem 14-Tages-Applikationsintervall. Dies bedeutet in der klinischen Praxis, dass es mit IDELVION® bei Dosierung gemäß der Fachinformation möglich ist, einen Patienten mit schwerer Hämophilie B in Bezug auf die Faktormenge, die zur Blutstillung zur Verfügung steht, dauerhaft einem Patienten mit leichter Hämophilie gleichzustellen.</p> <p>Bei fachinformationskonformer Dosierung lassen sich mit den bisher verfügbaren FIX Präparaten am Ende des Zeitfensters (3-4 Tage) nur Talspiegel um die 1% FIX-Aktivität erreichen. Die therapeutischen Alternativen können somit einen Patienten mit schwerer Hämophilie B hinsichtlich der Faktorkonzentration, die zur Blutstillung verfügbar ist, bei Dosierung in den Grenzen der Fachinformation auf Dauer bestenfalls einem Patienten mit mittelschwerer Hämophilie gleichstellen und dies auch nur in kürzeren Injektionsintervallen. Es ergibt sich daher aus den Grundannahmen der Hämophilie-Behandlung und den seit Jahrzehnten erfolgreich in der ärztlichen Praxis verwendeten Schweregrad-einteilung, dass IDELVION® den Patienten einen dauerhaft wirksameren Schutz vor Blutungen bietet. Wäre die Grundannahme der Hämophilie-Behandlung – die Korrelation des FIX-Spiegels mit der Blutungsneigung – nicht gegeben, so wäre die erfolgreiche Behandlung der Hämophilie B in den vergangenen Jahrzehnten nicht plausibel erklärbar.</p> <p>Somit ergibt sich anhand der vorgelegten Studienergebnisse (insbesondere der in den Studien gemessenen Blutungsraten) aus Sicht von CSL Behring kein Anhaltspunkt dafür, dass die <u>mit IDELVION erzielbaren</u> erhöhten Faktoraktivitätsspiegel <u>nicht</u> zu einem verbesserten Schutz führen würden. Insbesondere ist in diesem Zusammenhang der verbesserte Schutz bei Notfalloperationen und/oder geplanten Eingrif-</p>	

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
fen, die sehr niedrige spontane Blutungsrate in der Langzeitbehandlung, die wirksamere Behandlung von Zielgelenken sowie die verbesserte Wirksamkeit in der Bedarfsbehandlung durch länger anhaltenden Schutz pro Injektion zu nennen.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 27, Tabelle 10 / Zeilen 6-9 (unter Tabelle 10)	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Pharmakokinetische Parameter und die Behandlung von Blutungen wurden durch den G-BA in der Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant eingestuft; die Ergebnisse wurden demnach nicht bewertet.</p> <p><i>„Abweichend von der Einschätzung des pU werden die pharmakokinetischen Parameter, ... sowie der Anteil der Blutungen, die 1, 2 oder ≥ 2 Infusionen erforderten, nicht als patientenrelevante Endpunkte angesehen und daher nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.“</i></p> <p><u>Position CSL Behring:</u></p> <p><b>Pharmakokinetische Parameter haben in der Therapie der Hämophilie einen wichtigen Stellenwert</b></p> <p>Nach Auffassung von CSL Behring stellen die Ergebnisse zu pharmakokinetischen Parametern aussagekräftige und bewertungsrelevante Evidenz für die Ableitung eines Zusatznutzens von IDELVION® dar. Die Bedeutung der pharmakokinetischen Parameter ist in der Hämophilie von Experten und in der Literatur anerkannt.</p>	<p>Die Ergebnisse zu den Endpunkten Faktorverbrauch („FIX-Verbrauch in der Prophylaxe“, „Anzahl Infusionen pro Monat“, „Dosis pro Infusion“), „Behandlung von Blutungen/ Anteil behandlungsbedürftiger Blutungen, die 1, 2 oder ≥ 2 Infusionen erforderten“ sowie pharmakokinetische Parameter wurden in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da diese Endpunkte als nicht patientenrelevant eingeschätzt werden. Sollten diese Faktoren relevant für Patienten sein, so sollte sich dies sowohl über die Endpunktkategorien Sicherheit und Lebensqualität als auch über die Blutungsrate, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden, widerspiegeln.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p><b>Pharmakokinetische Parameter werden zur Therapiesteuerung eingesetzt</b></p> <p>Die folgenden pharmakokinetischen Parameter werden zur Bewertung der klinischen Wirksamkeit von Blutgerinnungsfaktorkonzentraten empfohlen (<a href="#">European Medicines Agency, 2015</a>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Halbwertszeit</li> <li>• Wiederfindungsrate (Incremental Recovery)</li> <li>• AUC (Fläche unter der Kurve)</li> <li>• Clearance (Elimination aus dem Organismus)</li> </ul> <p>Darüber hinaus wird der Faktorspiegel eines Patienten regelhaft zur Therapiesteuerung in der Praxis erhoben.</p> <p>Aufgrund der Fusion von FIX mit Albumin weist IDELVION® ein im Vergleich zu herkömmlichen FIX-Produkten verbessertes pharmakokinetisches Profil auf (<a href="#">Santagostino et al., 2016</a>).</p> <p><b>Das verbesserte pharmakokinetische Profil wirkt sich positiv auf patientenrelevante Aspekte aus</b></p> <p>IDELVION® hat im Vergleich zu aktuell verwendeten herkömmlichen FIX-Präparaten eine 4,3-fach verlängerte Halbwertszeit (<a href="#">Santagostino et al.,</a></p>	

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p><a href="#">2016</a>), wodurch die Anzahl notwendiger intravenöser Behandlungen um 50% – bei Erwachsenen sogar bis zu 75% – reduziert werden kann.</p> <p>Intravenöse Injektionen werden von den Patienten, vor allem von Kindern, oftmals als schmerzhaft empfunden und sind belastend (<a href="#">Saxena, 2013</a>). Eine Reduktion der benötigten Anzahl an Injektionen geht mit einer Verminderung der Belastung für die Patienten einher. Es ist bekannt, dass die Unannehmlichkeiten der Behandlung oftmals Grund für fehlende Therapietreue der Patienten sind (<a href="#">De Moerloose et al., 2008</a>) und Hämophilie-Patienten bei der Wahl der Behandlung vor allem Wert auf eine möglichst geringe Anzahl an Infusionen legen (<a href="#">Furlan et al., 2015</a>).</p> <p>Die verlängerte Behandlungsfrequenz führt bei Kindern, bei denen davon ausgegangen werden kann, dass jede Injektion mit einem Arztbesuch verbunden ist, zu einer verringerten Besuchsfrequenz bei Ärzten und stellt demnach für diese Patienten und deren Eltern einen relevanten Vorteil dar. Zudem ermöglicht IDELVION® durch das einmal wöchentliche Behandlungsintervall den Arztbesuch an einem festen Wochentag, wodurch die Therapietreue der Patienten positiv beeinflusst werden könnte.</p> <p>Neben der verbesserten Halbwertszeit von IDELVION® wird die FIX-Aktivität im Blutplasma von der Wiederfindungsrate (Incremental Recovery), also der Menge an FIX, welche direkt nach einer Infusion im Blutkreislauf vorhanden ist, beeinflusst. IDELVION® weist eine 30-40%</p>	

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>höhere Wiederfindungsrate (Incremental Recovery) verglichen mit anderen FIX-Produkten auf (<a href="#">Santagostino, 2016</a>), welche gemeinsam mit der verlängerten Halbwertszeit die Bioverfügbarkeit erhöht und verlängert.</p> <p>Dies zeigt sich in der AUC, dem pharmakokinetischen Parameter welcher die Gesamtmenge an FIX im Blutplasma über den Verlauf der Zeit beschreibt. Die mit IDELVION® erreichte AUC ist im Vergleich zu herkömmlichen FIX-Produkten um ein Vielfaches erhöht. IDELVION® ermöglicht den Patienten somit einen höheren Schutz über einen längeren Zeitraum.</p> <p>Nach einer Injektion mit IDELVION® (Dosierung 50 I.E./kg) bleibt ein vergleichsweise höherer Faktorspiegel (&gt;5% FIX-Aktivität) für bis zu 14 Tage oder länger erhalten, während die Faktoraktivität mit herkömmlichen FIX-Produkten deutlich schneller abfällt (<a href="#">Santagostino et al., 2012</a>; <a href="#">Santagostino et al., 2016</a>).</p> <p>Somit werden in der überwiegenden Mehrheit der Patienten in der Prophylaxe mit IDELVION® anders als bei anderen FIX-Präparaten mit einer Dosierung gemäß Fachinformation Talspiegel von 5% FIX-Aktivität nicht unterschritten (selbst bei einem 14-tägigen Applikationsintervall) (siehe <b>Abbildung 1</b>); mit herkömmlichen FIX-Präparaten fällt der Faktorspiegel dagegen an bis zu 104 Tagen im Jahr in den Bereich knapp oberhalb von 1% (vgl. Abbildung 3, Dossier zur Nutzenbewertung von IDEL-</p>	

Stellungnehmer: CSL Behring 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)
	<p>VION<sup>®</sup>, Modul 3A (<a href="#">CSL Behring GmbH, 2016a</a>).</p> <div data-bbox="300 580 1131 1141" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Das Bild kann zurzeit nicht angezeigt werden.</div> <p><b>Abbildung 1:</b> FIX-Aktivität im Plasma von Albutrepenonacog alfa (IDELVION<sup>®</sup>) im Vergleich zu anderen FIX-Produkten (<a href="#">Santagostino et al., 2016</a>)</p> <p>Die erfolgreiche medizinische Behandlung der Hämophilie beruht seit Jahrzehnten auf der praktischen Erfahrung, dass die Substitution des</p>	

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>fehlenden Blutgerinnungsfaktors mit einer Reduktion der Blutungsneigung eines Patienten einhergeht. Patienten mit endogenen Faktorspiegeln unter 1% haben im Mittel höhere Blutungsraten als Patienten mit endogenen Faktorspiegeln von 1-5% (<a href="#">Den Uijl et al., 2011</a>; <a href="#">Shapiro et al., 2013</a>). Die hämostatische Wirksamkeit von endogenen Blutgerinnungsfaktoren steht somit in direktem Zusammenhang mit deren Konzentration im Blutplasma. Daher wird auch der Schweregrad der Hämophilie B anhand des residualen Faktorspiegels im Blutplasma bestimmt, d. h. anhand eines Parameters, der in der Pharmakokinetik eine wichtige Rolle spielt. So erfolgt die allgemein anerkannte Klassifizierung der Hämophilie B in leicht, mittelschwer und schwer abhängig von der Residualaktivität (Restaktivität) (<a href="#">Bundesärztekammer (2014)</a>, Seite 59f.; <a href="#">World Federation of Hemophilia (2012)</a>, Seite 8) und zeigt somit die Relevanz der FIX-Aktivität im Blutplasma auf, welche mit dem Schutz vor Blutungen korreliert.</p> <p><b><u>Fazit zu den Vorteilen des verbesserten pharmakokinetischen Profils von IDELVION®</u></b></p> <p>Durch das verbesserte pharmakokinetische Profil von IDELVION® wird es möglich, auch einen Patienten mit schwerer oder mittelschwerer Hämophilie B (≤5% Residualaktivität) in der Prophylaxe mit einer geringen Anzahl an Injektionen dauerhaft einem Patienten mit leichter Hämophilie (5-</p>	

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>40% Residualaktivität) gleichzustellen. Somit ist festzustellen, dass IDELVION® den Patienten in der Prophylaxe einen länger anhaltenden und zugleich wirksameren Schutz vor Blutungen bietet. Die geringere Blutungsfrequenz von Patienten mit leichter oder moderater Hämophilie findet sowohl in der ärztlichen Praxis der Hämophilie-Behandlung als auch in der Literatur Bestätigung (<a href="#">Den Uijl et al., 2011</a>). In der Prophylaxe ermöglicht IDELVION® den Patienten deutlich längere Dosierungsintervalle und erspart ihnen dadurch mindestens 50% (für Erwachsene bis zu 75%) der Injektionen, die mitunter direkt mit einem beträchtlichen Leidensdruck in Zusammenhang stehen.</p> <p><b>Mit IDELVION kann die Anzahl an Injektionen zur Behandlung von Blutungen reduziert werden</b></p> <p>Im Vergleich zu anderen FIX-Präparaten konnten in den Studien mit Albutrepenonacog alfa mit weniger Infusionen tendenziell mehr Blutungen gestoppt werden. So wurden in den vorliegenden Studien zu IDELVION® insgesamt ca. 99% der aufgetretenen Blutungen und in den Studien zu BeneFIX oder Rixubis zwischen 85% und 96% der aufgetretenen Blutungen erfolgreich mit ≤2 Infusionen behandelt (vgl. Tabelle 4-68 und 4-69, Dossier zur Nutzenbewertung von IDELVION®, Modul 4A (CSL Behring GmbH, 2016b)). Die Anzahl der Injektionen, die benötigt werden, um eine Blutung zu stoppen, sind für den</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Patienten unmittelbar im Therapiealltag relevant.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Pharmakokinetische Parameter und die Behandlung von Blutungen sind in der Indikation Hämophilie therapie- und patientenrelevant; die Ergebnisse sollten demnach in die Nutzenbewertung des G-BA einfließen.</p>	
Seite 29, Zeilen 23-29	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der G-BA betrachtet die annualisierte (Spontan-)Blutungsrate in der Bedarfsbehandlung nicht als geeigneten Wirksamkeitsendpunkt; die Ergebnisse wurden demnach nicht bewertet.</p> <p><i>„Der Endpunkt ABR in der Prophylaxe wird zur Bewertung des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa unter dem Aspekt Vermeidung von Blutungen durch die prophylaktische Behandlung herangezogen. Die ABR in der Bedarfsbehandlungsperiode, in der das FIX-Präparat nur zur Behandlung von Blutungen eingesetzt wird, ist jedoch nicht geeignet, um Wirksamkeitsaussagen hinsichtlich Vermeidung von Blutungen zu treffen. Die ABR in der Bedarfsbehandlung ist vielmehr Ausdruck der Erkrankungsschwere und wird daher für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.“</i></p>	<p>Blutungen sind in Abhängigkeit von Ausmaß und Häufigkeit patientenrelevant. Der Morbiditätsendpunkt „Auftreten von Blutungen: Annualisierte Blutungsrate (ABR)“ wurde auf Grundlage behandlungsbedürftiger Blutungen unter dem Aspekt der Vermeidung von Blutungen erhoben. Für die Nutzenbewertung werden die Blutungsraten nur für die Prophylaxe berücksichtigt. Die Blutungsrate wird im Rahmen einer Bedarfsbehandlung als Ausdruck der Erkrankungsschwere angesehen und ist für die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens der Bedarfsbehandlung ungeeignet. Auch der Vergleich der Blutungsraten zwischen Prophylaxe und Bedarfsbehandlung ist für die Nutzenbewertung nicht relevant. Die erhobenen ABR-Daten</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p><u>Position CSL Behring:</u></p> <p><b>IDELVION® bietet in der Bedarfsbehandlung einen verlängerten Schutz vor Folgeblutungen</b></p> <p>CSL Behring stimmt dem G-BA zu, dass die ABR in der Bedarfsbehandlung primär Ausdruck der Erkrankungsschwere ist. Sofern Blutungsereignisse in der Bedarfsbehandlung in zeitlichem Abstand von wenigen Tagen hintereinander auftreten, ist jedoch bei der Verwendung von IDELVION® ein positiver Einfluss auf die ABR auch in der Bedarfsbehandlung möglich (<a href="#">Santagostino et al., 2016</a>). Dies ist in der langen Wirksamkeit von IDELVION® begründet, welche auf eine im Vergleich zu anderen zugelassenen FIX-Präparaten 4,3-fach verlängerte Halbwertszeit zurückzuführen ist (<a href="#">Santagostino et al., 2016</a>).</p> <p>Während bei der Behandlung mit bisher verfügbaren Blutgerinnungs-Präparaten (sowohl rekombinante als auch plasmatische FIX-Präparate) bereits zwei Tage nach einmaliger Gabe nur noch 5% Faktoraktivität nachzuweisen ist, ist der FIX-Plasmaspiegel nach Gabe von 25 I.E./kg IDELVION® nach 10 Tagen und bei einer Gabe von 50 I.E./kg selbst nach 14 Tagen noch bei &gt;5% Faktoraktivität (<a href="#">Santagostino et al., 2012</a>; <a href="#">Santagostino et al., 2016</a>). Hierdurch besteht nach einer Infusion mit IDELVION® auch in der Bedarfsbehandlung ein über das behandelte Blutungsereignis hinausgehender, zeitweiser Schutz vor Folgeblutungen.</p>	<p>(Gesamt-ABR, AsBR, Annualisierte Gelenkblutungsrate) in der Prophylaxe sind sowohl für Kinder als auch für Jugendliche und Erwachsene gekennzeichnet durch eine hohe Variabilität unter den Patienten: Für Erwachsene liegt der Median (min; max) für den Endpunkt „Gesamt-ABR“ im 7-d-Dosisintervall zwischen 0 (0,0; 6,0) [Studie 3001] und 2,3 (0,0; 14,0) [Studie 2004]. Für Kinder &lt; 12 Jahre wurde im 7-d-Dosisintervall ein Gesamt-ABR Median (min; max) von 3,1 (0,0; 10,7) ermittelt [Studie 3002, n=27]. Ob diese Unterschiede patientenindividuelle Charakteristika (Krankheitsschwere) widerspiegeln oder Behandlungseffekte darstellen, kann nicht beurteilt werden. Belastbare Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens sind aus den Ergebnissen zur Morbidität nicht ableitbar.</p> <p>Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																			
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p><b>Mit IDELVION<sup>®</sup> werden in der Bedarfsbehandlung niedrigere Blutungsraten erreicht</b></p> <p><b>Insgesamt konnte in den klinischen Studien mit IDELVION<sup>®</sup> in der Bedarfsbehandlung im historischen Vergleich zu den verfügbaren Studiendaten zu BeneFIX und Rixubis jeweils eine ca. 30% niedrigere ABR erzielt werden (siehe Tabelle 1 und</b></p> <p>Tabelle 2).</p> <p><b>Tabelle 1:</b> AsBR in der Bedarfsbehandlung (Erwachsene und Jugendliche ≥12 Jahre)</p> <table border="1" data-bbox="297 1002 1249 1348"> <thead> <tr> <th>Produkt</th> <th>Studie</th> <th>N</th> <th>Alter</th> <th>Median</th> <th>Mittel</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Albutrepenonacog</td> <td>CSL654_2004</td> <td>4</td> <td>≥12</td> <td>22,22</td> <td>21,74</td> </tr> <tr> <td>alfa</td> <td>CSL654_3001</td> <td>22</td> <td>≥12</td> <td>11,57</td> <td>13,26</td> </tr> <tr> <td><b>Albutrepenonacog alfa (gepoolt)</b></td> <td></td> <td><b>22</b></td> <td></td> <td></td> <td><b>13,92</b></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Nonacog alfa</td> <td>Kavakli et al.</td> <td>25</td> <td>≥12</td> <td>22,4</td> <td>23,1</td> </tr> <tr> <td>Lambert et al.</td> <td>7</td> <td>≥12</td> <td>k. A.</td> <td>10,84</td> </tr> <tr> <td>Valentino et al.</td> <td>50</td> <td>≥6</td> <td>k. A.</td> <td>21,8</td> </tr> <tr> <td>s.o.</td> <td>43</td> <td>≥6</td> <td>k. A.</td> <td>19,9</td> </tr> <tr> <td><b>Nonacog alfa (gepoolt)</b></td> <td></td> <td><b>82</b></td> <td></td> <td></td> <td><b>20,9</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: Tabelle 4-52, Dossier zur Nutzenbewertung von IDELVION<sup>®</sup>, Modul 4A (<a href="#">CSL</a>)</p>	Produkt	Studie	N	Alter	Median	Mittel	Albutrepenonacog	CSL654_2004	4	≥12	22,22	21,74	alfa	CSL654_3001	22	≥12	11,57	13,26	<b>Albutrepenonacog alfa (gepoolt)</b>		<b>22</b>			<b>13,92</b>	Nonacog alfa	Kavakli et al.	25	≥12	22,4	23,1	Lambert et al.	7	≥12	k. A.	10,84	Valentino et al.	50	≥6	k. A.	21,8	s.o.	43	≥6	k. A.	19,9	<b>Nonacog alfa (gepoolt)</b>		<b>82</b>			<b>20,9</b>	
Produkt	Studie	N	Alter	Median	Mittel																																																
Albutrepenonacog	CSL654_2004	4	≥12	22,22	21,74																																																
alfa	CSL654_3001	22	≥12	11,57	13,26																																																
<b>Albutrepenonacog alfa (gepoolt)</b>		<b>22</b>			<b>13,92</b>																																																
Nonacog alfa	Kavakli et al.	25	≥12	22,4	23,1																																																
	Lambert et al.	7	≥12	k. A.	10,84																																																
	Valentino et al.	50	≥6	k. A.	21,8																																																
	s.o.	43	≥6	k. A.	19,9																																																
<b>Nonacog alfa (gepoolt)</b>		<b>82</b>			<b>20,9</b>																																																

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																									
	<p data-bbox="295 357 1263 424"><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p data-bbox="295 529 564 555"><a href="#">Behring GmbH, 2016b</a>)</p> <p data-bbox="295 692 1263 759"><b>Tabelle 2:</b> ABR in der Bedarfsbehandlung (Erwachsene und Jugendliche <math>\geq 12</math> Jahre)</p> <table border="1" data-bbox="295 759 1240 1142"> <thead> <tr> <th>Produkt</th> <th>Studie</th> <th>N</th> <th>Alter</th> <th>Median</th> <th>Mittel</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Albutrepenonacog alfa</td> <td>CSL654_2004</td> <td>4</td> <td><math>\geq 12</math></td> <td>26,88</td> <td>26,80</td> </tr> <tr> <td>CSL654_3001</td> <td>22</td> <td><math>\geq 12</math></td> <td>18,65</td> <td>20,28</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Albutrepenonacog alfa (gepoolt)</b></td> <td><b>22</b></td> <td></td> <td></td> <td><b>20,79</b></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Nonacog alfa</td> <td>Kavakli et al.</td> <td>25</td> <td><math>\geq 12</math></td> <td>33,6</td> <td>32,9</td> </tr> <tr> <td>Lambert et al.</td> <td>7</td> <td><math>\geq 12</math></td> <td>k. A.</td> <td>21,84</td> </tr> <tr> <td>Valentino et al.</td> <td>50</td> <td><math>\geq 6</math></td> <td>k. A.</td> <td>35,1</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Nonacog alfa (gepoolt)</b></td> <td><b>82</b></td> <td></td> <td></td> <td><b>33,3</b></td> </tr> <tr> <td>Nonacog gamma</td> <td>Windyga et al.</td> <td>14</td> <td><math>\geq 12</math></td> <td>k. A.</td> <td>33,87</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Nonacog gamma (gepoolt)</b></td> <td><b>14</b></td> <td></td> <td></td> <td><b>33,87</b></td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="295 1142 1218 1200">Quelle: Tabelle 4-52, Dossier zur Nutzenbewertung von IDELVION<sup>®</sup>, Modul 4A (<a href="#">CSL Behring GmbH, 2016b</a>)</p> <p data-bbox="295 1251 1263 1318"><b>IDELVION<sup>®</sup> reduziert die Anzahl der Bedarfsbehandlungen während operativer Eingriffe</b></p> <p data-bbox="295 1347 1263 1375">Patienten, die aufgrund eines elektiven operativen Eingriffs (z. B. einer</p>	Produkt	Studie	N	Alter	Median	Mittel	Albutrepenonacog alfa	CSL654_2004	4	$\geq 12$	26,88	26,80	CSL654_3001	22	$\geq 12$	18,65	20,28	<b>Albutrepenonacog alfa (gepoolt)</b>		<b>22</b>			<b>20,79</b>	Nonacog alfa	Kavakli et al.	25	$\geq 12$	33,6	32,9	Lambert et al.	7	$\geq 12$	k. A.	21,84	Valentino et al.	50	$\geq 6$	k. A.	35,1	<b>Nonacog alfa (gepoolt)</b>		<b>82</b>			<b>33,3</b>	Nonacog gamma	Windyga et al.	14	$\geq 12$	k. A.	33,87	<b>Nonacog gamma (gepoolt)</b>		<b>14</b>			<b>33,87</b>	
Produkt	Studie	N	Alter	Median	Mittel																																																						
Albutrepenonacog alfa	CSL654_2004	4	$\geq 12$	26,88	26,80																																																						
	CSL654_3001	22	$\geq 12$	18,65	20,28																																																						
<b>Albutrepenonacog alfa (gepoolt)</b>		<b>22</b>			<b>20,79</b>																																																						
Nonacog alfa	Kavakli et al.	25	$\geq 12$	33,6	32,9																																																						
	Lambert et al.	7	$\geq 12$	k. A.	21,84																																																						
	Valentino et al.	50	$\geq 6$	k. A.	35,1																																																						
<b>Nonacog alfa (gepoolt)</b>		<b>82</b>			<b>33,3</b>																																																						
Nonacog gamma	Windyga et al.	14	$\geq 12$	k. A.	33,87																																																						
<b>Nonacog gamma (gepoolt)</b>		<b>14</b>			<b>33,87</b>																																																						

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Zahnextraktion) eine kurzzeitige Bedarfsbehandlung benötigen, profitieren ebenfalls von der verlängerten Wirkdauer von IDELVION®. Während mit herkömmlichen FIX-Konzentraten bei großen operativen Eingriffen nach Einstellung eines anfänglichen Zielspiegels eine Wiederholung der Infusion alle 8-24 Stunden bis zur adäquaten Wundheilung erforderlich ist (<a href="#">Pfizer, 2015</a>), genügt mit IDELVION® bei großen operativen Eingriffen eine Wiederholung alle 24-72 Stunden bis zur adäquaten Wundheilung und bei kleinen operativen Eingriffen sogar mitunter eine Einmalgabe (<a href="#">CSL Behring, 2016</a>).</p> <p><b>Fazit</b></p> <p>Somit ist die Betrachtung der annualisierten Blutungsraten aufgrund des langanhaltenden Schutzes, den IDELVION® nach jeder Injektion bietet, entgegen der Bewertung des G-BA, auch in der Bedarfsbehandlung dazu geeignet, um Aussagen über die Wirksamkeit treffen zu können.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die annualisierte (Spontan-)Blutungsrate in der Bedarfsbehandlung sollte als geeigneter Wirksamkeitsendpunkt für die vorliegende Nutzenbewertung anerkannt werden.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 44, Zeile 12-17	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Bei den im Herstellerdossier präsentierten ABR-Daten zu anderen FIX-Produkten kann die genaue Berechnung anhand der zur Verfügung stehenden Publikationen nicht im Detail nachvollzogen werden.</p> <p>„Der pU legt zum Vergleich ABR-Daten von anderen FIX-Präparaten vor. Für die meisten der identifizierten Studien ist jedoch bezüglich der Operationalisierung unklar, ob die in den Publikationen berichteten ABR alle aufgetretenen Blutungen oder nur die behandlungsbedürftigen Blutungen umfassen.“</p> <p><u>Position von CSL Behring:</u></p> <p><b>Blutungen, die keine Therapie erfordern, spielen eine untergeordnete Rolle</b></p> <p>Es ist davon auszugehen, dass in allen im Dossier vorgelegten Studien ausschließlich behandlungsbedürftige Blutungen berücksichtigt wurden. Gemäß deutschen und internationalen Leitlinien zählen zu den Blutungen, die keine Behandlung mit Faktorkonzentrat erfordern, minimale Blutungen, wie beispielsweise kleinere Hautblutungen (<a href="#">World Federation of Hemophilia, 2012</a>; <a href="#">Bundesärztekammer, 2014</a>). Aus medizinischer Sicht spielen solche (spontanen oder traumatischen) Blutungen eine untergeordnete Rolle.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer strebte für die eingeschlossenen Studien aufgrund des fehlenden Komparators einen indirekten Vergleich mit anderen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung in Deutschland zugelassenen FIX-Präparaten an. Der vorgelegte nicht-adjustierte, indirekte Vergleich ist aufgrund methodischer Schwächen (u.a. fehlende Strukturgleichheit zwischen Intervention und Kontrollen, Selektionsbias) mit einem sehr hohen Verzerrungspotential verbunden und nicht geeignet, um belastbare Aussagen zum Effekt von Albutrepenonacog alfa abzuleiten. Daher werden die Daten des indirekten Vergleiches nicht für Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Die Operationalisierung und klinische Relevanz der im Rahmen der Studien erhobenen, vom pharmazeutischen Unternehmer als nicht-behandlungsbedürftig eingeordneten Blutungen ist unklar.</p>

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p><b>In der Literatur werden nur behandlungsbedürftige Blutungen berücksichtigt</b></p> <p>Bei der Berechnung der annualisierten (Spontan-)Blutungsrate werden Blutungen, für die keine Injektionen mit einem Faktorpräparat erforderlich sind, typischerweise nicht einbezogen. In einem Großteil der Publikationen wird der Anteil der aufgetretenen Blutungen, die mit nur einer einzigen Injektion oder zwei Injektionen behandelt werden konnten, berichtet (<a href="#">Lambert et al., 2007</a>; <a href="#">Monahan et al., 2010</a>; <a href="#">Lissitchkov et al., 2011</a>; <a href="#">Valentino et al., 2014</a>; <a href="#">Windyga et al., 2014</a>; <a href="#">Urasinski et al., 2015</a>; <a href="#">Kavakli et al., 2016</a>): Dieser Anteil variiert in den Publikationen zwischen 58% und 89% (nur 1 Injektion erforderlich) bzw. 85% und 98% (nur 2 Injektionen erforderlich) (vgl. Tabelle 4-69, Dossier zur Nutzenbewertung von IDELVION®, Modul 4A (<a href="#">CSL Behring GmbH, 2016b</a>)). Zu Blutungen, für die gar keine Injektionen erforderlich waren, finden sich dagegen in keiner der Publikationen Angaben. Hieraus lässt sich mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit rückschließen, dass nicht-behandlungsbedürftige Blutungen bei den jeweiligen Studien in die Berechnungen nicht eingegangen sind.</p> <p><b>IDELVION® weist im Vergleich zu anderen Produkten in der Prophylaxe niedrige Blutungsraten auf</b></p> <p>Bei Patienten ≥12 Jahre betrug die mediane AsBR in der Prophylaxe mit</p>	<p>Die weiteren Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>IDELVION® bei einer 7-tägigen Behandlungsfrequenz 0 bzw. 1,1 (Studie CSL654_3001 bzw. CSL654_2004). Ferner zeigten die Patienten in der Studie CSL654_3001 bei einer 10-tägigen Behandlungsfrequenz und einer 14-tägigen Behandlungsfrequenz jeweils auch eine mediane AsBR von 0. In der pädiatrischen Studie CSL654_3002 (Kinder &lt;12 Jahren) ergab sich mit 7-tägiger Behandlungsfrequenz ebenfalls eine mediane AsBR von 0; und auch mit einer 14-tägigen Behandlungsfrequenz wurde bei Kindern in der laufenden Extensionsstudie (CSL654_3003; Datenschnitt vom Juli 2015) eine mediane AsBR von 0 verzeichnet.</p> <p>Die Ergebnisse des von CSL Behring vorgelegten historischen Vergleichs deuten darauf hin, dass IDELVION® insgesamt sowohl bei Erwachsenen/Jugendlichen als auch bei Kindern tendenziell niedrigere Blutungsraten aufweist als andere FIX-Produkte (Immunine, BeneFIX und Rixubis) (vgl. Tabelle 3 bis Tabelle 6).</p> <p><b>Tabelle 3:</b> AsBR in der Prophylaxe (Erwachsene und Jugendliche ≥12 Jahre)</p> <table border="1" data-bbox="297 1145 1249 1385"> <thead> <tr> <th>Produkt</th> <th>Studie</th> <th>N</th> <th>Frequenz</th> <th>Alter</th> <th>Median</th> <th>Mittel<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">Albutrepe- nonacog alfa</td> <td>CSL654_2004</td> <td>13</td> <td>alle 7 Tage</td> <td>≥12</td> <td>1,13</td> <td>1,26</td> </tr> <tr> <td>CSL654_3001</td> <td>38</td> <td>alle 7 Tage</td> <td>≥12</td> <td>0</td> <td>0,52</td> </tr> <tr> <td>s.o.</td> <td>7</td> <td>alle 10 Tage</td> <td>≥12</td> <td>0</td> <td>0,13</td> </tr> <tr> <td>s.o.</td> <td>21</td> <td>alle 14 Tage</td> <td>≥12</td> <td>0</td> <td>1,07</td> </tr> </tbody> </table>	Produkt	Studie	N	Frequenz	Alter	Median	Mittel <sup>a</sup>	Albutrepe- nonacog alfa	CSL654_2004	13	alle 7 Tage	≥12	1,13	1,26	CSL654_3001	38	alle 7 Tage	≥12	0	0,52	s.o.	7	alle 10 Tage	≥12	0	0,13	s.o.	21	alle 14 Tage	≥12	0	1,07	
Produkt	Studie	N	Frequenz	Alter	Median	Mittel <sup>a</sup>																												
Albutrepe- nonacog alfa	CSL654_2004	13	alle 7 Tage	≥12	1,13	1,26																												
	CSL654_3001	38	alle 7 Tage	≥12	0	0,52																												
	s.o.	7	alle 10 Tage	≥12	0	0,13																												
	s.o.	21	alle 14 Tage	≥12	0	1,07																												

Stellungnehmer: CSL Behring 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)																																																																			
	<table border="1"> <tr> <td colspan="2"><b>Albutrepenonacog alfa (gepoolt)</b></td> <td><b>40</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td><b>0,78</b></td> </tr> <tr> <td>Immunine</td> <td>Solano et al.</td> <td>26</td> <td>2/Woche</td> <td>≥12</td> <td>0</td> <td>2,0</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Immunine</b></td> <td><b>26</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td><b>2,0</b></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Nonacog alfa</td> <td>Lambert et al.</td> <td>17</td> <td>1-3/Woche</td> <td>≥12</td> <td>k. A.</td> <td>0,72</td> </tr> <tr> <td>Valentino et al.</td> <td>44</td> <td>1/Woche</td> <td>≥6</td> <td>k. A.</td> <td>3,5</td> </tr> <tr> <td>s.o.</td> <td>44</td> <td>2/Woche</td> <td>≥6</td> <td>k. A.</td> <td>1,7</td> </tr> <tr> <td>Kavakli et al.</td> <td>25</td> <td>1/Woche</td> <td>≥12</td> <td>1,0</td> <td>2,6</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Nonacog alfa (gepoolt)</b></td> <td><b>86</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td><b>2,2</b></td> </tr> <tr> <td>Nonacog gamma</td> <td>Windyga et al.</td> <td>56</td> <td>2/Woche</td> <td>≥12</td> <td>0</td> <td>1,72</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Nonacog gamma</b></td> <td><b>56</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td><b>1,72</b></td> </tr> </table> <p>a: Mittelwert oder krude Blutungsrate Quelle: Tabelle 4-49, Dossier zur Nutzenbewertung von IDELVION®, Modul 4A (<a href="#">CSL Behring GmbH, 2016b</a>)</p>	<b>Albutrepenonacog alfa (gepoolt)</b>		<b>40</b>				<b>0,78</b>	Immunine	Solano et al.	26	2/Woche	≥12	0	2,0	<b>Immunine</b>		<b>26</b>				<b>2,0</b>	Nonacog alfa	Lambert et al.	17	1-3/Woche	≥12	k. A.	0,72	Valentino et al.	44	1/Woche	≥6	k. A.	3,5	s.o.	44	2/Woche	≥6	k. A.	1,7	Kavakli et al.	25	1/Woche	≥12	1,0	2,6	<b>Nonacog alfa (gepoolt)</b>		<b>86</b>				<b>2,2</b>	Nonacog gamma	Windyga et al.	56	2/Woche	≥12	0	1,72	<b>Nonacog gamma</b>		<b>56</b>				<b>1,72</b>	
<b>Albutrepenonacog alfa (gepoolt)</b>		<b>40</b>				<b>0,78</b>																																																															
Immunine	Solano et al.	26	2/Woche	≥12	0	2,0																																																															
<b>Immunine</b>		<b>26</b>				<b>2,0</b>																																																															
Nonacog alfa	Lambert et al.	17	1-3/Woche	≥12	k. A.	0,72																																																															
	Valentino et al.	44	1/Woche	≥6	k. A.	3,5																																																															
	s.o.	44	2/Woche	≥6	k. A.	1,7																																																															
	Kavakli et al.	25	1/Woche	≥12	1,0	2,6																																																															
<b>Nonacog alfa (gepoolt)</b>		<b>86</b>				<b>2,2</b>																																																															
Nonacog gamma	Windyga et al.	56	2/Woche	≥12	0	1,72																																																															
<b>Nonacog gamma</b>		<b>56</b>				<b>1,72</b>																																																															

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																												
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>																																																																																													
	<p><b>Tabelle 4:</b> ABR in der Prophylaxe (Erwachsene und Jugendliche ≥12 Jahre)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Produkt</th> <th>Studie</th> <th>N</th> <th>Frequenz</th> <th>Alter</th> <th>Median</th> <th>Mittel<sub>a</sub></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">Albutrepenonacog alfa</td> <td>CSL654_2004</td> <td>13</td> <td>alle 7 Tage</td> <td>≥12</td> <td>2,27</td> <td>4,35</td> </tr> <tr> <td>CSL654_3001</td> <td>38</td> <td>alle 7 Tage</td> <td>≥12</td> <td>0</td> <td>1,24</td> </tr> <tr> <td>s.o.</td> <td>7</td> <td>alle 10 Tage</td> <td>≥12</td> <td>0</td> <td>0,82</td> </tr> <tr> <td>s.o.</td> <td>21</td> <td>alle 14 Tage</td> <td>≥12</td> <td>1,08</td> <td>1,96</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Albutrepenonacog alfa (gepoolt)</b></td> <td><b>40</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td><b>1,97</b></td> </tr> <tr> <td>Immunine</td> <td>Solano et al.</td> <td>26</td> <td>2/Woche</td> <td>≥12</td> <td>2,1</td> <td>4,3</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Immunine</b></td> <td><b>26</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td><b>4,3</b></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Nonacog alfa</td> <td>Lambert et al.</td> <td>17</td> <td>1-3/Woche</td> <td>≥12</td> <td>k. A.</td> <td>3,11</td> </tr> <tr> <td>Valentino et al.</td> <td>44</td> <td>1/Woche</td> <td>≥6</td> <td>k. A.</td> <td>4,6</td> </tr> <tr> <td>s.o.</td> <td>44</td> <td>2/Woche</td> <td>≥6</td> <td>k. A.</td> <td>2,6</td> </tr> <tr> <td>Kavakli et al.</td> <td>25</td> <td>1/Woche</td> <td>≥12</td> <td>2,0</td> <td>3,6</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Nonacog alfa (gepoolt)</b></td> <td><b>86</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td><b>3,5</b></td> </tr> <tr> <td>Nonacog gamma</td> <td>Windyga et al.</td> <td>56</td> <td>2/Woche</td> <td>≥12</td> <td>1,99</td> <td>4,26</td> </tr> </tbody> </table>	Produkt	Studie	N	Frequenz	Alter	Median	Mittel <sub>a</sub>	Albutrepenonacog alfa	CSL654_2004	13	alle 7 Tage	≥12	2,27	4,35	CSL654_3001	38	alle 7 Tage	≥12	0	1,24	s.o.	7	alle 10 Tage	≥12	0	0,82	s.o.	21	alle 14 Tage	≥12	1,08	1,96	<b>Albutrepenonacog alfa (gepoolt)</b>		<b>40</b>				<b>1,97</b>	Immunine	Solano et al.	26	2/Woche	≥12	2,1	4,3	<b>Immunine</b>		<b>26</b>				<b>4,3</b>	Nonacog alfa	Lambert et al.	17	1-3/Woche	≥12	k. A.	3,11	Valentino et al.	44	1/Woche	≥6	k. A.	4,6	s.o.	44	2/Woche	≥6	k. A.	2,6	Kavakli et al.	25	1/Woche	≥12	2,0	3,6	<b>Nonacog alfa (gepoolt)</b>		<b>86</b>				<b>3,5</b>	Nonacog gamma	Windyga et al.	56	2/Woche	≥12	1,99	4,26	
Produkt	Studie	N	Frequenz	Alter	Median	Mittel <sub>a</sub>																																																																																								
Albutrepenonacog alfa	CSL654_2004	13	alle 7 Tage	≥12	2,27	4,35																																																																																								
	CSL654_3001	38	alle 7 Tage	≥12	0	1,24																																																																																								
	s.o.	7	alle 10 Tage	≥12	0	0,82																																																																																								
	s.o.	21	alle 14 Tage	≥12	1,08	1,96																																																																																								
<b>Albutrepenonacog alfa (gepoolt)</b>		<b>40</b>				<b>1,97</b>																																																																																								
Immunine	Solano et al.	26	2/Woche	≥12	2,1	4,3																																																																																								
<b>Immunine</b>		<b>26</b>				<b>4,3</b>																																																																																								
Nonacog alfa	Lambert et al.	17	1-3/Woche	≥12	k. A.	3,11																																																																																								
	Valentino et al.	44	1/Woche	≥6	k. A.	4,6																																																																																								
	s.o.	44	2/Woche	≥6	k. A.	2,6																																																																																								
	Kavakli et al.	25	1/Woche	≥12	2,0	3,6																																																																																								
<b>Nonacog alfa (gepoolt)</b>		<b>86</b>				<b>3,5</b>																																																																																								
Nonacog gamma	Windyga et al.	56	2/Woche	≥12	1,99	4,26																																																																																								

Stellungnehmer: CSL Behring 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)																																									
	<p><b>Nonacog gamma</b>                      <b>56</b>    <b>4,26</b></p> <p>a: Mittelwert oder krude Blutungsrate Quelle: Tabelle 4-50, Dossier zur Nutzenbewertung von IDELVION®, Modul 4A (<a href="#">CSL Behring GmbH, 2016b</a>)</p> <p><b>Tabelle 5: AsBR in der Prophylaxe (Kinder &lt;12 Jahre)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Produkt</th> <th>Studie</th> <th>N</th> <th>Frequenz</th> <th>Alter</th> <th>Median</th> <th>Mittel<sub>a</sub></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2"><b>Albutrepeno-nacog alfa</b></td> <td>CSL654_3002</td> <td>27</td> <td>alle 7 Tage</td> <td>&lt;12</td> <td>0</td> <td>0,57</td> </tr> <tr> <td>CSL654_3003</td> <td>6</td> <td>alle 14 Tage</td> <td>&lt;12</td> <td>0</td> <td>0,65</td> </tr> <tr> <td><b>Immunine</b></td> <td>Solano et al.</td> <td>6</td> <td>≥1/Woche</td> <td>&lt;12</td> <td>0</td> <td>2,0</td> </tr> <tr> <td><b>Nonacog alfa</b></td> <td>Monahan et al.</td> <td>22</td> <td>1-2/Woche</td> <td>&lt;6</td> <td>k. A.</td> <td>0,58</td> </tr> <tr> <td><b>Nonacog gamma</b></td> <td>Urasinski et al.</td> <td>23</td> <td>2/ Woche</td> <td>&lt;12</td> <td>0</td> <td>k. A.</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Mittelwert oder krude Blutungsrate Quelle: Tabelle 4-53, Dossier zur Nutzenbewertung von IDELVION®, Modul 4A (<a href="#">CSL Behring GmbH, 2016b</a>)</p> <p><b>Tabelle 6: ABR in der Prophylaxe (Kinder &lt;12 Jahre)</b></p>	Produkt	Studie	N	Frequenz	Alter	Median	Mittel <sub>a</sub>	<b>Albutrepeno-nacog alfa</b>	CSL654_3002	27	alle 7 Tage	<12	0	0,57	CSL654_3003	6	alle 14 Tage	<12	0	0,65	<b>Immunine</b>	Solano et al.	6	≥1/Woche	<12	0	2,0	<b>Nonacog alfa</b>	Monahan et al.	22	1-2/Woche	<6	k. A.	0,58	<b>Nonacog gamma</b>	Urasinski et al.	23	2/ Woche	<12	0	k. A.	
Produkt	Studie	N	Frequenz	Alter	Median	Mittel <sub>a</sub>																																					
<b>Albutrepeno-nacog alfa</b>	CSL654_3002	27	alle 7 Tage	<12	0	0,57																																					
	CSL654_3003	6	alle 14 Tage	<12	0	0,65																																					
<b>Immunine</b>	Solano et al.	6	≥1/Woche	<12	0	2,0																																					
<b>Nonacog alfa</b>	Monahan et al.	22	1-2/Woche	<6	k. A.	0,58																																					
<b>Nonacog gamma</b>	Urasinski et al.	23	2/ Woche	<12	0	k. A.																																					

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																									
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <table border="1" data-bbox="300 528 1256 938"> <thead> <tr> <th>Produkt</th> <th>Studie</th> <th>N</th> <th>Frequenz</th> <th>Alter</th> <th>Median</th> <th>Mittel<sub>a</sub></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2"><b>Albutrepeno-nacog alfa</b></td> <td>CSL654_3002</td> <td>27</td> <td>alle 7 Tage</td> <td>&lt;12</td> <td>3,12</td> <td>3,78</td> </tr> <tr> <td>CSL654_3003</td> <td>6</td> <td>alle 14 Tage</td> <td>&lt;12</td> <td>3,46</td> <td>3,11</td> </tr> <tr> <td><b>Immunine</b></td> <td>Solano et al.</td> <td>6</td> <td>≥1/Woche</td> <td>&lt;12</td> <td>4,5</td> <td>5,7</td> </tr> <tr> <td><b>Nonacog alfa</b></td> <td>Monahan et al.</td> <td>22</td> <td>1-2/Woche</td> <td>&lt;6</td> <td>k. A.</td> <td>3,7</td> </tr> <tr> <td><b>Nonacog gamma</b></td> <td>Urasinski et al.</td> <td>23</td> <td>2/ Woche</td> <td>&lt;12</td> <td>2,0</td> <td>k. A.</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Mittelwert oder krude Blutungsrate Quelle: Tabelle 4-54, Dossier zur Nutzenbewertung von IDELVION®, Modul 4A (<a href="#">CSL Behring GmbH, 2016b</a>)</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die vorgelegten Ergebnisse zur annualisierten (Spontan-)Blutungsrate sind valide und sollten bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.</p>	Produkt	Studie	N	Frequenz	Alter	Median	Mittel <sub>a</sub>	<b>Albutrepeno-nacog alfa</b>	CSL654_3002	27	alle 7 Tage	<12	3,12	3,78	CSL654_3003	6	alle 14 Tage	<12	3,46	3,11	<b>Immunine</b>	Solano et al.	6	≥1/Woche	<12	4,5	5,7	<b>Nonacog alfa</b>	Monahan et al.	22	1-2/Woche	<6	k. A.	3,7	<b>Nonacog gamma</b>	Urasinski et al.	23	2/ Woche	<12	2,0	k. A.	
Produkt	Studie	N	Frequenz	Alter	Median	Mittel <sub>a</sub>																																					
<b>Albutrepeno-nacog alfa</b>	CSL654_3002	27	alle 7 Tage	<12	3,12	3,78																																					
	CSL654_3003	6	alle 14 Tage	<12	3,46	3,11																																					
<b>Immunine</b>	Solano et al.	6	≥1/Woche	<12	4,5	5,7																																					
<b>Nonacog alfa</b>	Monahan et al.	22	1-2/Woche	<6	k. A.	3,7																																					
<b>Nonacog gamma</b>	Urasinski et al.	23	2/ Woche	<12	2,0	k. A.																																					
	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der G-BA merkt an, dass der Wechsel auf ein längeres Dosierungsintervall in der Studie CSL654_3001 in Abhängigkeit vom klinischen Zustand</p>	<p>Die Klarstellungen zu den Dosierungsintervallen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine konkreten Aus-</p>																																									

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 56, Zeile 16-17	<p>erfolgte und weist darauf hin, dass die Blutungsraten, die mit einer 7-, 10- oder 14-tägigen Applikationsfrequenz erzielt wurden, somit nicht untereinander vergleichbar sind.</p> <p><i>„Ein Vergleich der Intervalle untereinander ist nicht sinnvoll, da die Werte nicht nur durch den Behandlungseffekt, sondern auch die individuelle Krankheitsschwere beeinflusst werden.“</i></p> <p><u>Position CSL Behring:</u></p> <p><b>Das Design der Studie CSL654_3001 entspricht der Behandlungsrealität</b></p> <p>In Studienarm 1 der Studie CSL654_3001 wurden während der ersten sechs Monate alle Patienten mit einem 7-tägigen Applikationsintervall prophylaktisch behandelt. Danach konnten Patienten, die gut auf die Behandlung mit IDELVION® eingestellt waren und im Monat davor keine Blutungen gezeigt hatten, das Applikationsintervall mit der Zustimmung des Prüfarztes auf 10 bzw. 14 Tage verlängern (Abbildung 2). Durch die Berücksichtigung des individuellen Zustandes des Patienten und der Therapieentscheidung des Prüfarztes weist die Studie – anders als es bei einer fixen Zuweisung der Behandlungsschemata der Fall wäre – eine größere Nähe zur Behandlungsrealität auf.</p>	<p>wirkungen auf die Nutzenbewertung von Albutrepenonacog alfa nach § 35a SGB V.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p data-bbox="300 539 1218 874">  Das Bild kann zurzeit nicht angezeigt werden.                 </p> <p data-bbox="300 895 1256 959"> <b>Abbildung 2:</b> Schematische Darstellung des Studiendesigns der Studie CSL654_3001                 </p> <p data-bbox="300 1018 1256 1230">                     Gemäß der Fachinformation von IDELVION® können Patienten, die auf ein einmal wöchentliches Therapieschema gut eingestellt sind, in einem verlängerten Intervall von 10 oder 14 Tagen behandelt werden (<a href="#">CSL Behring, 2016</a>). Somit spiegelt das Design der Studie CSL654_3001 die zulassungskonforme Behandlung mit IDELVION® in der klinischen Praxis wider.                 </p> <p data-bbox="300 1257 1055 1289"> <b>Vergleich der verschiedenen Behandlungsfrequenzen</b> </p> <p data-bbox="300 1310 1234 1374">                     Aus den Ergebnissen der Studie CSL654_3001 zeigt sich, dass IDELVION® den Patienten mit einem 10- oder 14-tägigen Applikationsin-                 </p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>tervall einen wirksamen Schutz vor Blutungen bietet. Der G-BA bemerkt zu Recht, dass ein Vergleich der Blutungsraten zwischen Patienten mit verschiedenen Dosierungsintervallen in der Studie CSL654_3001 aufgrund des Studiendesigns nur bedingt aussagekräftig ist. Weitere Daten der Patienten, die die Therapie wechselten, bestätigen jedoch, dass dies im intra-individuellen „Vorher-Nachher-Vergleich“ nicht mit einer signifikanten Veränderung der Blutungsraten einherging ( Tabelle 7). Möglicherweise liegt aufgrund der selektiven Kriterien für den Wechsel der Behandlungsfrequenz (keine Blutungen im Monat vorher) beim vorliegenden Vergleich eine Verzerrung zum Nachteil der verlängerten Dosierungsintervalle vor („regression to the mean“).</p> <p><b>Tabelle 7:</b> Intraindividuelle „Vorher-Nachher-Vergleich“ der Blutungsrate bei den Therapiewechseln in Studie CSL654_3001</p> <table border="1" data-bbox="297 1002 1232 1220"> <thead> <tr> <th></th> <th>Prophylaxe alle 7 Tage (N=26)</th> <th>Prophylaxe alle 10/14 Tage (N=26)</th> <th>Mittlere Differenz (N=26)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ABR: Mittel (SD)</td> <td>0,67 (1,33)</td> <td>1,71 (2,42)</td> <td>-1,03</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>0,00</td> <td>0,98</td> <td>[-2,10;0,03] <sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td>AsBR: Mittel (SD)</td> <td>0,23 (0,91)</td> <td>0,85 (1,92)</td> <td>-0,62</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>0,00</td> <td>0,00</td> <td>[-1,41;0,16] <sup>a</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p>a: 95%-Konfidenzintervall der mittleren Differenz (alle 7 Tage – alle 10/14 Tage) ABR: Annualisierte Blutungsrate; AsBR: Annualisierte Spontanblutungsrate</p> <p>Die Möglichkeit mit IDELVION® auf ein längeres Dosierungsintervall von</p>		Prophylaxe alle 7 Tage (N=26)	Prophylaxe alle 10/14 Tage (N=26)	Mittlere Differenz (N=26)	ABR: Mittel (SD)	0,67 (1,33)	1,71 (2,42)	-1,03	Median	0,00	0,98	[-2,10;0,03] <sup>a</sup>	AsBR: Mittel (SD)	0,23 (0,91)	0,85 (1,92)	-0,62	Median	0,00	0,00	[-1,41;0,16] <sup>a</sup>	
	Prophylaxe alle 7 Tage (N=26)	Prophylaxe alle 10/14 Tage (N=26)	Mittlere Differenz (N=26)																			
ABR: Mittel (SD)	0,67 (1,33)	1,71 (2,42)	-1,03																			
Median	0,00	0,98	[-2,10;0,03] <sup>a</sup>																			
AsBR: Mittel (SD)	0,23 (0,91)	0,85 (1,92)	-0,62																			
Median	0,00	0,00	[-1,41;0,16] <sup>a</sup>																			

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>bis zu zwei Wochen zu wechseln, stellt einen enormen Nutzen für die betreffenden Patienten dar. In Studie CSL654_3001 erfüllte die Mehrheit der Patienten (70,0%) die Kriterien für den Wechsel zu einem verlängerten Dosierungsintervall und konnten auf eine 14-tägige (52,5%) bzw. eine 10-tägige (17,5%) Behandlungsfrequenz umgestellt werden (<u>Santagostino et al., 2016</u>).</p> <p>In der laufenden Extensionsstudie CSL654_3003 wird IDELVION® derzeit sogar mit einem 21-tägigen Behandlungsintervall untersucht.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Nicht zutreffend.</p>	
Seite 55, Abschnitt zur Mor-	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der G-BA betrachtet die im Herstellerdossier vorgelegten Ergebnisse eines Markov-Modells zur Hämophilie-bedingten Mortalität durch intrakranielle Blutungen als nicht geeignet für die Bewertung des Zusatznutzens.</p> <p><i>„Der pU präsentiert im Modul 4 des Dossiers zusätzlich eine Modellierung der Mortalität durch intrakranielle Blutungen in Abhängigkeit der Blutungsneigung bei ≥ 24-Jährigen anhand eines Markov-Modells. Dabei</i></p>	<p>In der Kategorie Mortalität sind keine Ereignisse aufgetreten.</p> <p>Die weiteren Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
talität	<p><i>wurde nicht plausibel dargelegt, warum die Altersklasse der <math>\geq 24</math>-Jährigen für die Modellierung der Mortalität durch intrakranielle Blutungen in Abhängigkeit der Blutungsneigung gewählt wurde. Generell ist von einem deutlich geringeren Risiko älterer Patienten für intrakranielle Blutungen als bei Kindern auszugehen... Neben den Limitationen, die sich aus den historischen Kontrollgruppen ergeben, ist die Aussagekraft der Berechnungen durch die mangelnde Validität der anderen in das Modell eingegangenen Daten (z. B. Häufigkeit einer intrakraniellen Blutung) und fehlende Berücksichtigung von Effektmotifikatoren/Confoundern sehr gering. Insgesamt ist diese Modellierung nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet.“</i></p> <p><u>Position von CSL Behring:</u></p> <p><b>Darstellung eines ICH Mortalitätsmodells anhand eines Markov-Modells</b></p> <p>Das im Dossier vorgelegte Markov-Modell ist aus Sicht von CSL Behring dazu geeignet, die langfristigen Auswirkungen von intrakraniellen Blutungen (ICH) auf die Mortalität von Hämophilie-Patienten adäquat abzubilden. Hämophilie-Patienten sind aufgrund ihrer erhöhten Blutungsneigung einem besonders hohen Risiko für ICH ausgesetzt und weisen in der Folge auch ein erhöhtes Mortalitätsrisiko auf. Das Markov-Modell beschreibt</p>	

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>in Bezug auf die Mortalität den Effekt der durch eine (therapiebedingte) Reduktion der Blutungsneigung zu erwarten ist. Die Ergebnisse sind für die Nutzenbewertung relevant und sollten im Sinne der „bestverfügbaren“ Evidenz berücksichtigt werden.</p> <p><b>Daten für <math>\geq 24</math>-Jährige sind die „bestverfügbare“ Evidenz aus der Allgemeinbevölkerung</b></p> <p>In der Literatur sind die Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen den Zuständen des Markov-Modells nur für die erwachsene Allgemeinbevölkerung verfügbar. Aus diesem Grund wurde die Modellierung nur für die Altersklasse <math>\geq 24</math> Jahre vorgenommen. Der G-BA selbst weist in seiner Nutzenbewertung daraufhin, dass bei Kindern von einem höheren Risiko intrakranieller Blutungen auszugehen ist als bei Erwachsenen. Dies legt nahe, dass die ICH-bedingte Mortalität gerade bei Kindern noch höher ist als bei Erwachsenen. Wenn man dies berücksichtigt, ist davon auszugehen, dass der zu erwartende Mortalitätsvorteil durch die Therapie mit I-DELVION® tatsächlich noch größer ist als durch das Markov-Modell beschrieben.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die vorgelegten Ergebnisse des Markov-Modells zur Mortalität sollten bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.</p>	

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	
<p>Seite 38, Fuß-note unter Tabelle 16</p>	<p><u>Anmerkung:</u> Zur Zahl der Patienten in Studie CSL654_3001, die zuvor an Studie CSL654_2004 teilgenommen haben, finden sich im Herstellerdossier widersprüchliche Angaben.</p> <p><i>„1) Ein Teil der eingeschlossenen Patienten hat zuvor an Studie 2004 teilgenommen. Genaue Anzahl an Patienten ist unklar. Im Dossier werden zwischen 9–15 Patienten genannt.“</i></p> <p><u>Position CSL Behring:</u> Insgesamt haben 15 der Patienten in Studie CSL654_3001 zuvor an Studie CSL654_2004 teilgenommen. Bedauerlicherweise wurden an einer Stelle im Dossier anstelle von 15 Patienten irrtümlicherweise 9 Patienten angegeben. CSL Behring bittet diesen Fehler zu entschuldigen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Nicht zutreffend.</p>	<p>Die Klarstellungen zu den eingeschlossenen Patienten werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine konkreten Auswirkungen auf die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

## Literaturverzeichnis

- [1] Bundesärztekammer. 2014. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Verfügbar: [http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/QLL\\_Haemotherapie\\_2014.pdf](http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf).
- [2] CSL Behring. 2016. Fachinformation Idelvion. Stand März 2016. [Aufgerufen am 16.09.2016].
- [3] CSL Behring GmbH. 2016a. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 3 A. Stand: 27.05.2016. Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor IX-Mangel). Verfügbar: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1478/2016-05-27\\_Modul4A\\_rIX-FP.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1478/2016-05-27_Modul4A_rIX-FP.pdf).
- [4] CSL Behring GmbH. 2016b. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4 A. Stand: 27.05.2016. Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor IX-Mangel). Verfügbar: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1478/2016-05-27\\_Modul4A\\_rIX-FP.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1478/2016-05-27_Modul4A_rIX-FP.pdf).
- [5] De Moerloose, P., Urbancik, W., Van Den Berg, H. M., et al. 2008. A survey of adherence to haemophilia therapy in six European countries: results and recommendations. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 14, 931-8.
- [6] Den Uijl, I. E., Mauser Bunschoten, E. P., Roosendaal, G., et al. 2011. Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950s still stand? *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 17, 849-53.
- [7] European Medicines Agency. 2015. Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products. *EMA/CHMP/BPWP/144552/2009 rev 1* [Online]. Verfügbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/06/WC500187413.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500187413.pdf).
- [8] Furlan, R., Krishnan, S. & Vietri, J. 2015. Patient and parent preferences for characteristics of prophylactic treatment in hemophilia. *Patient preference and adherence*, 9, 1687-94.
- [9] Kavakli, K., Smith, L., Kuliczowski, K., et al. 2016. Once-weekly prophylactic treatment vs. on-demand treatment with nonacog alfa in patients with moderately severe to severe haemophilia B. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*.
- [10] Lambert, T., Recht, M., Valentino, L. A., et al. 2007. Reformulated BeneFix: efficacy and safety in previously treated patients with moderately severe to severe haemophilia B. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 13, 233-43.
- [11] Lissitchkov, T., Matysiak, M., Zavliska, K., et al. 2011. A clinical study assessing the pharmacokinetics, efficacy and safety of AlphaNine((R)) , a high-purity factor IX concentrate, in patients with severe haemophilia B. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 17, 590-6.
- [12] Monahan, P. E., Liesner, R., Sullivan, S. T., et al. 2010. Safety and efficacy of investigator-prescribed BeneFIX prophylaxis in children less than 6 years of age with severe haemophilia B. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 16, 460-8.
- [13] Pergantou, H., Matsinos, G., Papadopoulos, A., et al. 2006. Comparative study of validity of clinical, X-ray and magnetic resonance imaging scores in evaluation and management of haemophilic arthropathy in children.

*Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 12, 241-7.

- [14] Pfizer. 2015. Fachinformation BeneFIX. Stand Juni 2016. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 16.09.2016].
- [15] Santagostino, E., Negrier, C., Klamroth, R., et al. 2012. Safety and pharmacokinetics of a novel recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in hemophilia B patients. *Blood*, 120, 2405-11.
- [16] Santagostino, E. 2016. Transforming the treatment for hemophilia B patients: update on the clinical development of recombinant fusion protein linking recombinant coagulation factor IX with recombinant albumin (rIX-FP). *Thrombosis research*, 141 Suppl 3, S5-8.
- [17] Santagostino, E., Martinowitz, U., Lissitchkov, T., et al. 2016. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood*, 127, 1761-9.
- [18] Saxena, K. 2013. Barriers and perceived limitations to early treatment of hemophilia. *Journal of blood medicine*, 4, 49-56.
- [19] Shapiro, A., Potts, J., Li, S., et al. 2013. Association Of Bleeding Tendency With Time Under Target FIX Activity Levels In Severe Hemophilia B Patients Treated With Recombinant Factor IX Fc Fusion Protein. *Blood*, 122, 2349.
- [20] Srivastava, A., Brewer, A. K., Mauser-Bunschoten, E. P., et al. 2013. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 19, e1-47.
- [21] Urasinski, T., Stasyshyn, O., Andreeva, T., et al. 2015. Recombinant factor IX (BAX326) in previously treated paediatric patients with haemophilia B: a prospective clinical trial. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 21, 196-203.
- [22] Valentino, L. A., Rusen, L., Elezovic, I., et al. 2014. Multicentre, randomized, open-label study of on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in haemophilia B subjects. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 20, 398-406.
- [23] Windyga, J., Lissitchkov, T., Stasyshyn, O., et al. 2014. Pharmacokinetics, efficacy and safety of BAX326, a novel recombinant factor IX: A prospective, controlled, multicentre phase I/III study in previously treated patients with severe (FIX level <1%) or moderately severe (FIX level <2%) haemophilia B. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 20, 15-24.
- [24] World Federation of Hemophilia. 2012. Guidelines for the management of hemophilia. Verfügbar: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1472.pdf>.

## 5.2 Stellungnahme: BDDH-Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen e.V.

Datum	02.09.2016
Stellungnahme zu	Dossierbewertung für Orphan Drugs: Abutrepenonacog alfa vom 01.09.2016
Stellungnahme von	BDDH-Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen e.V.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Koscielny, Dr. med. Ute Scholz, Dr. med. Günther Kappert, Dr. med. Wolfgang Mondorf,

Priv.-Doz. Dr. med. Rainer Zotz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der BDDH möchte die Stellungnahme vom 01.09.2016 in wenigen Punkten ergänzen. Es sollten, auch im Hinblick auf zukünftige Nutzenbewertungen von Faktorenkonzentraten einige wichtige klinisch-hämostaseologische und ökonomische Aspekte ergänzt und berücksichtigt werden.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Koscielny, Dr. med. Ute Scholz, Dr. med. Günther Kappert, Dr. med. Wolfgang Mondorf, Priv.-Doz. Dr. med. Rainer Zotz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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><b>3.3.1</b>  <b>Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit</b>            Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppen sind keine Aussagen zu Morbiditätsveränderungen unter Albutrepenonacog alfa anhand der Studiendaten zur annualisierten Blutungsrate möglich. Todesfälle sind nicht aufgetreten. Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials können aus dem naiven Vergleich keine belastbaren Aussagen zum Zusatznutzen abgeleitet werden.</p> <p><i>Anmerkung:</i>            Bei der Hämophilie B Therapie wird der fehlende Gerinnungsfaktor ersetzt. Das Erreichen adäquater Plasmaspiegel (F IX) ist ein wichtiger Parameter für die Wirkung und auch für Wirksamkeit. So sind in den Fachinformationen für F IX-Konzentrate Zielspiegel (F IX) definiert, die für eine adäquate Blutstillung erreicht werden sollen. Daher sind pharmakokinetische Parameter für die Bewertung patientenrelevante Endpunkte. Pharmakokinetische Parameter sind für die Hämophilietherapie von großer Bedeutung. Im Fall von akuten Blutungsbehandlungen basiert die Dosierung auf der Wiederfindungsrate (Recovery), die im Rahmen der pharmakokinetischen Untersuchungen erhoben wird.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Koscielny, Dr. med. Ute Scholz, Dr. med. Günther Kappert, Dr. med. Wolfgang Mondorf, Priv.-Doz. Dr. med. Rainer Zotz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>Das Dosierungsintervall der Prophylaxe wird anhand des pharmakokinetischen Parameters Halbwertszeit festgelegt. Pharmakokinetik ist die Grundlage für patientenindividuelle Dosis- und Dosierungsanpassungen, somit Grundlage für eine Optimierung der Therapie. Damit möglicherweise auch eine Optimierung der wirtschaftlichen Ressourcen.</p> <p>Zudem ergeben sich unterschiedliche Dosierungen bei Kindern und Erwachsenen. Dies ist bei einer Bewertung evident ! Dabei ist bei dem Einsatz im Kindesalter die Gabe von geringerer Volumina bei gleichbleibender Wirksamkeit besonders bei rekombinanten Produkten möglich. Da die Substanz Albutrepenonacog alfa das Potential zu einem Zusatznutzen hat, sollte dieser Aspekt an dieser Stelle gewürdigt werden. (Literatur 1 - 5)</p> <p><b>Vorgeschlagene Ergänzung:</b></p> <p>Zukünftige kontrollierte Studien (Kinder, Erwachsene) könnten einen Zusatznutzen quantifizieren.</p> <p><b>3.4.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität</b></p> <p>Die Veränderung der Lebensqualität wurde bei Kindern <math>\geq 4</math> Jahren anhand des Haemo-QoL gemessen. Der Haemo-QoL wird als ein valides Instrument zur Bewertung der krankheitsspezifischen</p>	

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Koscielny, Dr. med. Ute Scholz, Dr. med. Günther Kappert, Dr. med. Wolfgang Mondorf, Priv.-Doz. Dr. med. Rainer Zotz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>Lebensqualität eingeschätzt. In der Altersklasse der 8–12-Jährigen scheint sich die Lebensqualität unter Albutrepenonacog alfa tendenziell zu verbessern, während das in der jüngeren Altersklasse nicht der Fall ist, wobei die sehr geringe Stichprobe berücksichtigt werden muss. Da keine Informationen zur klinischen Relevanz einer Veränderung vorliegen und Tests auf Signifikanz der Veränderung fehlen, können für die Bewertung des Zusatznutzens keine abschließenden Aussagen getroffen werden.</p> <p><b>Vorgeschlagene Ergänzung:</b> Zukünftige kontrollierte Studien (Kinder, Erwachsene) könnten einen Zusatznutzen bezüglich der Lebensqualität quantifizieren.</p>	
	<p><b>3.5.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit</b> Zusammenfassend sind Veränderungen im Auftreten unerwünschter Ereignisse durch Albutrepenonacog alfa aufgrund fehlender paralleler Kontrollgruppen nicht abschätzbar.</p> <p><i>Anmerkung:</i> Es sollten die zukünftigen Pharmakovigilanzdaten, insbesondere zur Inhibitorentwicklung, nicht unberücksichtigt bleiben. Da dies</p>	<p>Aus den Ergebnissen zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen der vorgelegten Studien lassen sich Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa nicht ableiten. Für eine Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist eine im Vergleich zu anderen etablierten Faktor-IX-Präparaten verlängerte Halbwertszeit von Albutrepenonacog alfa und ein dadurch verlängertes Dosierungsintervall nicht geeignet, da diese</p>

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Koscielny, Dr. med. Ute Scholz, Dr. med. Günther Kappert, Dr. med. Wolfgang Mondorf, Priv.-Doz. Dr. med. Rainer Zotz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>zum derzeitigen Zeitpunkt noch nicht abschließend beurteilt werden kann, sollte dies in der aktuellen Nutzenbewertung als noch nicht endgültig zu beurteilender Punkt mitaufgenommen werden. (Literatur 1 - 5)</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Nutzenbewertung bezüglich der Hemmkörperbildung als das bedeutsame unerwünschte Ereignis ist derzeit noch nicht endgültig.</p> <p><b>FAZIT:</b></p> <p>Mit den derzeit vorgelegten Daten des pU ist ein Zusatznutzen für Albutrepenonacog alfa nicht quantifizierbar. Es bleibt derzeit sogar offen, ob die Halbwertszeitverlängerung von Albutrepenonacog alfa per se als Zusatznutzen einzustufen ist.</p> <p>Die enormen Spannweiten (Minimum – Maximum – Vergleich) der Jahrestherapiekosten pro Patient (siehe Seite 10, IQWiG-Berichte – Nr. 421, Albutrepenonacog alfa – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V) von ca. 50 % bis 70 % - bereits innerhalb der verschiedenen Alterstherapiegruppen - sind auf Grund dieser Datenlage für den Hämophiliebehandler und die GKV <b>nicht</b> akzeptabel.</p> <p>Dieser Punkt ist aus unserer Sicht bei der Preisgestaltung zu be-</p>	<p>Endpunkte per se nicht als patientenrelevant angesehen werden. Sollten diese Faktoren relevant für Patienten sein, so sollte sich dies sowohl über die Endpunktkategorien Sicherheit und Lebensqualität als auch über die Blutungsrate, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden, widerspiegeln.</p> <p>Eine intravenöse Injektion alle 2 bis 3 Tage kann vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung möglicherweise eine Einschränkung in der Lebensqualität bei bestimmten Patientengruppen, insbesondere bei Kindern, darstellen. In den vorgelegten Studien konnte jedoch durch die Reduktion der erforderlichen Injektionsfrequenz kein Nachweis einer klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität erbracht werden.</p> <p>Aufgrund der methodischen Limitationen der Studie sowie der insgesamt eingeschränkten Evidenzgrundlage stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Albutrepenonacog alfa auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung als nicht quantifizierbar ein. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des</p>

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Koscielny, Dr. med. Ute Scholz, Dr. med. Günther Kappert, Dr. med. Wolfgang Mondorf, Priv.-Doz. Dr. med. Rainer Zotz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
	rücksichtigen.	Zusatznutzens in eine der Kategorien ‚gering‘, ‚beträchtlich‘ oder ‚erheblich‘ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

## Literaturverzeichnis

1. <http://www.ukhcdo.org/UKHCDOguidelines.htm>
2. <http://www.fhs.mcmaster.ca/chr/>
3. <http://www.blood.gov.au/haemophilia-guidelines>
4. <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1472.pdf>
5. The Board of the German Medical Association on the Recommendation of the Scientific Advisory Board (Bundesärztekammer), "Chapter 8. Procoagulators. Cross-sectional guidelines for therapy with blood components and plasmaderivatives," *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, vol. 36, no. 6, pp. 409–418, 2009.  
oder  
[http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/Querschnittsleitlinie\\_Gesamtdokument-deutsch\\_07032011.pdf](http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/Querschnittsleitlinie_Gesamtdokument-deutsch_07032011.pdf)

### 5.3 Stellungnahme: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann

Datum	20.9.2017
Stellungnahme zu	Albutrepenonacog alfa
Stellungnahme von	Dr. med. Hans-Hermann Brackmann, Akademischer Direktor i.R., Hamophiliezentrum Universität Bonn, Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionswesen

## **Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
29; 18+19	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Anmerkung: Grundsätzlich unterscheidet sich eine hämophiliebedingte Blutung von einer Blutung eines gerinnungsgesunden Menschen darin, dass bei Hämophilen mit schwerer (FVIII oder IX &lt; 1%) und mittelschwerer Verlaufsform (FVIII oder IX ≤2%) Blutungen spontan oder durch ein minimales Trauma auftreten, dagegen bei einem Gerinnungsgesunden ausschließlich nach adäquatem Trauma.</p> <p>Diese hämophiliebedingten Blutungen treten spontan oder minimaltraumatisch in den Gelenken, in der Muskulatur und ausschließlich minimaltraumatisch im Bereich der Weichteile auf. Gelenk- und Muskelblutungen sind nicht nur wegen der Häufigkeit ihres Auftretens sondern insbesondere wegen der raschen Entwicklung zu Gelenkveränderungen von besonderer Bedeutung. Dagegen selten sind die Blutungen im Bereich der Organe und Körperhöhlen, die häufiger lebensbedrohlich sein können.</p> <p>Das Ausmaß einer spontanen Gelenk- und oder Muskelblutung bestimmt das Ausmaß folgender Symptome: Schwellung, Schmerzen, Bewegungseinschränkung, Überwärmung und rötliche Verfärbung des umgebenden Gewebes.</p> <p>Hieraus ergibt sich, dass Spontanblutungen immer so schnell wie möglich nach Erkennung durch adäquate Substitution des fehlen-</p>	<p>Die klarstellenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V haben diese jedoch keine Auswirkungen.</p> <p>Die Operationalisierung und klinische Relevanz der im Rahmen der Studien erhobenen, vom pharmazeutischen Unternehmer als nicht-behandlungsbedürftig eingeordneten Blutungen ist unklar.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann

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>den Gerinnungsfaktors behandelt werden müssen.</p> <p>Das Ausmaß eines Minimaltraumas hängt von seiner Lokalisation und dem Ausmaß der Symptomatik ab. Ist dieses Trauma im Bereich eines Gelenkes aufgetreten und zeigt keinerlei Symptomatik kann, bei einer zurückliegenden z.B. prophylaktischen Substitutionsbehandlung von einigen Stunden, zunächst nur beobachtet werden. Dagegen sollte im Falle auch nur geringster Symptomatik (Schwellung, Schmerzen oder Bewegungseinschränkung) umgehend behandelt werden. Bei Bedarfsbehandlung sollte dagegen auch ohne vorhandene Symptomatik sofort behandelt werden. Diesbezüglich. haben die Kollegen aus USA schon in den 70iger Jahren den Slogan verwendet: „In doubt inject“.</p> <p>Trat ein Minimaltrauma im Bereich eines Gelenkes auf, das eine synovitische Schwellung zeigt (Schwellung der Gelenkinnenhaut mit einem deutlichen Zuwachs an kleinsten Gefäßen/ verstärkte Angiogenese und damit deutlich erhöhter Blutungsneigung) oder handelt es sich um ein ‚Target joint‘ (also ein bereits arthropathisch verändertes Gelenk, das sehr blutungsanfällig ist) sollte umgehend eine Substitutionsbehandlung eingeleitet werden.</p> <p>Ist ein Minimaltrauma im Rahmen einer prophylaktischen Behandlung im Bereich der Weichteile (nicht Gelenk) aufgetreten mit nur leichter bläulicher Verfärbung, keiner oder nur geringer Schwellung und einem Umfang von etwa einer Euro-Münze kann zunächst zugewartet und sorgfältig beobachtet werden. Bei Verschlechterung</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann

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>muß behandelt werden.</p> <p>Diese beschriebenen Blutungssymptome und ihre Behandlungsbedürftigkeit werden den Patienten, bzw. im Falle eines Kindes den Eltern im Hämophilie-Zentrum (CCC- comprehensive care center) im Rahmen der frühzeitig eingeleiteten ärztlich kontrollierten Selbstbehandlung ausführlich erläutert und erklärt, sodass die Patienten sehr schnell in der Lage sind Blutungen frühzeitig zu realisieren und einzuordnen. Darüber hinaus steht den Patienten des CCC eine 24 stündige ärztliche Telefon-bereitschaft zur Verfügung, um im Zweifelsfalle die richtige Entscheidung zu treffen.</p> <p>Unter Berücksichtigung dieser Ausführungen ist in einem Hämophiliezentrum das Erfassen nicht-behandlungsbedürftiger Blutungen uninteressant, da sie weder Auswirkungen auf die Gesundheit noch auf die Kosten haben. Dies gilt insbesondere bei der meistens durchgeführten Prophylaxe, um an Hand der behandlungsbedürftigen Blutungen die Dosierung und Häufigkeit der Injektionen so einzustellen, dass keine behandlungsbedürftigen Blutungen auftreten. Hierbei sind die nicht-behandlungs-bedürftigen Blutungen kein Maßstab, da sie als Minimaltrauma keine Relevanz haben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: nicht-behandlungsbedürftige Blutungen unberücksichtigt lassen</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann

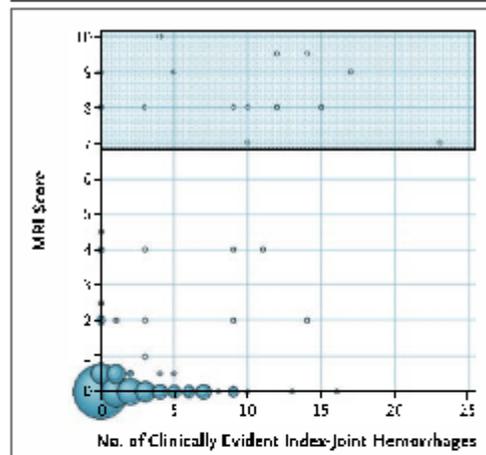
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
44; 12-15	<p>Anmerkung:</p> <p>Ich kenne weltweit kein Hämophiliezentrum, das nicht-behandlungsbedürftige Blutungen erfasst und kenne auch keine Studien, die im Rahmen prophylaktischer Behandlungen neben behandlungsbedürftigen auch nicht-behandlungsbedürftige Blutungen berücksichtigen.</p> <p>Ich habe persönlich 25 internationale Studien geleitet, auch hierbei blieben nicht-behandlungsbedürftige Blutungen unberücksichtigt.</p> <p>Bei nicht-behandlungsbedürftigen Blutungen gibt es zusätzlich das Problem der Erfassung dieser Blutungen. Solche Blutungen sind in der Regel kleinere oberflächliche Hämatome, die keine Beschwerden verursachen und häufig auch unerkannt bleiben können. Daher ist es schwierig eine verlässliche Bezugsgröße festzulegen.</p> <p>Im Rahmen dieser Diskussion stellt sich die Frage, wie soll man sogenannte ‚silent bleedings‘, beurteilen und dokumentieren. Diese sind erstmals in der Studie von Manco-Johnson MJ et al, 2007 beobachtet und beschrieben worden. „More than half of the joint abnormalities that were detected by MRI were not apparent in radio-</p>	<p>Die klarstellenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V haben diese jedoch keine Auswirkungen.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann

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>graphic studies, whereas only one joint abnormality that was detected by radiography was not detected by MRI, indicating that MRI is more sensitive than radiography. We believe that MRI is the preferable imaging technique for young boys with hemophilia. Surprisingly, the number of clinically evident hemarthroses correlated weakly with the outcome as determined by MRI. In addition, joint abnormalities were not apparent on physical examination in the very young children in our study. Thus, the absence of overt hemarthroses and abnormalities of joints on physical examination can lead to the erroneous assumption that episodic therapy in young children with hemophilia is effective. <b>We propose that chronic microhemorrhage into the joints or subchondral bone in young boys with hemophilia causes deterioration of joints without clinical evidence of hemarthroses and that prophylaxis prevents this subclinical process.</b></p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann

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)
-----------------	--	---



**Figure 2.** MRI Score for Index Joint According to the Number of Hemorrhages in That Joint for Both Treatment Groups.

The MRI score is the average of the two concordant readings; a score of 0 indicates a normal joint and a score of 7 to 10 indicates damage to joint bone or cartilage. The size of each circle corresponds to the number of cases. The largest number of index joints had no hemorrhage and an MRI score of 0. The shaded area of the graph shows the 14 joints with bone or cartilage damage on MRI. The larger bubbles represent more than one joint. Some joints with no hemorrhages had high MRI scores, whereas some joints with more than 10 hemorrhages did not show bone or cartilage damage on MRI.

Das Bild kann zurzeit nicht angezeigt werden.

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann

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>Unter Berücksichtigung dieser Beobachtungen, dass ganz offensichtlich ‚silent bleedings‘ in Gelenke, die bei Patienten keine Symptome hervorrufen, aber als Blutung im Laufe der Zeit zu Veränderungen im Gelenk führen, stellt sich die Frage, wie diese symptomlosen Blutungen im Rahmen einer Studie zu verifizieren sind. Dies kann meiner Meinung nach nur, wie in der obigen Studie erwähnt, durch MRI-Untersuchungen geschehen und zwar vor Beginn und zum Ende der Studie. Allerdings könnten an einer solchen Studie nur junge Patienten aufgenommen werden, die im Gegensatz zur Studie von Manco-Johnson, in der Patienten mit „a history of two or fewer hemorrhages into each index joint, normal baseline joint imaging“ zugelassen wurden, bislang keine einzige Gelenkblutung in einem der Indexgelenke davongetragen haben. Diesbezüglich wäre der Aufwand einer derartigen Studie, auch unter Berücksichtigung der Belastung der Kinder durch die MRI-Untersuchungen, exorbitant hoch.</p> <p>Die Daten der Manco-Johnson-Studie sprechen dafür, dass es solche subklinischen Blutungen vor allem bei der Bedarfsbehandlung gibt und diese Blutungen bei einer Prophylaxe eine mit der Prophylaxeintensität zunehmend geringere Bedeutung haben.</p>	

## **Literaturverzeichnis**

Manco-Johnson MJ et al, 2007, N Engl J Med 357;6 : „Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia“,

#### 5.4 Stellungnahme: Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	21.September.2016
Stellungnahme zu	Albutrepenonacog-alfa
Stellungnahme von	<i>Novo Nordisk Pharma GmbH</i>

## **Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

<p>Seite 27, Tabelle 10</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Anmerkung:</p> <p><i>Berücksichtigung der Pharmakokinetik bei der Nutzenbewertung.</i></p> <p>Novo Nordisk ist der Auffassung, dass die Pharmakokinetik als patientenrelevant einzustufen ist und damit in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden muss.</p> <p>Die Wirksamkeit der prophylaktischen Therapie mit Gerinnungsfaktoren hängt maßgeblich vom Talspiegel der Gerinnungsfaktoraktivität ab. Werden innerhalb der Therapie niedrige Aktivitätsspiegel erreicht steigt die Gefahr einer Blutung ([1] Collins 2009, [2] Collins 2010).</p> <p>Könnten die Talspiegel in jedem Patienten auf 15 – 20% Faktoraktivität angehoben werden, ist zu erwarten, dass Patienten mit Hämophilie A oder B ein fast blutungsfreies Leben führen können (Oldenburg, 2015). Um dauerhaft Faktorenspiegel über 15% FIX-Aktivität zu erreichen müsste der Patient auf Grund der kurzen Halbwertszeit von FIX (ca. 18 - 34 Std.) täglich große Mengen FIX-Konzentrat spritzen. Eine tägliche intravenöse Injektion ist zum einen sehr belastend für den Patienten und zum anderen sehr kostenintensiv.</p> <p>Daher erhalten Patienten mit Hämophilie B derzeit 2 -3 Mal pro Woche eine FIX-Substitutionstherapie mit dem Ziel einen Talspiegel</p>	<p>Siehe Anmerkung zur Stellungnahme von CSL Behring GmbH, S. 38</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite 27, Tabelle 10	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>&gt; 1% Faktoraktivität zu erreichen. Bei dieser Therapie ereignen sich einige Blutungen pro Jahr, wodurch die meisten Patienten mit Hämophilie A oder B trotz prophylaktischer Therapie spätestens im Alter von 30 – 40 Jahren geschädigte Gelenke aufweisen ([3] Oldenburg, 2015).</p> <p>Mit Halbwertszeit-verlängerten-FIX-Produkten ist eine verbesserte Therapie möglich. Die verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften dieser Produkte (langsamere Clearance, verlängerte Halbwertszeit) ermöglichen dauerhaft Talspiegel von ca. 5-15% bei gleichzeitig reduzierter intravenöser Infusionsrate. Durch dauerhaft höhere Talspiegel wird die Anzahl der Blutungen pro Jahr reduziert (Annual Bleeding Rate, ABR), wodurch die Morbidität positiv beeinflusst wird. Die Reduktion der Blutungsrate z. B. in die Gelenke beeinflusst unmittelbar das Ausmaß der Gelenksschädigung. Dies hat zur Folge, dass Patienten bei höheren Talspiegeln weniger häufig Blutungen in ihre Gelenke erleben, starke Schmerzen vermieden werden und die Entstehung eines Zielgelenkes bzw. das Vorschreiten einer hämophilen Arthropatie verhindert wird. Hierdurch und durch die reduzierten intravenösen Injektionen, wird die Lebensqualität der Patienten deutlich verbessert.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Daher ist Novo Nordisk der Meinung, dass der Endpunkt „Pharmakokinetik“ ursächlich für die patientenrelevanten Endpunkte wie Annualisierte Blutungsrate und Lebensqualität ist und in der Nut-</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite 27, Tabelle 10	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)
	zenbewertung berücksichtigt werden muss.	

## Literaturverzeichnis

1. Collins, P. W et al; Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A; Journal of Thrombosis and Haemostasis; 7, 413-420, 2009.
2. Collins, P. W. et al; Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens; Journal of Thrombosis and Haemostasis; 8, 269-275, 2010.
3. Oldenburg, Johannes; Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens; Blood, 125, 2038-2044, 2015.

## 5.5 Stellungnahme: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Datum	12.09.2016
Stellungnahme zu	Albutrepenonacog alfa
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>Die Europäische Kommission hat Albutrepenonacog alfa am 04. Februar 2004 einen Orphan-Drug-Status zuerkannt, da das Arzneimittel die wesentlichen Voraussetzungen dafür erfüllt [1]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere der Erkrankung: Hämophilie B ist eine behindernde Erkrankung, die lebenslang besteht und lebensbedrohlich wird, wenn Blutungen in Hirn, Rückenmark, Kehle Darm auftreten.</li> <li>• Seltenheit der Erkrankung: Die Prävalenz wird zum Zeitpunkt der Antragstellung in der EU auf ca. 0,1 pro 10.000 geschätzt.</li> <li>• Vorhandensein von Therapiealternativen: Zum Zeitpunkt der Antragstellung gab es weitere Arzneimittel mit Faktor IX als Wirkstoff. CSL Behring hat jedoch ausreichende Informationen vorgelegt, die zeigen, dass die Verlinkung mit humanem Albumin einen zusätzlichen Nutzen („significant benefit“) für die Patienten hat, weil mit längeren Injektionsintervallen zu rechnen ist.</li> </ul> <p>Wesentlich für die Zulassung als Orphan Drug durch die EMA war, dass CSL Behring überzeugend darstellen konnte, dass eine wirksame Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa mit selteneren Injektionen möglich ist. Dies führt zu einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten, darüber hinaus wird die Notwendigkeit für die Implantation von zentralen Venenkathetern reduziert. Damit hat Albutrepenonacog alfa einen „significant benefit“ in einem patientenrelevanten</p>	<p>Aus den Ergebnissen zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen der vorgelegten Studien lassen sich Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa nicht ableiten. Für eine Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist eine im Vergleich zu anderen etablierten Faktor-IX-Präparaten verlängerte Halbwertszeit von Albutrepenonacog alfa und ein dadurch verlängertes Dosierungsintervall nicht geeignet, da diese Endpunkte per se nicht als patientenrelevant angesehen werden. Sollten diese Faktoren relevant für Patienten sein, so sollte sich dies sowohl über die Endpunktkategorien Sicherheit und Lebensqualität als auch über die Blutungsrate, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden, widerspiegeln.</p> <p>Aufgrund der methodischen Limitationen der Studie sowie der insgesamt eingeschränkten Evidenzgrundlage stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Albutrepenonacog alfa auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung als nicht quantifizierbar ein. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien ‚gering‘, ‚beträchtlich‘ oder ‚erheblich‘ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Versorgungsbereich [1]. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurden dies Vorteile bestätigt, der Orphan-Drug-Status wurde aufrecht erhalten [2].</p> <p>Der Aspekt der verlängerten Halbwertszeit und der daraus resultierenden Senkung der Injektionsfrequenz wird in der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens durch den G-BA jedoch nicht betrachtet, obwohl hier der wesentliche Vorteil für die Patienten liegt.</p> <p><b>Forderung:</b></p> <p>Eine bessere Versorgung der Hämophilie-B-Patienten mit Präparaten, die bei selteneren Injektionen eine effektive Prophylaxe ermöglichen, ist einer der wichtigsten bisher ungedeckten therapeutischen Bedarfe im Anwendungsgebiet (Hämophilie B). Die Nutzenbewertung des G-BA eines neuen Faktor-IX-Präparates sollte dementsprechend einen möglichen Zusatznutzen in diesem Bereich in die Bewertung einschließen.</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)
IQWiG-Bewertungsbericht, S. 1	<p><b>Zitat:</b> „Albutrepenonacog alfa ist ein Medikament zur Behandlung der Hämophilie B und damit ein sogenanntes Orphan Drug, als ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen ist.“</p> <p><b>Anmerkung:</b> Der Ausführung wird nur in Teilen zugestimmt. Für die Zulassung als Orphan Drug bzw. die Zuerkennung eines Orphan-Drug-Status werden folgende Kriterien zugrunde gelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere der Erkrankung</li> <li>• Existenz alternativer Methoden für Diagnose, Prävention oder Behandlung</li> <li>• Seltenheit der Erkrankung und/oder unzureichende Möglichkeiten, Investitionen wieder reinzuholen.</li> </ul> <p>Die Zulassung als „Orphan Drug“ liegt damit nicht allein an der Seltenheit und Schwere der Erkrankung. In diesem konkreten Fall wird der Orphan-Drug-Status durch die EMA mit der Verlängerung der Halbwertszeit gegenüber nicht halbwertszeitverlängerten Präparaten (= existierende alternative Methoden) begründet, was einen sogenannten „significant benefit“ darstellt.</p>	<p>Eine intravenöse Injektion alle 2 bis 3 Tage kann vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung möglicherweise eine Einschränkung in der Lebensqualität bei bestimmten Patientengruppen, insbesondere bei Kindern, darstellen. In den vorgelegten Studien konnte jedoch durch die Reduktion der erforderlichen Injektionsfrequenz kein Nachweis einer klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität erbracht werden.</p>

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)
	<p>Zum Zeitpunkt der Zulassung von Albutrepenonacog alfa sind mehrere Faktor-FIX-Präparate als grundsätzliche Therapiealternativen bereits zugelassen gewesen. Erst 2015 ist ein weiteres rekombinantes Faktor-IX-Präparat zugelassen worden (RIXUBIS®), das die therapielevanten Vorteile von Albutrepenonacog alfa nicht aufweist und somit von der EMA auch keinen Orphan Drug-Status zuerkannt bekommen hat [3]. Dennoch handelt es sich auch bei RIXUBIS® um ein Arzneimittel zur Behandlung der Hämophilie B.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Albutrepenonacog alfa ist ein Medikament zur Behandlung der Hämophilie B. Hämophilie B ist eine seltene, schwere Erkrankung, die unbehandelt zu schwerer Behinderung und Tod führt. Durch die Verlängerung der Halbwertszeit und die damit verbundenen selteneren Injektionen kann die Versorgung der Patienten maßgeblich verbessert werden. Dies wurde von der Zulassungsbehörde als „significant benefit“ eingestuft und führte zur Zulassung als Orphan Drug.</p>	
IQWiG-Bewertungsbericht, S. 5	<p><b>Zitat:</b></p> <p>„Das Vorgehen zur Ermittlung der Obergrenze ist nicht in Gänze nachvollziehbar und führt zu einer erheblichen Unsicherheit.“</p> <p>„Mit der HMG043 (Hämophilie: Männer ohne Dauer- oder Bedarfsmedikation, Frauen mit Bedarfsmedikation) werden daher</p>	<p>Die klarstellenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten im Beschluss (580-660 Patienten) handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen</p>

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)
	<p>auch Patienten mit der betreffenden ICD-Diagnose erfasst, denen Blutgerinnungsfaktoren an weniger als den hier genannten Behandlungstagen verordnet werden und die somit für die Bestimmung der Zielpopulation von Albutrepenonacog alfa relevant sind. Bei den aktuellen Festlegungskriterien des Morbi-RSAs ist eine sichere Abgrenzung der Patienten mit und ohne Bedarfsmedikation und damit die Ermittlung der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht möglich. Es ist davon auszugehen, dass die Einbeziehung der gesamten HMG043 zu einer Überschätzung führt.“</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Die Anmerkung des IQWiG ist ein berechtigter Kritikpunkt, die eigentliche Zielpopulation für die Behandlung mit Gerinnungsfaktorpräparaten sind Patienten, die „substitutionspflichtig“ sind. In Modul 3.1 vermerkt der Hersteller, dass im Rahmen eines Beratungsgesprächs mit dem G-BA am 23. Juli 2015 festgelegt wurde, „dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um FIX substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten handelt“ [4].</p> <p>„Substitutionspflichtige“ Patienten sind die Patienten, bei denen entweder eine dauerhafte Prophylaxe indiziert ist oder bei denen so häufig Spontanblutungen auftreten, dass eine regelmäßige Behandlung der Blutungen erforderlich ist. Darüber hinaus sind chirurgische Eingriffe besondere Therapiesituationen, die ebenfalls</p>	<p>Krankenversicherung (GKV). Die vom pharmazeutischen Unternehmen hergeleiteten Patientenzahlen sind mit Unsicherheiten behaftet. Dabei stellt die Untergrenze tendenziell eine Unterschätzung und die Obergrenze eine Überschätzung dar. Deshalb legt der G-BA dem Beschluss die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmens zu Eftrenonacog alfa angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die Spanne ist in der Größenordnung plausibel.</p>

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)
	<p>einer Substitutionstherapie mit Gerinnungsfaktorpräparaten bedürfen.</p> <p>Die Situation, d. h. die Abgrenzung einer Patientenpopulation, die der Gerinnungsfaktorsubstitution bedarf, unterscheidet sich nicht von der Situation in der Hämophilie A. Um Konsistenz zwischen den Verfahren zu erreichen, sollte auch im Beschluss zu einem Hämophilie-B-Produkt wie Albutrepenonacog alfa die Population der substituierungspflichtigen Patienten als Zielpopulation definiert werden. Die von CSL Behring festgelegte Obergrenze von 1233 Patienten, die alle Patienten mit Hämophilie B umfasst, ist damit deutlich zu hoch.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Größe der Zielpopulation bewegt sich in einem Bereich zwischen 580 – 660 Patienten.</p>	
IQWiG-Bewertungsbericht, S. 6	<p><b>Zitat:</b></p> <p>„Der G-BA hat in seinem Beschluss zu Efmoroctocog alfa zur Behandlung der Hämophilie A die Kosten von Faktor-VIII-Präparaten auf Basis des Direktbezugs (Herstellerabgabepreis zuzüglich Mehrwertsteuer) ermittelt [...]. Als Begründung hierfür nennt er ein aktuelles Urteil des Bundessozialgerichtes, wonach das Wirtschaftlichkeitsgebot auch in Bezug auf die Wahl des kostengünstigeren Bezugswegs zu beachten ist [...]. Auch für Albutrepenonacog alfa würden bei Zugrundelegung des</p>	<p>Der Vertrieb von Faktor IX-Präparaten erfolgt überwiegend direkt an den behandelnden Arzt/die behandelnde Ärztin bzw. an das Hämophiliezentrum. Diese Praxis basiert auf einer Ausnahmeregelung im AMG (§ 47 (1) 2a). Gleichzeitig können Faktor IX-Präparate von den Preisspannen und Preisen der Apotheken gemäß § 1 Absatz 3 Nr. 3 und 6 Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) ausgenommen werden. Damit fällt für diese Präparate auch kein Herstellerrabatt nach § 130a SGB V an. Dies wurde in einem aktuellen Urteil</p>

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)
	<p>Herstellerabgabepreises zuzüglich Mehrwertsteuer entsprechend niedrigere Kosten anfallen.“</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Die Einbeziehung des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V in vorangegangenen Beschlüssen unter Anwendung der Arzneimittelpreisverordnung erfolgte rein fiktiv und abweichend von den geltenden Regelungen für Gerinnungsfaktorpräparate. Die durch den G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung von Efmorotocog alfa vorgenommene Anpassung ist zu begrüßen.</p>	<p>des Bundessozialgerichtes bestätigt (B 6 KA 18/14 R). Da nach dem aktuellen Urteil gleichfalls die Wahl des kostengünstigeren von mehreren rechtlich zulässigen Bezugswegen für Arzneimittel unter die dem Wirtschaftlichkeitsgebot abzuleitende Verpflichtung der Leistungserbringer fällt, wurden die Kosten der Faktor IX-Präparate auf Basis des Direktvertriebes (Hersteller-abgabepreise zuzüglich der Mehrwertsteuer) ermittelt und nicht wie in vorangegangenen Beschlüssen auf Basis der Apothekenverkaufspreise. Der Preis des günstigsten Präparates in der entsprechenden Wirkstärke ist angegeben.</p>
G-BA-Bewertungsbericht, S.27	<p><b>Angabe im Bewertungsbericht:</b></p> <p>Der G-BA berücksichtigt in der Bewertung des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa folgende patientenrelevante Endpunkte (Seite 27 des Bewertungsberichts):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität <ul style="list-style-type: none"> <li>- Annualisierte Blutungsrate</li> </ul> </li> <li>• Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> <li>- Haemo-QoL</li> </ul> </li> <li>• Sicherheit</li> </ul>	

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)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alle UE</li> <li>- UE, die zum Behandlungsabbruch führten</li> <li>- SUE</li> <li>- Thromboembolien und/oder katheterassoziierte Thrombosen</li> <li>- Infektionen an der Kathetereinstichstelle</li> <li>- Ausbildung von Hemmkörpern und Antikörpern</li> </ul> <p>Die folgende Beschreibung und Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte (S. 28 – 34 des Bewertungsberichts) ist auf die vom G-BA eingeschlossenen Endpunkte beschränkt.</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Die Nichtberücksichtigung von patienten- und versorgungsrelevanten Endpunkten wird im Bewertungsbericht nicht begründet oder erläutert.</p> <p>Endpunkte, die vom pU nicht im Dossier dargestellt worden sind (z. B. die qualitative Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung akuter Blutungen), wurden weder mit Hinblick auf die Patientenrelevanz bewertet noch im Bewertungsbericht berücksichtigt.</p> <p>1. Morbidität</p>	

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)
	<p>Auffallend ist, dass im Bereich der Morbidität vom G-BA nur ein einziger Endpunkt, nämlich die annualisierte Blutungsrate, zur Nutzenbewertung herangezogen wird.</p> <p>Dies widerspricht dem grundsätzlichen Vorgehen in der frühen Nutzenbewertung: In der Regel ist eine Bewertung nur dann möglich, wenn <u>alle</u> patientenrelevanten Endpunkte in die Bewertung einbezogen werden<sup>11</sup>. Dies ist in der durch den G-BA vorgenommenen Bewertung nicht der Fall.</p> <p>Albutrepenonacog alfa ist nicht ausschließlich zur dauerhaften Prophylaxe von Blutungen zugelassen, sondern auch zur Behandlung akut auftretender Blutungen und zur Prophylaxe im Rahmen des perioperativen Managements [6]. Für eine umfassende Bewertung der Wirksamkeit von Albutrepenonacog alfa im Bereich Morbidität hätten diese Bereiche berücksichtigt werden müssen.</p> <p>Beispiele für wesentliche patientenrelevante Endpunkte im Bereich Morbidität unter Berücksichtigung der verschiedenen Therapiebereiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prophylaxe: Annualisierte Blutungsraten</li> </ul>	

<sup>11</sup> Zum Beispiel erfolgte die Bewertung des vorgelegten indirekten Vergleiches zur Bewertung von Brivaracetam erst nachdem der Hersteller Analysen zu allen patientenrelevanten Endpunkten nachgereicht hatte [5].

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)
	<p>Die annualisierten Blutungsraten wurden in die Nutzenbewertung durch den G-BA eingeschlossen. Zusätzlich sollte unter dem Gesichtspunkt „Prophylaxe“ das Therapieschema, mit dem eine effektive Prophylaxe erreicht werden kann, berücksichtigt und pharmakokinetische Eigenschaften ergänzend dargestellt werden.<sup>12</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung akuter Blutungen: Ansprechen auf die Behandlung (beinhaltet u. a. die Schmerzstillung und die Wiederherstellung der Funktion (z. B. der Gelenke)).</li> </ul> <p>Das Ansprechen auf die Behandlung von Blutungs-episoden wurde durch den G-BA trotz direkter Patientenrelevanz nicht eingeschlossen, eine Erklärung fehlt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chirurgische Prophylaxe: Bewertung der Wirksamkeit</li> </ul>	

<sup>12</sup> Das Therapieschema kann durch die Patienten besser umgesetzt werden, wenn sie weniger häufig injizieren müssen und das Therapieschema aufgrund höherer Talspiegel insgesamt flexibler ist. Die Möglichkeit, die Therapieschemata anzupassen, basieren auf den pharmakokinetischen Eigenschaften eines Faktor-IX-Moleküls, die als ergänzende Information für eine umfassende Bewertung zu betrachten sind. Höhere Talspiegel und eine bessere Umsetzung der Therapieschemata durch die Patienten, führen dauerhaft zu einem besseren Schutz der Patienten und damit auch niedrigeren Blutungsraten, weniger Gelenkschäden. Pharmakokinetik und Dosierungsintervalle sind dementsprechend im Bereich Morbidität aufzuführen und zu bewerten.

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)
	<p>im perioperativen Management durch den Chirurgen.</p> <p>Die Wirksamkeit im perioperativen Management wurde durch den G-BA trotz direkter Patientenrelevanz nicht eingeschlossen, eine Erklärung fehlt.</p> <p>2. Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Im Bereich der schweren Hämophilie B sind die Patienten nicht ausreichend mit effektiver Prophylaxe versorgt. Wesentliche Gründe für diese Beobachtung sind die Notwendigkeit häufiger Injektionen und unflexible Therapieschemata, die sich schwer in den Alltag integrieren lassen, also Gründe, die die Lebensqualität der Patienten direkt betreffen.</li> </ul> <p>Der Nachweis einer effektiven Prophylaxe bei längeren Injektionsintervallen ist für sich ein patientenrelevanter Endpunkt, der im Bereich gesundheitsbezogene Lebensqualität Berücksichtigung finden sollte. Dies wird auch von der Zulassungsbehörde so gesehen und ist der wesentliche Grund für die Zulassung als Orphan Drug [1, 2].</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Für die Bewertung der Morbidität sind alle Bereiche der Therapie, in denen Albutrepenonacog alfa zulassungskonform angewendet</p>	<p>Siehe Anmerkung zur Stellungnahme von CSL Behring GmbH S.</p>

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)
	<p>werden kann (Prophylaxe, Bedarfsbehandlung, perioperatives Management), relevant und sollten durch die Bewertung entsprechender Endpunkte in die Nutzenbewertung aufgenommen werden.</p> <p>Längere Injektionsintervalle, mit denen eine effektive Prophylaxe erreicht werden können, sind ein direkt patientenrelevanter und versorgungsrelevanter Endpunkt, der sowohl im Bereich Morbidität (bessere Blutungsprävention) als auch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (weniger Injektionen, einfachere Integration der Therapie in den Alltag) Berücksichtigung finden sollte.</p> <p>Daten zu den pharmakokinetischen Eigenschaften sollten als ergänzende Information zur Nutzenbewertung dargestellt werden.</p>	<p>38 und S. 45-46</p> <p>Für eine Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist eine im Vergleich zu anderen etablierten Faktor-IX-Präparaten verlängerte Halbwertszeit von Albutrepenonacog alfa und ein dadurch verlängertes Dosierungsintervall nicht geeignet, da diese Endpunkte per se nicht als patientenrelevant angesehen werden. Sollten diese Faktoren relevant für Patienten sein, so sollte sich dies sowohl über die Endpunktkategorien Sicherheit und Lebensqualität als auch über die Blutungsrate, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden, widerspiegeln.</p>
G-BA-Bewertungsbericht, S. 55 in Verbindung mit S. 44	<p><b>Zitat:</b></p> <p>„Der pU hat insgesamt 9 Studien zu plasmatischen oder rekombinanten FIX-Präparaten identifiziert. Die Recherche nach historischen Kontrollen ist transparent beschrieben und wird als systematisch und sensitiv eingeschätzt. Nach Bewertung der Patienten- und Studiencharakteristika wurde nur eine Studie für den Wirksamkeitsvergleich anhand des in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunktes ABR als geeignet eingeschätzt. Für die anderen Studien liegen nicht genügend Informationen vor, um zu beurteilen, ob die Studienpopulationen und die</p>	<p>In keiner der Studien erfolgte ein direkter Vergleich gegenüber einem dem derzeitigen Behandlungsstandard entsprechenden Arzneimittel zur Behandlung der Hämophilie B, wie beispielsweise einem rekombinanten oder einem aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX Präparat.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer strebte für die eingeschlossenen Studien aufgrund des fehlenden Komparators einen indirekten Vergleich mit anderen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung in Deutschland zugelassenen FIX-Präparaten an.</p>

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)
	<p>Operationalisierungen des Endpunktes jährliche Blutungsraten als vergleichbar anzusehen sind.“</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Bei Albutrepenonacog alfa handelt es sich um ein Orphan Drug, Daten zum Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht vorzulegen. Dementsprechend wird auch in Modul 3.1 des Herstellerdossiers keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt [4]. Der Hersteller legt dar, dass er den Zusatznutzen auf Basis der Zulassungsstudien begründen wird, die keinen Komparator enthalten.</p> <p>Es besteht somit keine Notwendigkeit der Durchführung eines indirekten Vergleiches, in Modul 4.5.1 ist auch keine Rationale für die Durchführung eines Vergleiches dargelegt, sondern lediglich eine Begründung, warum der Vergleich nicht adjustiert durchgeführt wurde [7]. Die Durchführung eines indirekten Vergleiches trotz Orphan-Drug-Status ist dann sinnvoll, wenn die so erhaltenen Analysen eine bessere Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Dies ist auf Basis der dargestellten Daten jedoch <u>nicht</u> möglich. Zu diesem Fazit kommt auch der G-BA<sup>13</sup>, obwohl er die präsentierten Analysen nicht adäquat prüft, wie im Folgenden dargestellt ist.</p>	<p>Der vorgelegte nicht-adjustierte, indirekte Vergleich ist aufgrund methodischer Schwächen (u.a. fehlende Strukturgleichheit zwischen Intervention und Kontrollen, Selektionsbias) mit einem sehr hohen Verzerrungspotential verbunden und nicht geeignet, um belastbare Aussagen zum Effekt von Albutrepenonacog alfa abzuleiten. Daher werden die Daten des indirekten Vergleiches nicht für Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens herangezogen.</p>

<sup>13</sup> „Die über eine systematische Literaturrecherche identifizierten und vorgelegten Daten der historischen Kontrollen waren für eine vergleichende Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit wenig aussagekräftig bzw. nicht geeignet“ (S. 60 des Bewertungsberichtes des G-BA)

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)
	<p>Eine Detailprüfung der Recherchestrategie des pU durch den G-BA erfolgte nicht, es fehlt z. B. ein Kommentar, dass die Trunkierung für „treatment*“ in den Recherchestrategien möglicherweise eine zu starke Einschränkung bedeutet, da Begriffe wie „treated“ oder „to treat“ somit ausgeschlossen werden. Dies könnte auch der Grund dafür sein, dass die Studie von Roth et al. [8] aus dem Jahr 2001 nicht als Treffer erhalten worden ist.</p> <p>Durch eine Beschränkung auf Endpunkte zur Prophylaxe im Bereich Morbidität, können Studien, in denen eine reine Bedarfsbehandlung bewertet wird, ausgeschlossen werden. Da der pU selbst im Gegensatz zum G-BA die „Behandlung von Blutungen“ korrekterweise jedoch als patientenrelevant einschließt, bleibt unklar, warum z. B. die Studie von Yang et al. 2012 [9] mit der Begründung „falsche Patientenpopulation“ ausgeschlossen worden ist<sup>14</sup>. Eine Kommentierung durch den G-BA erfolgt nicht.</p> <p>Der G-BA bemerkt korrekt, dass sowohl die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen als auch die Vergleichbarkeit der Operationalisierungen, einer Prüfung unterzogen werden müssen.</p>	

<sup>14</sup> Minimal vorbehandelte und vorbehandelte chinesische Patienten mit milder, moderater oder schwerer Hämophilie B.

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)
	<p>Im Rahmen der Bewertung der Vergleichbarkeit der Daten (s. S. 44 des Bewertungsberichts<sup>15</sup>) werden jedoch nur die Operationalisierungen verglichen, ein Vergleich der Patientenpopulationen erfolgt nicht.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Ein Vergleich mit bereits länger zugelassenen rekombinanten und plasmatischen Faktor-IX-Präparaten hätte nicht durchgeführt werden müssen. Die dargestellten Daten lassen keine Bewertung des Zusatznutzens zu.</p> <p>Weder die Recherchestrategie des pU noch die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen wurden einer Prüfung unterzogen.</p>	
G-BA-Bewertungsbericht, S. 55	<p><b>Zitat:</b></p> <p>„Ein naiver indirekter Vergleich ist in der Regel nicht geeignet, um belastbare Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen. Auf Grundlage der durchgeführten unkontrollierten Studien ist jedoch kein anderer Vergleich möglich. Die vorgelegten Daten zum historischen Vergleich wurden für die Nutzenbewertung teilweise ergänzend hinzugezogen, um Einschätzungen zu den Effekten der bisherigen FIX-Substitutionstherapien zu ermöglichen. Dabei muss beachtet</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V haben diese jedoch keine Auswirkungen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer strebte für die eingeschlossenen Studien aufgrund des fehlenden Komparators einen indirekten Vergleich mit anderen zum Zeitpunkt der</p>

<sup>15</sup> „Eine Ausnahme bildet die Studie von Kavakli et al. zu Nonacog alfa [...], in der die verwendete Operationalisierung mit der der Albutrepenonacog-alfa-Studien als vergleichbar eingeschätzt wird“ (S. 44 Bewertungsbericht des G-BA). Eine weitere Analyse oder Kommentierung der Ähnlichkeit der Studien erfolgte nicht.

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)
	<p>werden, dass die Verwendung historischer Kontrollen mit einem hohen Verzerrungspotential (z. B. fehlende Strukturgleichheit zwischen Intervention und Kontrolle, Selektionsbias) einhergeht.“</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Der G-BA sagt selbst, dass der vorgelegt indirekte Vergleich nicht geeignet ist, um belastbare Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen. Die Rationale der Darstellung ausgewählter Daten erschließt sich nicht. Das Vorgehen des G-BA ist auf verschiedenen Ebenen zu kritisieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Tatsache, dass ein Vergleich grundsätzlich methodisch und inhaltlich zur Bewertung eines Zusatznutzens ungeeignet ist, rechtfertigt nicht, nahezu vollständig auf die Prüfung der Qualität (Recherche, Vollständigkeit der Daten, Ähnlichkeitsannahme) zu verzichten. Im Gegenteil müssten in diesen Bereichen noch strengere Kriterien anzulegen sein, um eine Darstellung der Daten zu begründen.</li> <li>• Aus einem nicht adjustierten indirekten Vergleich kann genau dann ein Zusatznutzen abgeleitet werden, wenn dramatische Effekte vorliegen, d. h. wenn die neue Therapie dramatisch besser (!) ist und der Effekt „nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar ist“ [10]. Als Ergebnis der Bewertung von Albutrepenonacog alfa sieht der G-BA im Bereich der bewertbaren Endpunkte ABR und</li> </ul>	<p>Dossiererstellung in Deutschland zugelassenen FIX-Präparaten an. Der vorgelegte nicht-adjustierte, indirekte Vergleich ist aufgrund methodischer Schwächen (u.a. fehlende Strukturgleichheit zwischen Intervention und Kontrollen, Selektionsbias) mit einem sehr hohen Verzerrungspotential verbunden und nicht geeignet, um belastbare Aussagen zum Effekt von Albutrepenonacog alfa abzuleiten. Daher werden die Daten des indirekten Vergleiches nicht für Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens herangezogen.</p>

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)
	<p>Sicherheit jedoch eher „ähnliche Werte“ (s. S. 56 des Bewertungsberichtes). Inwiefern das der Darstellung des <u>Zusatznutzens</u> dient, bleibt unklar.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es ist nicht transparent dargestellt, nach welchen Kriterien Daten, die „ergänzend“ dargestellt sind, ausgewählt wurden. Gewählt wurden Daten aus einem methodisch und inhaltlich unzureichenden indirekten Vergleich. Auf der anderen Seite wurden Daten zur Pharmakokinetik und zum Dosierungsintervall, die echte ergänzende Informationen zum tatsächlichen Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa darstellen, nicht präsentiert.</li> </ul> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die dargestellten Daten aus dem naiven indirekten Vergleich sind zu streichen. Stattdessen sollten die Daten zu Pharmakokinetik und Dosierungsintervallen ergänzend dargestellt werden.</p>	
G-BA-Bewertungsbericht, S. 56	<p><b>Zitat:</b></p> <p>„Die medianen Gesamtblutungsraten unter Prophylaxe bei Jugendlichen und Erwachsenen mit Albutrepenonacog alfa im 7-Tages-Intervall lagen in den Studien 3001 und 2004 zwischen 0 und 2,3. Die Spanne der individuellen ABR von 0 bis 21 verdeutlicht eine hohe Varianz unter den Patienten. Bei Kindern &lt; 12 Jahren lag die mediane Gesamt-ABR bei 3,1 mit einer Spanne von 0 – 10,7. Ob diese Unterschiede aufgrund patientenindividueller</p>	<p>Der Morbiditätspunkt „Aufreten von Blutungen: Annualisierte Blutungsrate (ABR)“ wurde auf Grundlage behandlungsbedürftiger Blutungen unter dem Aspekt der Vermeidung von Blutungen erhoben. Es liegen Ergebnisse aus allen 4 Studien zur Gesamt-ABR sowie zur annualisierten Rate von Spontanblutungen (AsBR) vor. Für die Nutzenbewertung werden die Blutungsraten nur für die Prophylaxe berücksichtigt. Die Blutungsrate wird im Rahmen einer Bedarfsbehandlung als Ausdruck der Erkrankungsschwere</p>

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)
	<p>Charakteristika (Krankheitsschwere) auftraten oder Behandlungseffekte darstellen, kann aufgrund der fehlenden Kontrollgruppen nicht beurteilt werden. Eine Blutungsrate von 21 erscheint jedoch hoch. In der historischen Kontrolle mit Nonacog alfa wurden mit einer medianen Gesamt-ABR von 2 (min; max: 0; 14) ähnliche Werte berichtet [...], jedoch kann aufgrund der stark eingeschränkten Validität des Vergleiches keine abschließende Beurteilung des Effektes von Albutrepenonacog alfa erfolgen.“</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Es ist korrekt vermerkt, dass der vorgenommene Vergleich – wenn überhaupt – nur eingeschränkte Validität besitzt. Ein Vergleich der Blutungsraten aus verschiedenen Zulassungsstudien ist nicht aussagekräftig. Ohne eine Beschreibung und Beurteilung der Patientenpopulationen sollten die Werte der Studien auch nicht vergleichend nebeneinander gestellt werden.</p> <p>Die Häufigkeit auftretender Blutungen hängt nicht nur von der Wirksamkeit der Prophylaxe an sich, sondern maßgeblich auch von der betrachteten Patientenpopulation ab. Zum Beispiel ist das Risiko für Blutungen höher, wenn schon eine höhere Vorschädigung (dargestellt z. B. durch die Anzahl an vorliegenden Zielgelenken) oder eine schlechtere Einstellung der Patienten im Zeitraum unmittelbar vor Einschluss in die Studie vorgelegen hat.</p> <p>Selbst für eine ergänzende, orientierende Darstellung der Werte</p>	<p>angesehen und ist für die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens der Bedarfsbehandlung ungeeignet. Auch der Vergleich der Blutungsraten zwischen Prophylaxe und Bedarfsbehandlung ist für die Nutzenbewertung nicht relevant. Die erhobenen ABR-Daten (Gesamt-ABR, AsBR, Annualisierte Gelenkblutungsrate) in der Prophylaxe sind sowohl für Kinder als auch für Jugendliche und Erwachsene gekennzeichnet durch eine hohe Variabilität unter den Patienten: Für Erwachsene liegt der Median (min; max) für den Endpunkt „Gesamt-ABR“ im 7-d-Dosisintervall zwischen 0 (0,0; 6,0) [Studie 3001] und 2,3 (0,0; 14,0) [Studie 2004]. Für Kinder &lt; 12 Jahre wurde im 7-d-Dosisintervall ein Gesamt-ABR Median (min; max) von 3,1 (0,0; 10,7) ermittelt [Studie 3002, n=27]. Ob diese Unterschiede patientenindividuelle Charakteristika (Krankheitsschwere) widerspiegeln oder Behandlungseffekte darstellen, kann nicht beurteilt werden. Belastbare Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens sind aus den Ergebnissen zur Morbidität nicht ableitbar.</p>

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)															
	<p>hätten die entsprechenden Patientencharakteristika angegeben und die Ähnlichkeitsannahme überprüft werden müssen.</p> <p>1. Operationalisierung/Patientencharakteristika</p> <table border="1" data-bbox="376 643 1144 1342"> <thead> <tr> <th data-bbox="376 643 622 715">Aspekt</th> <th data-bbox="622 643 920 715">Studie 3001*</th> <th data-bbox="920 643 1144 715">Kavakli et al. 2016 [11]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="376 715 622 1137">Behandlung der Patienten in den 6 Monaten vor Bewertung der Prophylaxe</td> <td data-bbox="622 715 920 1137">Bedarfsbehandlung (On-demand) in Gruppe 2; n= 19  Vergleichbare Operationalisierung mit Kavakli et al. ist nur für die Prophylaxe-Patienten in Gruppe 2 gegeben, alle anderen Patienten waren vor der Bewertung bereits mit Prophylaxe vorbehandelt oder wurden später weiterhin nach Bedarf behandelt.</td> <td data-bbox="920 715 1144 1137">Bedarfsbehandlung (On-demand); n = 25</td> </tr> <tr> <td data-bbox="376 1137 622 1241">Median ABR im Zeitraum der Bedarfsbehandlung</td> <td data-bbox="622 1137 920 1241">18,7</td> <td data-bbox="920 1137 1144 1241">33,6</td> </tr> <tr> <td data-bbox="376 1241 622 1342">Mittlere Anzahl an Zielgelenken (Baseline)</td> <td data-bbox="622 1241 920 1342">Angabe fehlt</td> <td data-bbox="920 1241 1144 1342">2,8</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="376 1342 1144 1382"><b>Ergebnis</b></td> </tr> </tbody> </table>	Aspekt	Studie 3001*	Kavakli et al. 2016 [11]	Behandlung der Patienten in den 6 Monaten vor Bewertung der Prophylaxe	Bedarfsbehandlung (On-demand) in Gruppe 2; n= 19  Vergleichbare Operationalisierung mit Kavakli et al. ist nur für die Prophylaxe-Patienten in Gruppe 2 gegeben, alle anderen Patienten waren vor der Bewertung bereits mit Prophylaxe vorbehandelt oder wurden später weiterhin nach Bedarf behandelt.	Bedarfsbehandlung (On-demand); n = 25	Median ABR im Zeitraum der Bedarfsbehandlung	18,7	33,6	Mittlere Anzahl an Zielgelenken (Baseline)	Angabe fehlt	2,8	<b>Ergebnis</b>			
Aspekt	Studie 3001*	Kavakli et al. 2016 [11]															
Behandlung der Patienten in den 6 Monaten vor Bewertung der Prophylaxe	Bedarfsbehandlung (On-demand) in Gruppe 2; n= 19  Vergleichbare Operationalisierung mit Kavakli et al. ist nur für die Prophylaxe-Patienten in Gruppe 2 gegeben, alle anderen Patienten waren vor der Bewertung bereits mit Prophylaxe vorbehandelt oder wurden später weiterhin nach Bedarf behandelt.	Bedarfsbehandlung (On-demand); n = 25															
Median ABR im Zeitraum der Bedarfsbehandlung	18,7	33,6															
Mittlere Anzahl an Zielgelenken (Baseline)	Angabe fehlt	2,8															
<b>Ergebnis</b>																	

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)			
	<table border="1" data-bbox="376 531 1146 627"> <tr> <td data-bbox="376 531 622 627">Mediane ABR im Zeitraum der Prophylaxe</td> <td data-bbox="622 531 922 627">1,19 (0,0 – 21,1)</td> <td data-bbox="922 531 1146 627">2,0 (0,0 – 13,8)</td> </tr> </table> <p data-bbox="376 643 1146 778">*Die Studie 2004 wird bei dieser Betrachtung der Übersichtlichkeit halber ausgeschlossen, da nur 3 Patienten vor der Prophylaxe lediglich Bedarfsbehandlung erhielten. Zum Vergleich mit der Studie Kavakli et al. 2016 werden ausschließlich erwachsene und jugendliche Patienten betrachtet.</p> <p data-bbox="376 802 1146 938">Der G-BA bezieht in seine Betrachtung alle Patienten mit ein, die in den Albutrepenonacog-alfa-Studien eine Prophylaxe mit einem 7tägigen Injektionsintervall erhalten haben. Dabei bleiben folgende Punkte unklar:</p> <ul data-bbox="376 962 1146 1393" style="list-style-type: none"> <li>• Die Dosis findet keine Berücksichtigung.</li> <li>• Wenn – wie vom G-BA postuliert – das Dosierungsintervall keine Patienten- und Versorgungsrelevanz hat, warum werden dann nicht alle Prophylaxe-Therapiearme gleichermaßen betrachtet?</li> <li>• Wenn ein Vergleich von Patientengruppen mit vergleichbarer Operationalisierung vorgenommen werden soll, warum wird der Vergleich dann nicht auf die Patientengruppen beschränkt, die – vergleichbar mit Kavakli et al. – in den 6 Monaten vor der Prophylaxe-Bewertung nur bei Bedarf behandelt wurden?</li> </ul>	Mediane ABR im Zeitraum der Prophylaxe	1,19 (0,0 – 21,1)	2,0 (0,0 – 13,8)	
Mediane ABR im Zeitraum der Prophylaxe	1,19 (0,0 – 21,1)	2,0 (0,0 – 13,8)			

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)
	<p>Der vom G-BA vorgenommene Vergleich könnte nach dem Kriterium der vergleichbaren Operationalisierung nur für die Patienten in Gruppe 2 (Prophylaxe) der Studie 3001 vorgenommen werden. Selbst für diese Patienten ist vor einer Gegenüberstellung der Ergebnisse die Ähnlichkeitsannahme zu prüfen (s. folgender Punkt 2).</p> <p>2. Ähnlichkeitsannahme</p> <p>In anderen Nutzenbewertungsverfahren wurden indirekte Vergleiche mit der Begründung abgelehnt, dass die Studienpopulationen nicht hinreichend ähnlich waren. Zum Beispiel unterschieden sich die Patientenpopulationen bei der Bewertung von Teriflunomid hinsichtlich Diagnosekriterien und Vorbehandlung [12], bei Nalmefen wurden Heterogenität der Einschlusskriterien sowie unterschiedliche Therapieziele als Begründung angeführt [13].</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde die hinreichende Ähnlichkeit der Patientencharakteristika weder im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers noch im Bewertungsbericht des G-BA ausreichend geprüft. Angaben zur mittleren Anzahl an Zielgelenken zum Beginn der Studie finden sich im Herstellerdossier z. B. nicht. Die deutlichen Unterschiede in der medianen ABR während der Bedarfsbehandlung (18,7 versus 33,6) lassen jedoch darauf</p>	

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)
	<p>schließen, dass die Patientenpopulationen <u>nicht</u> hinreichend vergleichbar sind.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Es konnte nicht geprüft werden, ob die Patientenpopulationen der Studien hinreichend ähnlich sind, da Angaben so wesentlichen Patientencharakteristika (z. B. Anzahl von Zielgelenken) im Dossier fehlen, es gibt jedoch Hinweise darauf, dass die Ähnlichkeitsannahme <u>nicht</u> getroffen werden kann. Daher können Daten zur ABR nicht vergleichend nebeneinander gestellt werden.</p>	
G-BA-Bewertungsbericht, S. 58	<p><b>Zitat:</b></p> <p>„Zu beachten ist, dass die Studiengrößen der Albutrepenonacog-alfa-Studien und der historischen Kontrollen zwischen 17 und 80 Patienten variierten und die Studien z. T. zu klein waren, um seltene Ereignisse zu detektieren. So wird die Häufigkeit der Hemmkörperbildung mit unter 5 % beschrieben [...], wobei das Risiko auch abhängig von Mutationstyp und der FIX-Restaktivität ist. Insgesamt lassen sich auf dieser Datengrundlage keine Unterschiede in der Sicherheit quantifizieren.“</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Der G-BA schussfolgert korrekt, dass „Veränderungen im Auftreten unerwünschter Ereignisse durch Albutrepenonacog alfa aufgrund fehlender paralleler Kontrollgruppen nicht abschätzbar“ (s. S. 58 G-</p>	<p>Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wurden in allen vorgelegten Studien erfasst. Zu den studienübergreifend am häufigsten berichteten UE zählen Nasopharyngitits, Kopfschmerzen und Arthralgie. Die UE von besonderem Interesse (Thromboembolien und/oder Katheter-assoziierte Thrombosen, Infektionen an der Kathetereinstichstelle sowie das Auftreten von FIX-Hemmkörpern und Antikörpern gegen den Wirkstoff) sind in den zugrundeliegenden Studien 3001, 3002 und 3003 nicht aufgetreten. In der Studie 2004 wurden Antikörper gegen das CHO-Wirtszellprotein nicht erfasst. Generell wurden in die Studien zu wenige Patienten eingeschlossen, um seltene Ereignisse wie das Auftreten von Hemmkörpern zu erfassen. Zusammenfassend lassen sich Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens aus den Ergebnissen bei den Nebenwirkungen nicht ableiten.</p>

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)
	<p>BA-Bewertung) sind.</p> <p>Die EMA betrachtet die Sicherheitsdaten zwar als ausreichend, um Albutrepenonacog alfa zuzulassen, aber auch durch die Zulassungsbehörde wird eine weitergehende Beobachtung nach Zulassung gefordert.<sup>16</sup></p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Studienpopulationen sind klein. Valide Aussagen zur Sicherheit lassen sich erst treffen, wenn nach der Zulassung im Rahmen der praktischen Anwendung weiterreichende Beobachtungen gemacht werden konnten.</p>	

<sup>16</sup> „The CHMP considers the following measures necessary to address issues related to safety:

- Long-term safety data from patients' participation in EUHASS registry will be provided as part of PSUR reporting.
- Regular reports from the ongoing extension Safety and Efficacy Extension Study 3003 evaluating the safety of rIX-FP focusing on the development of inhibitors against factor IX in Subjects with Haemophilia B, including PUPs – will be provided as part of the PSUR” [14]

## Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA) (2010): Public summary of opinion on orphan designation Recombinant fusion protein linking human coagulation factor IX with human albumin for the treatment of haemophilia B. [Zugriff: 02.09.2016]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2010/03/WC500075161.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2010/03/WC500075161.pdf).
2. European Medicines Agency (EMA), Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) (2016): Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation Idelvion (albutrepenonacog alfa) for the treatment of haemophilia B. [Zugriff: 05.09.2016]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_review/2016/05/WC500207473.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2016/05/WC500207473.pdf).
3. Baxalta (2014): RIXUBIS; Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. [Zugriff: 05.09.2016]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003771/WC500182066.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003771/WC500182066.pdf).
4. CSL Behring (2016): Albutrepenonacog alfa; Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 3A. [Zugriff: 05.09.2015]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1477/2016-05-27\\_Modul3A\\_rIX-FP.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1477/2016-05-27_Modul3A_rIX-FP.pdf).
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Brivaracetam. [Zugriff: 05.09.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3924/2016-08-04\\_AM-RL-XII\\_Brivaracetam\\_D-208\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3924/2016-08-04_AM-RL-XII_Brivaracetam_D-208_TrG.pdf).
6. CSL Behring (2016): IDELVION 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: März 2016 [Zugriff: 05.09.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. CSL Behring (2016): Albutrepenonacog alfa; Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4A. [Zugriff: 05.09.2015]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1478/2016-05-27\\_Modul4A\\_rIX-FP.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1478/2016-05-27_Modul4A_rIX-FP.pdf).
8. Roth DA, Kessler CM, Pasi KJ, Rup B, Courter SG, Tubridy KL, et al. (2001): Human recombinant factor IX: safety and efficacy studies in hemophilia B patients previously treated with plasma-derived factor IX concentrates. *Blood*; 98(13):3600-6.
9. Yang R, Zhao Y, Wang X, Sun J, Jin J, Wu D, et al. (2012): Evaluation of the safety and efficacy of recombinant factor IX (nonacog alfa) in minimally treated and previously treated Chinese patients with haemophilia B. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*; 18(5):e374-8.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ledipasvir/Sofosbuvir. [Zugriff: 05.09.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3225/2015-05-21\\_AM-RL-XII\\_Ledipasvir-Sofosbuvir\\_2014-12-01-D-143\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3225/2015-05-21_AM-RL-XII_Ledipasvir-Sofosbuvir_2014-12-01-D-143_TrG.pdf).
11. Kavakli K, Smith L, Kuliczowski K, Korth-Bradley J, You CW, Fuiman J, et al. (2016): Once-weekly prophylactic treatment vs. on-demand treatment with nonacog alfa in patients with moderately severe to severe haemophilia B. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*; 22(3):381-8.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-

- Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Teriflunomid. [Zugriff: 05.09.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2727/2014-03-20\\_AM-RL-XII\\_Teriflunomid\\_2013-10-01-D-078\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2727/2014-03-20_AM-RL-XII_Teriflunomid_2013-10-01-D-078_TrG.pdf).
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nalmefen. [Zugriff: 05.09.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3115/2015-02-19\\_AM-RL-XII\\_Nalmefen\\_2014-09-01-D-127\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3115/2015-02-19_AM-RL-XII_Nalmefen_2014-09-01-D-127_TrG.pdf).
14. European Medicines Agency (EMA) (2016): European Public Assessment Report (EPAR) zu Albutrepenonacog alfa. [Zugriff: 05.09.2016]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003955/WC500207382.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003955/WC500207382.pdf).

## 5.6 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.09.2016
Stellungnahme zu	Albutrepenonacog-alfa (Idelvion®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch / Dr. Sebastian Werner

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. September 2016 die von der Geschäftsstelle erstellte Nutzenbewertung für das Orphan Drug Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) von CSL Behring GmbH veröffentlicht.</p> <p>Albutrepenonacog alfa ist zugelassen zur Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel).</p> <p>Die Nutzenbewertung des G-BA wurde auf Basis von vier Studien durchgeführt. Aufgrund der fehlenden Kontrollarme bzw. vorgelegten historischen Kontrollen geht der G-BA in seiner zusammenfassenden Bewertung von einer geringen Aussagekraft der Studien aus. Die Ergebnisse der Studien werden deskriptiv hinsichtlich der Gesamtblutungsraten, der Lebensqualität sowie der Sicherheitsendpunkte dargestellt.</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p>	
<p><b>Ausschluss der Endpunkte zum Faktorverbrauch</b></p> <p>In seiner Nutzenbewertung schließt der G-BA die Endpunkte rund um den Faktorverbrauch (Anzahl an Infusionen/ Monat; Dosis/Infusion; Gesamtverbrauch/Monat) aus der Nutzenbewertung ausdrücklich aus, da diese Endpunkte nach Auffassung des G-BA nicht patientenrelevante Endpunkte angesehen werden können.</p>	<p>Siehe Anmerkung zur Stellungnahme von CSL Behring GmbH S. 38 und S. 45-46</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diese Bewertung ist nicht nachvollziehbar und steht zudem im deutlichen Widerspruch zur Feststellung der Zulassungsbehörde, die bei ihrem Beschluss zur Aufrechterhaltung der Orphan Designation einen „significant benefit“ insb. auf der Grundlage der Verlängerung der Dosisintervalle gegenüber der Therapiealternativen attestiert. Die Begründung lautet hierbei:</p> <p><i>„The COMP concluded that the claim of a significant benefit of Idelvion in haemophilia B is justified because this medicine is given less frequently (once every 1 to 2 weeks) than other currently authorised treatments (which are given twice a week). This results in improved quality of life for patients and reduces the need of using a central venous access port (a tube placed in a large vein to allow for frequent access to the bloodstream).</i></p> <p><i>Therefore, although other methods for the treatment of this condition have been authorised in the EU, the COMP concluded that Idelvion is of significant benefit to patients affected by haemophilia B.“</i> (siehe Assessment report EMA/CHMP/213825/2016)</p> <p>Ebenso zeigt die Zulassungsbehörde im Rahmen ihrer Darstellung der positiven Effekte die Relevanz der Verlängerung der Dosisintervalle auf und stellt abschließend in der Nutzen-Risiko-Abwägung fest:</p> <p><i>„Main advantage of this new FIX product is the assumed extended treatment interval for prophylaxis.“</i> (siehe Assessment report EMA/CHMP/213825/2016)</p>	
<b>Zu Abschnitt 2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten</b>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Auf die konkrete

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz</b></p> <p>In seiner Einschätzung zur Validität und Patientenrelevanz des Endpunktes „Auftreten von Blutungen: annualisierte Blutungsrate“ stellt der G-BA fest: <i>„Daten zur klinischen Relevanz einer Veränderung von Blutungsraten liegen nicht vor. Es wird davon ausgegangen, dass jede Verhinderung einer Blutung als patientenrelevant anzusehen ist.“</i></p> <p>Der vfa folgt der Einschätzung des G-BA, dass jede Verhinderung einer Blutung als patientenrelevant einzustufen ist. Jede statistisch signifikante Vermeidung von negativen patientenrelevanten Ereignissen ist demnach als relevant einzustufen. Dieser nachvollziehbaren Einschätzung folgte der G-BA bedauerlicherweise in der Vergangenheit nicht konsistent in allen Nutzenbewertungen und Beschlüssen. Dadurch wurden statistisch signifikante Vermeidungen von schwerwiegenden Ereignissen als „nicht relevant“ bezeichnet (vgl. tragende Gründe zum Beschluss des G-BA zum Wirkstoff Edoxaban vom 21.01.2016).</p>	<p>Nutzenbewertung nach § 35a SGB V haben diese jedoch keine Auswirkungen.</p>

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## 5.7 Stellungnahme: Baxalta, now part of SHIRE

Datum	<< 22. September 2016 >>
Stellungnahme zu	<< Albutrepenonacog alfa >>
Stellungnahme von	<< Baxalta, now part of SHIRE >>

## **Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Baxalta, now part of SHIRE, Edisonstraße 2, 85716 Unterschleißheim

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)
Seite 27, Zeile 3ff.	<p>Anmerkung: „Abweichend von der Einschätzung des pU werden [...] der Anteil der Blutungen, die 1,2 oder <math>\geq 2</math> Infusionen erforderten, nicht als patientenrelevante Endpunkte angesehen [...]"</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der Stellungnehmende gibt zu bedenken, dass die Anzahl an Infusionen, die zum Blutungsstopp erforderlich sind, einen nicht unerheblichen Einfluss auf wesentliche patientenrelevante Outcome-Parameter hat. Zu diesen zählen etwa ein mit zunehmender Anzahl an Infusionen erhöhtes Infektionsrisiko, Entzündungsreaktionen, Schmerz, Vernarbung der Einstichstellen sowie verschlechterte Lebensqualität (QoL).</p>	Siehe Anmerkung zur Stellungnahme von CSL Behring GmbH S. 38
Seite 29, Zeile 30ff.	<p>Anmerkung: „[...] ist der Vergleich der ABR in der Bedarfsbehandlung vs. der ABR in der Prophylaxe für die Bewertung nicht relevant, da hier nicht der Effekt des Arzneimittels untersucht, sondern verschiedene Therapieregimes miteinander verglichen werden.““</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der Stellungnehmende merkt an, dass der Vergleich von ABR in</p>	Siehe Anmerkung zur Stellungnahme von CSL Behring GmbH S. 38 und S. 45-46

Stellungnehmer: Baxalta, now part of SHIRE, Edisonstraße 2, 85716 Unterschleißheim

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>der Bedarfsbehandlung vs. der ABR in der Prophylaxe sich zwar nicht für einen Vergleich der Effekte verschiedener Arzneimittel eignet, jedoch für den Nachweis der Wirksamkeit eines Arzneimittels unverzichtbar ist. Für den Vergleich von Arzneimittelleffekten eignet sich in diesem Zusammenhang ein direkter Vergleich der ABR in der Prophylaxe, welche wiederum wesentlich von der Pharmakokinetik/Pharmakodynamik des Wirkstoffes abhängt, die einen direkten Einfluss auf die Wirksamkeit des Therapieregimes hat.</p>	
<p>Modul 3, Seite 23, Zeile 21ff.</p>	<p>„[...] Gabe von PEG-fusionierten Proteinen in einer Studie eine starke zytoplasmatische Vakuolisierung im tubulären Epithelium der Niere nachgewiesen werden. [...]Gewisse Bedenken gerade bei einer lebenslangen Therapie von Kindesalter an werden vor allem im Bereich der Hämophilie-Therapie geäußert (Ing et al., 2015).“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Stellungnehmende weist darauf hin, dass in der oben genannten Publikation (Ing et al., 2015) explizit ein PEG-fusioniertes FVIII Protein (FVIII-PEG20kDa) keine offenkundige Vakuolisierung im Tierversuch aufwies.</p> <p>Zudem wurde eine ADME Studie mit radioaktiv markiertem FVIII-PEG20kDa in sehr hohen Einzeldosen in Ratten durchgeführt. Das markierte PEG wurde vollständig innerhalb von 6 Wochen ausge-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V haben diese jedoch keine Auswirkungen.</p>

Stellungnehmer: Baxalta, now part of SHIRE, Edisonstraße 2, 85716 Unterschleißheim

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>schieden.</p> <p>In einer über 28 Tage laufenden Studie zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung des PEG Abbauproduktes PEG2ru20KCOOH wurden Dosen, die mehrfach der kumulativen Lebensexposition von PEG bei FVIII-PEG20kDa entsprachen, untersucht. PEG2ru20KCOOH verursachte keinerlei Nebenwirkungen (inklusive Vakuolisierung bei Makrophagen und anderen Zellen).</p> <p>Aktuell sind 12 pegylierte Arzneimittel für die Verwendung beim Menschen zugelassen. Die berechnete Einzeldosis PEG bei einer 60 kg schweren Person bei diesen Produkten reicht von 0,026 bis 176 mg. Die maximale PEG Dosis bei FVIII-PEG20kDa im Rahmen der Prophylaxe (80 IU/kg) entspricht einer PEG Einzeldosis von 0.46 mg. Speziell im Bereich von Kinderstudien hat sich die „Safety Working Party“ des CHMP mit dem Risiko von Vakuolisierung bei PEG (vornehmlich &gt;40kDa) bei einer Exposition von <math>\geq 0,4 \mu\text{mol/kg/Monat}</math> beschäftigt. Die monatliche Exposition bei einem FVIII-PEG20kDa Konjugat wäre hierbei mehr als 100 mal niedriger mit <math>0.0038 \mu\text{mol/kg/Monat}</math> (Stidl et al., 2016).</p> <p>Des Weiteren ist anzumerken, dass der in Modul 3 benutzte Terminus „PEG-fusioniertes Protein“ irreführend ist. Bei der Pegylierung handelt es sich um eine kovalente Bindung von PEG an einen Wirkstoff, wohingegen bei der Fusionstechnologie 2 Proteine auf</p>	

Stellungnehmer: Baxalta, now part of SHIRE, Edisonstraße 2, 85716 Unterschleißheim

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)
	genetischer Ebene zu einem neuen Protein verschmolzen werden.  Der Stellungnehmende weist explizit darauf hin, dass die Pegylierung von Proteinen eine erprobte und sichere Technik ist (Stidl et al., 2016).	

## **Literaturverzeichnis**

Stidl R, Fuchs S, Bossard M, Siekmann J, Turecek PL, Putz M.

Safety of PEGylated recombinant human full-length coagulation factor VIII (BAX 855) in the overall context of PEG and PEG conjugates.

*Haemophilia*. 2016 Jan;22(1):54-64. doi: 10.1111/hae.12762. Epub 2015 Jul 29.

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

Datum	22. September 2016
Stellungnahme zu	Albutrepenonacog alfa
Stellungnahme von	GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Die Frühe Nutzenbewertung von Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) ist das erste Verfahren zur frühen Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels für die Therapie und Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie B. Albutrepenonacog alfa hat einen Orphan-Drug-Status. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA nicht festgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer schätzt den Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa als mindestens beträchtlich ein. Der Bericht zur frühen Nutzenbewertung wurde vom G-BA erstellt. In der Zusammenfassung wird die Aussagekraft der Zulassungsstudien als gering für die Festlegung des Zusatznutzens angesehen.</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Albutrepenonacog alfa ist ein hoch wirksames rekombinantes Faktor-IV(FIX)-Präparat für Patienten mit substitutionspflichtiger Hämophilie B. Besonderheit ist die längere Halbwertszeit durch die Fusion mit Albumin.</li><li>• Bei Behandlungsintervallen von 7-14 Tagen liegen die Blutungsraten im Bereich anderer plasmatischer oder rekombinanter FIX-Präparate, die 2-3mal wöchentlich appliziert werden.</li><li>• Eine Bildung von Anti-FIX-Antikörpern wurde unter Albutrepenonacog alfa in den Zulassungsstudien nicht, in der Extensionsstudie bei einem Patienten beobachtet.</li></ul>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Anforderungen der Zulassungsbehörden unterscheiden sich bei Gerinnungspräparaten erheblich von der Methodik der Nutzenbewertung. Der Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa liegt in der Möglichkeit der Verlängerung der Infusionsintervalle auf bis zu 14 Tage. Mangels randomisierter Studien ist der Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa nicht zuverlässig quantifizierbar.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></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].</p> <p>Im Jahr 2014 wurden 698 Patienten mit Hämophilie B an das Deutsche Hämophilie-Register gemeldet [2]. Die Aufteilung nach Schweregrad ist</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- schwer            252 Patienten</li><li>- mittel            149</li><li>- leicht            138</li><li>- Faktor &gt;15%    59</li></ul> <p>Die Zahl von Patienten mit schwerer Hämophilie B beträgt in Deutschland 4 pro 1 Mio. Einwohner. Diese Zahlen sind vergleichbar sind Daten aus Österreich und der Schweiz. Das Verhältnis von Patienten mit Hämophilie A zu Hämophilie B liegt bei 85:15%.</p> <p>Patienten mit schwerem Verlauf neigen seit der frühen Kindheit zu vermehrten</p>	

Stellungnehmer: GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Blutungen, spontan oder nach geringem Trauma, und zu verzögerter Blutstillung nach operativen Eingriffen. Besonders charakteristisch und morbiditätsträchtig sind Einblutungen in Gelenke, vor allem in die stärker beanspruchten Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenke. Rezidivierende Blutungen können zu Destruktionen mit Versteifungen führen. Vor allem die Hämophilie-Arthropathie ist ein wesentlicher Faktor in der langfristigen Morbidität und Invalidisierung der Hämophilie-Patienten.</p>	
<p>Hämophilie B wird verursacht durch einen Mangel an Faktor IX, einer Serinprotease mit zentraler Bedeutung in der Koagulationskaskade. Im Unterschied zur Hämophilie A, verursacht durch große Inversionen innerhalb des FVIII-Gens, liegen der Hämophilie B häufig einzelne Punktmutationen oder Deletionen zugrunde. Dadurch sind bei vielen Patienten mit Hämophilie B Restaktivitäten von FIX-Protein nachweisbar.</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. Dadurch wird ein FIX-Spiegel von &gt;1% aufrechterhalten.</p> <p>Für die Behandlung von Patienten mit Hämophilie B sind in Deutschland 7 Plasma-basierte und zwei 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 <math>\geq 95\%</math> zur Beherrschung von typischen Blutungen z. B. in große Gelenke. Die</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
<p>Anforderungen der Zulassungsbehörden an neue Gerinnungsprodukte sehen den Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit an definierten, relativ kleinen Patientenpopulationen vor. Diese Anforderungen unterscheiden sich grundsätzlich von den methodischen Vorgaben der frühen Nutzenbewertung.</p> <p>Ein Problem bei regelmäßig substitutionspflichtigen Patienten mit Hämophilie B ist die Entwicklung von Antikörpern ("Hemmkörper") gegen FIX. Die kumulative Inzidenz liegt bei 1-5%, niedriger als bei der Hämophilie B. Grund ist möglicherweise die höhere Restaktivität von Faktor IX. Das Risiko für die Entwicklung von Antikörpern gegen FIX korreliert mit dem Genotyp.</p> <p>Ein weiteres belastendes Problem in der prophylaktischen Therapie ist die kurze Halbwertszeit der verfügbaren FIX-Präparate. Neue, marktreife Ansätze für Präparate mit längerer Halbwertszeit sind in Tabelle 1 zusammengefasst:</p> <p><b>Tabelle 1: Neue Arzneimittel bei Hämophilie B</b></p> <table border="1" data-bbox="152 981 1079 1342"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Präparat</th> <th rowspan="2">Arzneimittel</th> <th colspan="2">Zulassung</th> </tr> <tr> <th>EMA</th> <th>FDA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>rFIX-FP (Albumin-Fusionsprotein)</td> <td>Albutrepenonacog alfa</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>rFIX-Fc (Fc-Fusionsprotein)</td> <td>Eftrenonacog alfa</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>N9-GP (rFIX-PEG, pegylierter FIX)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Präparat	Arzneimittel	Zulassung		EMA	FDA	rFIX-FP (Albumin-Fusionsprotein)	Albutrepenonacog alfa	X	X	rFIX-Fc (Fc-Fusionsprotein)	Eftrenonacog alfa	X	X	N9-GP (rFIX-PEG, pegylierter FIX)						
Präparat			Arzneimittel	Zulassung																	
	EMA	FDA																			
rFIX-FP (Albumin-Fusionsprotein)	Albutrepenonacog alfa	X	X																		
rFIX-Fc (Fc-Fusionsprotein)	Eftrenonacog alfa	X	X																		
N9-GP (rFIX-PEG, pegylierter FIX)																					

Stellungnehmer: GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei Albutrepenonacog alfa wurde ein rekombinantes FIX-Molekül mit Albumin fusioniert. Dadurch wird die Halbwertszeit auf etwa das Fünffache verlängert. Das erlaubt eine Verlängerung der Prophylaxe-Intervalle.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostasenforschung

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Albutrepenonacog alfa hat einen Orphan-Drug-Status. Entsprechend den AMNOG-Regularien wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Zum Vergleich geeignet sind alle zugelassenen, Plasma-basierten oder rekombinanten FIX-Präparate.</p>																																					
	<p>Basis des Dossiers sind 7 Patientenkohorten aus vier nicht-randomisierten Studien, siehe Tabelle 2.</p> <p><b>Tabelle 2: Design der Zulassungsstudien zu Albutrepenonacog alfa</b></p> <table border="1" data-bbox="286 1002 1368 1385"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Alter der Patienten</th> <th>Behandlungsintervall</th> <th>Therapieziel</th> <th>N</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">CSL654_2004</td> <td rowspan="2">12-65 Jahre</td> <td rowspan="2">7 Tage</td> <td>Prophylaxe</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>Behandlung bei Bedarf</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">CSL654_3001</td> <td rowspan="3">12-65 Jahre</td> <td>7 Tage</td> <td>Prophylaxe</td> <td>38</td> </tr> <tr> <td>10 Tage</td> <td>Prophylaxe - Bedarf</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>14 Tage</td> <td>Prophylaxe</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">CSL654_3002</td> <td rowspan="2">&lt;12 Jahre</td> <td>7 Tage</td> <td>Behandlung bei Bedarf</td> <td>22</td> </tr> <tr> <td>7 Tage</td> <td>Prophylaxe</td> <td>27</td> </tr> <tr> <td>CSL654_3003</td> <td>&lt;12 Jahre</td> <td>14 Tage</td> <td>Prophylaxe</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Alter der Patienten	Behandlungsintervall	Therapieziel	N	CSL654_2004	12-65 Jahre	7 Tage	Prophylaxe	13	Behandlung bei Bedarf	4	CSL654_3001	12-65 Jahre	7 Tage	Prophylaxe	38	10 Tage	Prophylaxe - Bedarf	7	14 Tage	Prophylaxe	21	CSL654_3002	<12 Jahre	7 Tage	Behandlung bei Bedarf	22	7 Tage	Prophylaxe	27	CSL654_3003	<12 Jahre	14 Tage	Prophylaxe	6	<p>Der Bewertung des Zusatznutzens liegen die zulassungsbegründenden Studien CSL654_2004 (Phase-I/II), 3001 (pivotale Phase II/III) und 3002 (einarmige, pädiatrische Phase-III) zugrunde, sowie eine Zwischenauswertung der aktuell rekrutierenden Extensionsstudie 3003. Es handelt sich um offene, multizentrische, unkontrollierte Studien, in denen vorbehandelte männliche Hämophilie-B-Patienten (<math>\leq 2\%</math> endogener Faktor-IX-(FIX)-Aktivität) mit Albutrepenonacog alfa in der Prophylaxe und der Bedarfsbehandlung mit Albutrepenonacog alfa untersucht wurden. Patienten mit einer FIX-Restaktivität über <math>2\%</math> wurden in keine der Studien</p>
Studie	Alter der Patienten	Behandlungsintervall	Therapieziel	N																																		
CSL654_2004	12-65 Jahre	7 Tage	Prophylaxe	13																																		
			Behandlung bei Bedarf	4																																		
CSL654_3001	12-65 Jahre	7 Tage	Prophylaxe	38																																		
		10 Tage	Prophylaxe - Bedarf	7																																		
		14 Tage	Prophylaxe	21																																		
CSL654_3002	<12 Jahre	7 Tage	Behandlung bei Bedarf	22																																		
		7 Tage	Prophylaxe	27																																		
CSL654_3003	<12 Jahre	14 Tage	Prophylaxe	6																																		

Stellungnehmer: GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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)
	Es liegt keine randomisierte Studie zum Vergleich von Albutrepenonacog alfa mit einem oder mehreren, anderen FIX-Präparaten vor.	eingeschlossen.  In keiner der Studien erfolgte ein direkter Vergleich gegenüber einem dem derzeitigen Behandlungsstandard entsprechenden Arzneimittel zur Behandlung der Hämophilie B, wie beispielsweise einem rekombinanten oder einem aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX Präparat.
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Mortalität</b></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>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Der Beschluss des G-BA basiert auf einer Nutzenbewertung nach § 35a. Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen. (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV).

Stellungnehmer: GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																		
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>																																			
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p>Die Bundesärztekammer hat die Ziele für Hämophilie-Patienten in ihrer Querschnittsleitlinie spezifiziert [1]. Ziele der Behandlung der Hämophilie B sind</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- die Verhütung von Blutungen</li> <li>- die Behandlung von Blutungen, deren Komplikationen und Folgeschäden</li> <li>- die Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen</li> <li>- die Integration des Hämophilen in ein normales soziales Leben.</li> </ul> <p>Ein akzeptierter Messparameter der prophylaktischen Wirksamkeit von Hämophilie-B-Präparaten ist die mediane Anzahl annualisierter Blutungsepisoden. Ergebnisse zu Albutrepenonacog alfa sind Tabelle 3 zusammengestellt.</p> <p><b>Tabelle 3: Wirksamkeit von Albutrepenonacog alfa</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie</th> <th rowspan="2">Alter</th> <th rowspan="2">Interv all</th> <th rowspan="2">Therapieziel</th> <th rowspan="2">N</th> <th colspan="2">annualisierte Blutungsrate</th> </tr> <tr> <th>Mittel</th> <th>Me-dian</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">2004</td> <td rowspan="2">12-65 Jahre</td> <td rowspan="2">7 Tage</td> <td>Prophy laxe</td> <td>13</td> <td>4,35</td> <td>2,27</td> </tr> <tr> <td>Behandlung bei Bedarf</td> <td>4</td> <td>26,8</td> <td>26,88</td> </tr> <tr> <td>3001</td> <td>12-65 Jahre</td> <td>7 Tage</td> <td>Prophy laxe</td> <td>38</td> <td>1,24</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>10 Tage</td> <td>Prophy laxe – Bedarf</td> <td>7</td> <td>0,82</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Alter	Interv all	Therapieziel	N	annualisierte Blutungsrate		Mittel	Me-dian	2004	12-65 Jahre	7 Tage	Prophy laxe	13	4,35	2,27	Behandlung bei Bedarf	4	26,8	26,88	3001	12-65 Jahre	7 Tage	Prophy laxe	38	1,24	0			10 Tage	Prophy laxe – Bedarf	7	0,82	0	
Studie	Alter						Interv all	Therapieziel	N	annualisierte Blutungsrate																										
		Mittel	Me-dian																																	
2004	12-65 Jahre	7 Tage	Prophy laxe	13	4,35	2,27																														
			Behandlung bei Bedarf	4	26,8	26,88																														
3001	12-65 Jahre	7 Tage	Prophy laxe	38	1,24	0																														
		10 Tage	Prophy laxe – Bedarf	7	0,82	0																														

Stellungnehmer: GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>						
		14 Tage	Prophylaxe	21	1,96	1,08	
		7 Tage	Behandlung bei Bedarf	22	20,28	18,65	
3002	<12 Jahre	7 Tage	Prophylaxe	27	3,78	3,12	
3003	<12 Jahre	14 Tage	Prophylaxe	6	3,11	3,46	
<p>Die annualisierten Blutungsraten liegen im Bereich der Ergebnisse anderer FIX-Präparate, sowohl in Blutungstherapie als auch in der Prophylaxe. Tendenziell liegt die Zahl der Blutungsepisoden unter den Daten von plasmatischen und rekombinanten FIX-Präparaten []. Auffallend ist die sehr niedrige Blutungsrate in der Prophylaxe mit 14tägigen Intervallen.</p> <p><b>4. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Bei den Studienpatienten traten keine Antikörper unter Albutrepenonacog alfa auf. Im Dossier wird von einem 11jährigen Patienten im Arm 4 der Extensionsstudie berichtet, bei dem an Tag 13 der Behandlung mit 50 IU/kg KG Hemmkörper auftraten. Der Patient hatte in der molekulargenetischen Analyse eine große Deletion im FIX-Gen.</p>							

Stellungnehmer: GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Albutrepenonacog alfa ist ein weiteres, hoch wirksames Präparat zur Behandlung von Patienten mit Hämophilie B. Die Wirksamkeit liegt im Bereich anderer FIX-Präparate, vielleicht ist sie höher. Die Rate inhibitorischer Antikörper ist niedrig.</p> <p>Das Innovative an Albutrepenonacog alfa ist die längere Halbwertszeit mit der Möglichkeit der Verlängerung der Infusionsintervalle auf bis zu 14 Tagen.</p> <p>Mangels randomisierter Studien ist der Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa nicht zuverlässig quantifizierbar.</p>	<p>Aus den Ergebnissen zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen der vorgelegten Studien lassen sich Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa nicht ableiten. Für eine Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist eine im Vergleich zu anderen etablierten Faktor-IX-Präparaten verlängerte Halbwertszeit von Albutrepenonacog alfa und ein dadurch verlängertes Dosierungsintervall nicht geeignet, da diese Endpunkte per se nicht als patientenrelevant angesehen werden. Sollten diese Faktoren relevant für Patienten sein, so sollte sich dies sowohl über die Endpunktkategorien Sicherheit und Lebensqualität als auch über die Blutungsrate, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden, widerspiegeln.</p> <p>Eine intravenöse Injektion alle 2 bis 3 Tage kann vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung möglicherweise eine Einschränkung in der Lebensqualität bei bestimmten Patientengruppen,</p>

Stellungnehmer: GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>insbesondere bei Kindern, darstellen. In den vorgelegten Studien konnte jedoch durch die Reduktion der erforderlichen Injektionsfrequenz kein Nachweis einer klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität erbracht werden.</p> <p>Aufgrund der methodischen Limitationen der Studie sowie der insgesamt eingeschränkten Evidenzgrundlage stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Albutrepenonacog alfa auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung als nicht quantifizierbar ein. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien ‚gering‘, ‚beträchtlich‘ oder ‚erheblich‘ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p>

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4. Auflage, Dtschl. Ärzteblatt 105:A2121, 2008.
2. Deutsches Hämophileregister, Stand vom 2. 9. 2016. <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](https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-050435)

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



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

**hier: Wirkstoff Albutrepenonacog alfa**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 11. Oktober 2016

von 11.00Uhr bis 11.50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Baxalta GmbH:**

Herr Dr. Keßel

Herr Müller

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

Frau Dr. Averwieser

Herr Dr. Schuster

Herr Dr. Sommerer

Herr Wilke

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

Herr Dr. Dr. Bassus

Frau Seitz

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

Frau Försterling

Herr Zucca

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr. Dr. Klamroth

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel, leicht verspätet – aber das Leben hält ja manchmal Überraschungen bereit, die der Witterung oder sonstigen unabdingbaren Ereignissen geschuldet sind – zu der eigentlich für gestern vorgesehenen Anhörung im Rahmen des frühen Nutzenbewertungsverfahrens für Idelvion, ein Orphan zur Behandlung der Hämophilie B. Basis des Stellungnahmeverfahrens und auch der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. September 2016, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer CSL Behring und Baxalta Shire Stellungnahmen abgegeben haben, zum anderen Sobi, dann Novo Nordisk, dann die DHG und die DGHO in einer gemeinsamen Stellungnahme, dann der BDDH e. V., dann als Kliniker Herr Dr. Brackmann – hier handelt es sich um den akademischen Direktor im Ruhestand des Hämophiliezentrum der Universität Bonn – und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss der guten Ordnung halber für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Das müssen wir ein bisschen genauer machen, weil wir dabei gegenüber gestern etwas durcheinandergeraten sind. Für Behring müsste Herr Dr. Sommerer da sein – jawohl, sehe ich –, dann Herr Wilke – ihn sehe ich auch –, dann Frau Dr. Averwenser – ja –, dann Herr Dr. Schuster – ja, habe ich gesehen –, ferner für Baxalta Herr Müller – ja – und Herr Dr. Keßel – ja –; dann ist für die DGHO Herr Dr. Klamroth eben hereingekommen – jawohl –, dann für Novo Nordisk Herr Dr. Dr. Bassus – ja – und Frau Seitz – ja –, dann für Swedish Orpan Frau Försterling – ja – und Herr Zucca – ja – und für den vfa Herr Rasch – ja. Seien Sie uns herzlich willkommen. Wie üblich gebe ich folgenden Hinweis zum Ablauf: Wir führen Wortprotokoll. Benutzen Sie deshalb bitte jeweils das Mikrofon und nennen Sie entsendende Institution oder Unternehmen, bevor Sie das Wort ergreifen.

Ich würde gern zu Beginn dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, die aus seiner Sicht die zu beanstandenden oder zu kritisierenden oder zu unterstreichenden Punkte aus der Dossierbewertung hier noch einmal in den Fokus zu rücken, will aber im Vorgriff zwei, drei Punkte nennen, die für uns in der heutigen Diskussion besonders bedeutsam sind. Uns würde insbesondere interessieren, wie der Stellenwert der Reduktion der Applikationsfrequenz von zweimal pro Woche auf einmal pro Woche zu betrachten ist: Welche Patientengruppen profitieren von dieser Änderung? Wie sieht die Praxis der Applikation aus? Dann geht es natürlich um die entscheidende Frage nach der Anwendbarkeit und der Übertragbarkeit der Ergebnisse, weil sich in der Studienpopulation ja nur vorbehandelte Patienten befanden, und um die Frage, zu welchem Zeitpunkt man bezüglich der Hemmkörperbildung einen möglichen Langzeitvorteil beurteilen können wird. Es ist ganz klar, dass wir dies zum gegenwärtigen Zeitpunkt eben noch nicht so exakt abschätzen können. Das sind aber nur zwei, drei Dinge, die auf alle Fälle angesprochen werden sollten. Daneben kann natürlich alles erörtert werden, was aus Ihrer Sicht wichtig und zielführend ist.

Frage: Wer möchte für den pU beginnen? – Frau Dr. Averwenser. – Bitte schön, Sie haben das Wort.

**Frau Dr. Averwenser (CSL):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst möchte ich mich ganz herzlich bedanken, dass wir heute die Gelegenheit zur

Anhörung haben, da Sie den Termin von gestern auf heute verlegt haben. Deswegen vielen Dank, dass Sie alle es möglich gemacht haben, heute da zu sein, und dafür, dass wir hier heute noch einmal Stellung nehmen dürfen.

Zunächst möchte ich kurz das Team vorstellen. Zu meiner Rechten sitzt Herr Dr. Sommerer. Er ist Mediziner und für den medizinischen Teil des Dossiers verantwortlich. Zu meiner Linken sitzt Herr Dr. Schuster. Er ist Gesundheitsökonom und hat die Erstellung des Dossiers koordiniert. Daneben sitzt Herr Wilke; er ist Versorgungsökonom. Mein Name ist Elisabeth Averwenser. Ich bin Biologin und vertrete heute hier die Geschäftsführung.

Der Wirkstoff Albutrepenonacog alfa ist unter dem Namen Idelvion als Orphan Drug für die Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie B zugelassen. Hämophilie B ist eine angeborene Blutgerinnungsstörung, bei der zu wenig oder kein Gerinnungsfaktor vorhanden ist. Sie wird in die Schweregrade leicht, mittel und schwer eingeteilt. Diese Einteilung erfolgt auf Basis eines pharmakokinetischen Parameters, nämlich der Menge des endogen gebildeten Faktors IX. Nach der WHO gibt es eine Einteilung, wobei der betreffende Spiegel beim Schweregrad „schwer“ kleiner als 1 Prozent ist; von „mittelschwer“ oder „moderat“ spricht man bei Restaktivitäten von größer 1 Prozent oder kleiner gleich 5 Prozent, und von leichter Hämophilie spricht man bei Spiegeln größer 5 Prozent bis zu 40 Prozent.

Es gibt einen direkten Zusammenhang zwischen der Höhe der Faktor-IX-Restaktivität und den Blutungsraten. Bei Patienten mit Faktorspiegeln unter 1 Prozent haben wir im Mittel höhere Blutungsraten als bei Patienten mit Faktorspiegeln von größer 1 Prozent bis 5 Prozent, also bei der moderaten Hämophilie. Die Erkrankung ist bis heute nicht heilbar, und es ist seit vielen Jahren gängige Praxis und das Ziel der prophylaktischen Hämophilietherapie, dass Patienten mit einer schweren Hämophilie dauerhaft durch die individuelle Faktorgabe in den Bereich einer mittelschweren oder leichten Hämophilie angehoben werden, um damit die Blutungsneigung der Patienten zu reduzieren.

Mit den bisher verfügbaren, gängigen, herkömmlichen Präparaten fällt der Patient bei Dosierung gemäß Fachinformation am Ende des Zeitfensters von drei bis vier Tagen, das heißt, zweimal pro Woche, auf Talspiegel von um die 1 Prozent ab. Aufgrund der Fusion mit Albumin weist Idelvion ein im Vergleich zu den bisher verfügbaren Produkten verbessertes pharmakokinetisches Profil auf. Idelvion hat im Vergleich zu den herkömmlichen Produkten eine 4,3-fach verlängerte Halbwertszeit. Das bedeutet, dass es eine deutlich verlängerte Verweildauer im Blut hat.

In der Prophylaxe mit Idelvion werden daher anders als bei den bisher verfügbaren Produkten bei einer Dosierung gemäß Fachinformation Talspiegel von größer 5 Prozent nicht unterschritten. Selbst bei einem 14-Tages-Applikationsintervall finden wir am Ende der 14 Tage noch Spiegel größer als 5 Prozent. Nach Gabe zum Beispiel von 25 Einheiten Idelvion finden wir nach zehn Tagen auch noch höhere Spiegel als 5 Prozent. Ebenso finden wir bei Gabe von 50 Einheiten nach 14 Tagen noch Spiegel größer 5 Prozent. Das heißt, der Patient kann dauerhaft in den Bereich einer leichten Hämophilie angehoben werden.

So lässt sich auch erklären, dass Idelvion in einem indirekten historischen Vergleich zu anderen Produkten in der Prophylaxe eine Reduktion der annualisierten Gesamtblutungsrate um 44 Prozent und hinsichtlich der spontanen annualisierten Blutungsrate eine Verringerung von 55 Prozent gegenüber den bisher verfügbaren rekombinanten Produkten bewirkt. Diese Reduktion der Anzahl der Blutungen ist aus unserer Sicht ein patientenrelevanter Vorteil.

Dieser verbesserte und längere Schutz war auch für uns als Hersteller eine Motivation, ein Produkt mit einer verlängerten Halbwertszeit zu entwickeln.

Aufgrund der bereits angesprochenen Fusion von Faktor IX und Albumin weist unser Produkt eine vierfach verlängerte Halbwertszeit auf. Das heißt, die Anzahl der intravenösen Behandlungen kann dadurch um mindestens 50 Prozent reduziert werden, bei Erwachsenen sogar um bis zu 75 Prozent. Was heißt das konkret? Herkömmliche Produkte werden im Moment alle drei bis vier Tage appliziert. Das heißt, ich gebe sie zweimal pro Woche und hochgerechnet auf ein Jahr 102-mal. Idelvion kann nun alle sieben oder sogar alle 14 Tage und eventuell in Zukunft alle 21 Tage appliziert werden. Bei einer vierzehntägigen Anwendung haben wir nur 26 Applikationen im Jahr. Das bedeutete eine Reduktion im Vergleich zu den herkömmlichen Produkten von 75 Prozent.

Intravenöse Injektionen werden von den Patienten, besonders natürlich von Kindern, als schmerzhaft empfunden. Das ist selbstverständlich auch eine Belastung für die Eltern. Manche Eltern sind auch nicht in der Lage, die Injektion selbst durchzuführen, weil zum Beispiel die Venenverhältnisse der Kinder schwierig sind. In solchen Fällen ist jede Injektion oder Applikation mit einem Arztbesuch verbunden. Das heißt, bisher mussten die Eltern und Kinder zum Teil bis zu 100 Mal im Jahr einen Arzt aufsuchen, um die notwendige Faktor-IX-Injektion durchführen zu lassen.

Das wöchentliche oder zweiwöchentliche Behandlungsintervall mit Idelvion an einem festen Wochentag ist daher besonders für Kinder und deren Eltern eine Verminderung der Belastung durch diese Erkrankung. Für alle anderen Patienten ist dies natürlich ebenfalls ein relevanter Vorteil, der sich gegebenenfalls auch positiv auf die Therapietreue auswirken kann.

Bis zur Zulassung von Idelvion standen Hämophilie-B-Patienten nur Faktor-IX-Präparate zur Verfügung, die alle drei bis vier Tage appliziert werden mussten. Idelvion kann die Hämophilie B leider auch nicht heilen; aber den Patienten steht nun erstmals eine Therapie zur Verfügung, die aus unserer Sicht die folgenden patientenrelevanten Vorteile bietet: einen dauerhaften Faktorspiegel von über 5 Prozent in der Prophylaxe, die Reduktion der jährlichen Gesamtblutungsrate in der Prophylaxe und eine Reduktion der Injektionsfrequenz um mindestens 50 Prozent. Dies ist aus unserer Sicht ein für Kinder und Eltern signifikanter Vorteil.

An dieser Stelle würde ich jetzt gerne zu meinem Kollegen Herrn Dr. Sommerer überleiten, der noch einmal kurz auf die Ergebnisse der Extension-Studie eingehen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, gern. – Bitte schön, Herr Dr. Sommerer.

**Herr Dr. Sommerer (CSL):** Vielen Dank, Frau Averwieser. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte anwesende Damen und Herren! CSL Behring hat einen beträchtlichen Aufwand betrieben, um ein umfassendes klinisches Entwicklungsprogramm für Idelvion durchzuführen. Die zulassungsbegründenden klinischen Phase-III-Studien bei Erwachsenen und Adoleszenten sowie bei Kindern wurden bereits erfolgreich abgeschlossen. In der Folge hatten Patienten die Möglichkeit, in eine Extensionsstudie mit dem Kürzel 3003 überzuwechseln, von der wir in unserem Dossier und in unserer schriftlichen Stellungnahme bereits berichteten.

In der aktuell noch laufenden Extensionsstudie werden für Erwachsene und Adoleszente sowie für Kinder verlängerte Therapieintervalle von zehn und 14 Tagen evaluiert. Darüber

hinaus können Erwachsene in ein 21-tägiges Dosisregime überwechseln. Der Wechsel in verlängerte Therapieintervalle erfolgt protokollgemäß nach fest definierten Kriterien.

Ergänzend teile ich Ihnen nun aktuelle Zwischenergebnisse aus dieser noch laufenden Studie wie folgt mit: Ich weise explizit darauf hin, dass es sich hierbei um vorläufige Zwischenergebnisse von teils aktuell nicht zugelassenen Dosierungsschemata handelt. Insgesamt 83 Patienten setzten die prophylaktische Behandlung in der Extensionsstudie fort. Bei keinem dieser vorbehandelten Patienten entwickelten sich Hemmkörper oder Antikörper gegen Idelvion. 87 Prozent der Patienten älter als 12 Jahre wechselten von wöchentlichen auf zehn- bis 14-tägige Prophylaxeintervalle. Zehn Erwachsene wechselten von einem 14-tägigen zu einem 21-tägigen Intervall. 46 Prozent der Kinder jünger als 12 Jahre wechselten zu einem zehn- oder 14-tägigen Intervall. Die verlängerten Therapieintervalle, also alle zehn, 14 oder 21 Tage bei erwachsenen und adoleszenten Patienten, gingen mit einer medianen annualisierten Spontanblutungsrate oder AsBR von jeweils 0,01 einher. Bei pädiatrischen Patienten fand sich für das zehntägige Dosierungsintervall ebenfalls eine mediane AsBR von 0,0 und für das 14-tägige Dosierungsintervall eine mediane AsBR von 1,16.

Diese vorläufigen Ergebnisse bestätigen die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase-III-Studien und zeigen, dass die positiven pharmakokinetischen Eigenschaften in Idelvion verlängerte Dosierintervalle bei zugleich niedrigen Blutungsraten ermöglichen können. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, danke schön. – Das war es? – Herzlichen Dank für diese Einführung.

Ich würde einmal mit einer Frage an die DGHO und die DHG beginnen, die heute in Personalunion hier vertreten sind. Sie haben in Ihrer Stellungnahme auch die verlängerte Halbwertszeit als ganz wesentlich herausgestellt und sind zu dem Ergebnis gekommen, dass ein Zusatznutzen in der Möglichkeit der Verlängerung der Infusionsintervalle liegen könne. Allerdings haben Sie dann in der Stellungnahme verschiedene andere Dinge angesprochen, aus denen Sie aber in Ihrem zusammenfassenden Fazit keinen Zusatznutzen ableiten. Sie haben positiv bemerkt, dass es eben keine Bildung von anti-Faktor-IX-Antikörpern in den Zulassungsstudien gegeben habe, was ja ein besonderes Problem bei der Hämophilie-Behandlung darstellt. Sie haben darauf hingewiesen, dass wir hier auch bei den Blutungsergebnissen eigentlich im normalen Rahmen dessen liegen, was bei anderen Produkten zu erkennen ist.

Für mich ergibt sich deshalb die Fragestellung – die Verlängerung der Halbwertszeit und damit die Verlängerung der Infusionsintervalle sind als möglicherweise Zusatznutzenrelevantes Tatbestandsmerkmal klar –: Wie ordnen Sie die nicht eintretende Bildung von Anti-Faktor-IX-Antikörpern in Zulassungsstudien ein? Sagen Sie, da brauchen wir noch einen längeren Beobachtungszeitraum, da brauchen wir mehr Patienten, damit daraus noch etwas abgeleitet werden kann? Ich frage dies, weil es für mich immer ein solcher Faktor ist, bei dem man sagt, das ist nun wirklich ein großes Problem bei den Hämophilie-Patienten. Da hätte ich gern vielleicht noch zwei, drei Sätze, Herr Dr. Klamroth, um eben klarzumachen, wieso das jetzt zwar angesprochen, bei der Nutzenbewertung dann aber ausgeklammert wird. – Bitte schön.

**Herr Dr. Klamroth (DGHO):** Vielen Dank, Herr Hecken. Das sind natürlich relativ viele Fragen auf einmal.

Ich möchte am Anfang Folgendes sagen: Das Grundprinzip der Substitution wird durch das Präparat nicht verändert. Wir ersetzen den fehlenden Faktor IX, und das können wir jetzt einfacher und bequemer für die Patienten machen, indem sie das nicht so häufig intravenös spritzen müssen. Man muss hinzufügen: Der historische Vergleich ist nicht so ganz redlich, denn unsere Therapieschemata haben sich über die Zeit deutlich geändert, sodass man heute auch mit den existierenden Produkten eine Prophylaxe machen kann, bei der man die gleichen Blutungsraten wie mit dem neuen Präparat erreicht. Man muss einfach nur mehr geben und es häufiger geben.

Die Hemmkörperbildung ist bei der Hämophilie B ein viel geringeres Problem als bei der Hämophilie A. Bei der Hämophilie B treten diese Hemmkörper nur in 3 bis 5 Prozent bei diesen zuvor unbehandelten Patienten auf, sodass man dazu in Bezug auf dieses Produkt eigentlich noch überhaupt gar nichts sagen kann, weil die entscheidende Patientengruppe die zuvor unbehandelten Patienten sind, die in diesen Studien noch überhaupt nicht behandelt worden sind. Das waren alles zuvor bereits behandelte Patienten. Von daher besteht da die Hoffnung, ja, aber bisher lässt sich darüber keine Aussage treffen, dass das wirklich ein Vorteil ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Klare Aussage, danke schön. – Wen haben wir jetzt? Weitere Fragen? – Herr Kulig, bitte.

**Herr Kulig:** Ich habe zwei Fragen. Was ist denn für den Patienten das Wichtigste und Augenscheinlichste, wenn er bei einer Bedarfstherapie die Blutung behandelt? Geht es darum, dass die Blutung möglichst schnell stoppt, geht es um Schmerzen? Welches sind die Kriterien für einen Patienten? Gibt es da Unterschiede, wenn er auf einer Bedarfsbehandlung ist oder bei einer prophylaktischen Behandlung, weil da vielleicht eine Restaktivität des Produkts noch vorhanden ist? Das würde mich einmal von einem Firmenvertreter oder auch den Fachgesellschaften interessieren.

Die zweite Frage bezieht sich dann auf nicht behandlungsbedürftige Blutungen. Aber das frage ich dann nachher.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Zuerst einmal die Firma, dann die Patientenvertretung.

**Herr Dr. Sommerer (CSL):** Vielen Dank. – Zur ersten Frage: In der Bedarfsbehandlung ist aus unserer Sicht vorrangig, dass die Blutung zum Stehen kommt, das heißt, dass die Blutung effektiv behandelt wird. Dazu konnten wir in unserem klinischen Studienprogramm zeigen, dass in weit über 90 Prozent der Fälle Blutungen effektiv behandelt wurden, nämlich in 94 Prozent der Fälle für die Patienten älter als 12 Jahre und konkret in 96 Prozent der Fälle bei den Kindern jünger als 12 Jahre. Die Einschätzung erfolgte in diesem Fall durch den behandelnden Arzt, und die Einschätzung wurde in den genannten 94 bzw. 96 Prozent der Fälle als exzellent oder gut betrachtet. Das sind im Übrigen vergleichbare Werte, wie man sie auch, wie Herr Dr. Klamroth gerade schon ansprach, bei anderen Faktorpräparaten sehen würde. Auch hier konnten wir für unser Produkt eine gleich gute Wirksamkeit in unserem Studienprogramm sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich die Meldung eines Patientenvertreters. – Herr Kalnins, bitte, dann Frau Müller und Herr Kulig.

**Herr Kalnins:** Ich möchte nur eine Anmerkung zu der Frage machen. An sich ist heute der Standard, dass wir diese Patienten mit einer Prophylaxe behandeln und nicht auf Bedarf, wie Sie es am Anfang erst einmal dargestellt haben.

Das Nächste, was ich jetzt vielleicht direkt anschließen kann, ist das Statement der themenbezogenen Patientenvertretung. Wir sehen hier wirklich eine Win-win-Situation tatsächlich für alle Gruppen: a) Die Patienten brauchen sich weniger zu spritzen. b) Es ist zu erwarten, dass die Faktorspiegel höher sind und dadurch weniger spontane Blutungen eintreten werden. c) Insgesamt dürften für die Kostenträger dadurch auch die Gesamtjahresbehandlungskosten sinken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller und dann Herr Kulig.

**Frau Dr. Müller:** Ich hätte noch einmal eine Frage an die Fachgesellschaften oder die Kliniker, weil die Applikationsfrequenz eben kurz angesprochen wurde: Wie ist das in der Realität, wie ist das bei Kindern, wie ist es bei Jugendlichen? Es wurde hier vom pharmazeutischen Unternehmer angesprochen, dass tatsächlich intravenöse Applikation teilweise durch die Eltern durchgeführt wird. Wie sehen Sie das? Wie sind Ihre Erfahrungen? Wie problematisch ist es bei diesen Kindern und Jugendlichen? Wie gehen sie damit um? Welche Erfahrungen gibt es mit Applikation durch Ärzte, mit Applikation durch Eltern? Das ist ja eine Sondersituation. Wir haben häufiger subkutane Applikation, wenn wir so etwas diskutieren; intravenös ist ja noch einmal etwas anderes.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Klamroth, bitte.

**Herr Dr. Klamroth (DGHO):** Das ist auf jeden Fall ein Problem; das muss man ganz klar sagen. Wir fangen die Therapie bei den Patienten mit einer schweren Hämophilie heutzutage im Alter von zehn, zwölf Monaten an. Das können Sie sich vorstellen: Das sind kleine Kinder; sie werden in der Regel dann noch in den Kopf in die Vene gespritzt. Die Eltern lernen es relativ zügig. Da macht es aus meiner Sicht durchaus einen Unterschied aus, ob ich das im Gegensatz zu zweimal pro Woche nur einmal pro Woche oder gar nur alle zwei Wochen geben muss.

Bei den Jugendlichen, so denke ich, ist es eher keine Frage der Technik – der venöse Zugang klappt in der Regel gut –, sondern eher eine Frage der Adhärenz des Patienten an die empfohlene Therapie, und auch da ist es zumindest vorstellbar, obwohl das nicht direkt gezeigt worden ist, dass seltener Injektionen die Therapieadhärenz fördern, wenn ich das also nur alle zwei Wochen und nicht zweimal pro Woche machen muss. Zumindest nach unserer Vorstellung hat dies für die Adhärenz des Patienten durchaus Vorteile.

Folgendes möchte ich noch einmal betonen: Ich glaube nicht, dass die Effektivität besser ist, weil wir mit der heutigen Therapie genau die gleichen Faktorspiegel erzielen können, wenn wir die Präparate einfach mehr und häufiger geben. Aber der Patient macht wahrscheinlich deutlich besser mit, und dadurch wird die Therapie verbessert – dies als Spekulation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, Nachfrage.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank, das hat es für mich schon sehr viel plastischer gemacht, vor allem auch die Bemerkung mit den Säuglingen und den Kopfvenen. Das ist ja alles nicht einfach.

Jetzt noch einmal zu den Jugendlichen: Wir haben jetzt gesagt, es ist nicht gezeigt worden, aber Sie gehen davon aus, dass möglicherweise die Adhärenz bei selteneren Applikationen besser werde. Erleben Sie es häufiger, dass Jugendliche – ich sage es einmal so salopp –, so wie sie es in anderen Bereichen tun, dann wirklich schwänzen, oder kommt das nicht vor oder selten vor?

**Herr Dr. Klamroth (DGHO):** Doch, das ist sehr treffend formuliert. Wir versuchen jetzt aus der Erfahrung, vor der Pubertät die Verantwortung der Heimselbstbehandlung in die Hände des Kindes zu legen. Das heißt, sie lernen mit zehn, elf, zwölf Jahren, selber diese intravenöse Injektion vorzunehmen, damit es in der Pubertät nicht gegen Mutter, Vater, Eltern instrumentalisiert wird. Aber es gibt bei allen diesen jungen Männern eine Phase der Rebellion. Je nachdem, wie gut sie vorher geführt worden sind, kommen sie schnell wieder zurück, sodass sie regelmäßig spritzen; aber viele spritzen dann über einen gewissen Zeitraum auch nur sporadisch. Insofern glaube ich schon, dass dieses Präparat mit der verlängerten Halbwertszeit an dieser Stelle deutliche Vorteile hat. Wenn ich da nämlich nur sporadisch spritze, habe ich im Idealfall für drei Wochen Schutz, mit dem anderen Präparat nur für drei bis fünf Tage.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Auch dazu, Frau Grell? – Dann würde ich Frau Grell dazwischen nehmen, weil es auch zu diesem Punkt ist. – Ich nehme jetzt mit Befriedigung zur Kenntnis, dass es bei der heutigen Jugend noch Phasen der Rebellion gibt, und sei es nur bei der Adhärenz in Bezug auf Arzneimittel. Das hätte ich gar nicht so gedacht. – Aber bitte schön, Frau Grell, von der Rebellion zurück zur Evidenz.

**Frau Dr. Grell:** Haben Sie einen Überblick, wie viele Patienten einen dauerhaften Zugang mittels Port und Shunt haben? Das findet sich ja auch auf Ihrer Webseite. Wir haben auch reichlich Anträge in diese Richtung. Insofern wäre das die Frage.

**Herr Dr. Klamroth (DGHO):** Da gibt es verschiedene überzeugende Theorien. In Deutschland generell versuchen wir, Ports und Shunts zu vermeiden. Das heißt, wir versuchen, nach Möglichkeit die Venen des Kindes zu nutzen. Es gibt andere Länder, zum Beispiel Finnland, in denen jedes hämophile Kind mit dem zwölften Lebensmonat einen Port implantiert bekommt, über den dann die intravenöse Applikation erfolgt, mit dem Risiko der Portinfektion und anderen Nachteilen, sodass wir dies in Deutschland eigentlich eher zu vermeiden suchen.

Es gibt aber Patienten, die so schlechte venöse Verhältnisse haben, um die Prophylaxe zu ermöglichen, dass man dann in Deutschland eher einen Port oder seltener dann einen Shunt ähnlich wie bei Dialysepatienten implantiert. Das liegt bei uns am Zentrum im niedrigen einstelligen Prozentbereich. Das sind jetzt bei uns ungefähr zwei Patienten von 150, die einen Shunt haben, und es sind sieben Patienten mit einem Port.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Grell, Nachfrage.

**Frau Dr. Grell:** Wir sehen auch, dass das eine gewisse Heterogenität hat, soweit wir das aus der Begutachtungserfahrung kennen. Aber auf Ihrer Webseite findet sich ja, dass auch

DGHO-Vorstandsmitglieder dies täglich implantieren. Insofern kann es nicht so ganz selten sein.

**Herr Dr. Klamroth (DGHO):** Das ist natürlich eine andere Patientengruppe. Patienten mit einer Krebserkrankung, die eine Chemotherapie brauchen, bekommen natürlich routinemäßig einen Port implantiert. Aber der hämophile Patient zur Behandlung seiner Blutungsneigung bekommt routinemäßig nur dann einen Port implantiert, wenn er eine Immuntoleranztherapie benötigt. Das bedeutet täglich zweimalige intravenöse Injektionen, und das schafft kein normales Venensystem des ein-, zwei- oder dreijährigen Kindes.

**Frau Dr. Grell:** Entschuldigung, das war ein Missverständnis. Ich zitiere von der Hämophilie-Webseite Ihrer Fachgesellschaft im Forum der DHG, wo als Antwort auf eine Frage nach Hämophilie und Kleinkind gesagt wird, ein Vorstandsmitglied implantiere das täglich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Die DHG sitzt hier in Person von Herrn Klamroth.

**Herr Dr. Klamroth (DGHO):** Ich würde das ganz klar dementieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay.

(Zuruf von Frau Dr. Müller)

**Frau Dr. Grell:** Hier geht es nur um die Hämophilie, und Skandinavien hat das regelmäßig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Ordnungsruf: Wir sollten hier keine Diskussionen unter den Bänken führen, weil die Bänke hier die Stellungnehmer eingeladen haben, um ihnen Fragen zu stellen. Also, wenn es hier Aufklärungsbedarf zwischen Kassenärzten und Kassen oder im Medizinischen Dienst gibt, dann bitte ich ihn nach Ende der Anhörung hier hinreichend zu befriedigen; ich stehe zur Verfügung. Wir sollten jetzt eben Fragen stellen, und wer was auf seiner Website hat, das nehmen wir zur Kenntnis, und das werden wir dann eben auch noch überprüfen. – Das nächste Fragerecht hat Herr Kulig, dann Frau Teupen.

**Herr Kulig:** Noch einmal eine Nachfrage zu meiner ersten Frage; sie bezog sich nämlich hauptsächlich auf die Bedarfsbehandlung, auch wenn das nicht unbedingt der Standard sein mag. Trotzdem war sie für uns schwierig zu beurteilen. Sie haben es ja in Ihrer Studie auch untersucht. Deswegen noch einmal: Sie sprachen von Zufriedenheit der Patienten. Aber meine Frage war, welche Kriterien für die Patienten wichtig sind. Zufriedenheit ist nur ein Begriff. Aber was geht wirklich ein? Was ist wichtig für den Patienten, und welche Kriterien sollten da abgefragt werden? – Dies noch einmal zur ersten Frage.

Die zweite Frage bezieht sich auf den Stellenwert der nicht behandlungsbedürftigen Blutungen. Welche Möglichkeiten gibt es, diese am besten zu erfassen, welche Rolle spielen sie, und wie kann man sie valide erfassen, um auch diese zu beurteilen? Ich meine, Sie haben sie ja auch in Ihren Studien erfasst und dargestellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Sommerer? – Bitte schön, Herr Sommerer.

**Herr Dr. Sommerer (CSL):** Vielen Dank für die beiden Fragen. – Um noch einmal auf Ihre erste Frage zurückzukommen: Meine Antwort bezog sich nicht auf die Patientenzufriedenheit, sondern auf die Beurteilung der hämostatischen Wirksamkeit, also die Beurteilung des-

sen, ob nach Infusion von Idelvion die Blutung wirkungsvoll behandelt wurde. Darauf bezogen sich die beiden von mir genannten Zahlen. Die Einschätzung erfolgte durch den behandelnden Arzt.

Vielleicht ergänzend noch hierzu: Als Gütekriterium wird in diesem Zusammenhang, in diesen klinischen Studien nicht nur mit Idelvion, sondern auch mit anderen Faktorpräparaten in der Behandlung der Hämophilie B sowie im Übrigen auch der Hämophilie A der Aspekt herangezogen, wie viele Injektionen erforderlich werden, um eine Blutung erfolgreich zu behandeln. Hier haben wir gefunden, dass in der Altersgruppe der Patienten größer gleich 12 Jahre mit Idelvion 99 Prozent aller Blutungen mit ein oder zwei Injektionen erfolgreich behandelt werden konnten. In dem Patientenkollektiv der Kinder, also der Patienten jünger als 12 Jahre, wurden 97 Prozent aller Blutungen mit ein oder maximal zwei Infusionen erfolgreich behandelt, sodass sich aus meiner Sicht die Antwort, die ich vorhin schon gab, nur wiederholen lässt: Das wichtigste Kriterium ist die erfolgreiche Behandlung der Blutung. Aber vielleicht wäre die Patientensicht hierzu noch heranzuziehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend dazu Herr Dr. Klamroth.

**Herr Dr. Klamroth (DGHO):** Noch einmal zu den nicht behandlungsbedürftigen Blutungen: Eigentlich gibt es keine nicht behandlungsbedürftigen Blutungen. Es gibt den Begriff der subklinischen Blutung, die der Patient nicht bemerkt und von denen wir annehmen, dass sie dann auftreten, wenn der Faktorspiegel über einen längeren Zeitraum kleiner 1 Prozent ist, und die auch langfristig zu einer Gelenkschädigung führen können. Der Vorteil der hoch dosierten Prophylaxe wäre, dass man den Spiegel dauerhaft deutlich über 1 Prozent hält, um diese subklinischen Blutungen zu verhindern.

Was die Effektivität des Produktes in der Behandlung akuter Blutungen angeht, die traumatisch ja immer auftreten können, sehen wir eigentlich keinen Unterschied zu den Standard-Faktor-IX-Präparaten. Von einem theoretischen Gesichtspunkt her müsste ich mit diesem Produkt eigentlich seltener nachspritzen, weil die Halbwertszeit natürlich länger ist und dadurch die zweite Gabe möglicherweise bei einem Standardprodukt häufiger sein könnte. Ich formuliere es einmal ganz vorsichtig, weil das natürlich nicht direkt verglichen worden ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Aber Sie hatten ja eben bereits ausgeführt, von der Wirksamkeit her sähen Sie eigentlich keinen Unterschied. Was eine Rolle spielen kann, ist eben der theoretisch niedrigere Faktorverbrauch durch die verlängerte Halbwertszeit und dann möglicherweise – ich glaube, darauf zielte die Frage von Herrn Kulig ab – das bessere Befinden des Patienten, weil er eben nicht zweimal pro Woche oder jede Woche, sondern möglicherweise nur alle 14 Tage einer entsprechenden Injektion bedarf. – Herr Wilke, Sie hatten sich dazu gemeldet.

**Herr Wilke (CSL):** Sehr geehrter Herr Professor, sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank. – Herr Kulig, ich halte die Frage für sehr wichtig. Ja, es gibt auf der einen Seite die Beantwortung aus der Sicht der Wirksamkeitsparameter, und auf der anderen Seite gibt es natürlich all die emotionalen Aspekte und Soft Skills, die die Patienten auch haben. Das sind allein schon einmal die Angst vor einer Blutung, die Angst vor den Langzeitkomplikationen, die Angst vor den kleineren Blutungsepisoden, die sie haben. Aus dieser Angst – das wissen wir auch aus sehr vielen Gesprächen mit den Kostenträgern – resultieren eben auch Zusatzinjektionen, um den Spiegel zu halten, um Lebenssituationen zu überstehen usw. Dazu

gibt es verschiedene Patientenbefragungen auf europäischer Ebene, aber auch auf der deutschen Ebene, innerhalb derer Patienten genau diese emotionalen Geschichten adressiert haben. Da sehen wir eben tatsächlich einen Benefit durch einen hohen Spiegel mit einem großen Applikationsintervall, die Patienten dahin zu bringen, ihnen mehr Flexibilität in ihrer Lebensführung zu geben. Das waren solche Aspekte, die die Patienten immer wieder adressiert haben: Angst vor Blutungen, Angst vor Langzeitkomplikationen, Stabilisierung der Situation, diese emotionalen Dinge. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wilke. – Frau Teupen, dann Herr Müller.

**Frau Teupen:** Sie haben es gerade noch einmal ganz gut beschrieben, was die Patienten betrifft. Jetzt zu meiner Frage: Sie haben zumindest in einer Studie 2013 den HAEMO-QoL eingesetzt, jedoch nur bei Kindern. Wieso geschah dies nicht auch bei den wirklich interessanten Gruppen der Jugendlichen, um zum Beispiel genau das abbilden zu können, was im Raum steht? Für den historischen Vergleich hätte man natürlich auch noch den SF-36 einsetzen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte schön, Herr Sommerer.

**Herr Dr. Sommerer (CSL):** Vielen Dank für die Frage, Frau Teupen. Dazu lässt sich aus unserer Sicht nur antworten: CSL Behring ist ein global agierendes Unternehmen. Die klinischen Studien und das gesamte klinische Studienprogramm wurden demgemäß von globaler Seite aus geplant. Dementsprechend kann ich leider nur antworten: Die Konzeptionierung ist so erfolgt, wie sie erfolgt ist, und deshalb ist leider eine Quality-of-Life-Messung nur in der Studie für die pädiatrischen Patienten, also in der Studie 3002, erfolgt, leider nicht in der Erwachsenen-Studie oder im Rahmen des übrigen Studienprogrammes.

Zur Frage nach dem herangezogenen Instrument: In unserer Studie ist der HAEMO-QoL als Quality-of-Life-Instrument zur Messung der krankheitsspezifischen Lebensqualität herangezogen worden. Wie Sie bereits sagten, waren es in anderen Studien SF-36 oder EQ-5D. Auch hier lässt sich nur sagen: Die hier im Raum Anwesenden hatten leider keinen Einfluss auf die Planung und Konzeptionierung des klinischen Studienprogrammes.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Müller und dann Herr Mayer.

**Herr Müller:** Ich habe eine Frage an Herrn Klamroth. Können Sie etwas zur Lebenserwartung von Hämophilie-IX-Patienten in Deutschland im Verhältnis zur Normalbevölkerung sagen? Gibt es dazu Daten? Könnten Sie vielleicht auch noch etwas zur Morbidität dieser Patienten sagen?

**Herr Dr. Klamroth (DGHO):** Wir gehen davon aus, dass ein Kind, das heute mit Hämophilie geboren wird, praktisch mit der modernen Substitutionstherapie eine annähernd normale Lebenserwartung hat. Wir können es jetzt mit den aktuellen Zahlen schlecht beurteilen, weil ein großer Teil der Patienten mit schwerer Hämophilie mit HIV und mit Hepatitis C infiziert worden ist. Die HIV-Patienten sind in der Regel jetzt schon verstorben. Diejenigen, die derzeit noch leben, werden jetzt mit der doch sehr effektiven Therapie behandelt. Momentan versterben fast die meisten Patienten an Folgen der Leberzirrhose oder am hepatozellulären Karzinom, wenn die Hepatitistherapie nicht erfolgreich war, sodass man das für die jetzigen

Patienten noch nicht sagen kann. Aber mit der heutigen sicheren Therapie haben die Kinder unter der modernen Substitution eine annähernd normale Lebenserwartung.

Hinsichtlich der Morbidität sind die Gelenkschäden durch Blutungen in die Gelenke am gravierendsten. Diesen Parameter kann man in diesen kurzfristigen Studien nur sehr schwer erfassen, weil dies eine Entwicklung über zehn, 20 Jahre ist. Wenn Kinder Blutungen in die Gelenke erleiden, bekommen sie mit 30 oder 40 Jahren die kaputten Gelenke und brauchen dann ihren Gelenkersatz.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzung dazu, Patientenvertretung.

**PatV:** Zur Frage von Herrn Müller: Es gibt eine amerikanische Studie, die aussagt, dass die Hämophilen, selbst wenn man HCV und HIV herausrechnet, eine um etwa 12 Jahre verkürzte Lebenserwartung haben. Nun ist diese Studie auch schon etwas älter, sodass sich zwischenzeitlich dieser Zeitraum verringert haben könnte; aber insgesamt ist ansonsten noch mit der Verringerung der Lebenserwartung zu rechnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich werte die Gestik und Mimik von Herrn Dr. Klamroth so, dass er sagt: Die vom themenbezogenen Patientenvertreter vorgetragene Evidenz ist ihm in dieser Form nicht bekannt.

**Herr Dr. Klamroth (DGHO):** Die Amerikaner können wir nicht zählen; da ist ja über die Hälfte nicht versichert. Sie haben ja gar keine adäquate Therapie. Das ist meines Erachtens kein guter Vergleich.

Wenn man es mit den Zahlen aus England vergleicht, die das beste Register haben, so hat sich die Lebenserwartung dort relativ gut angenähert. Sie ist nur noch um wenige Jahre verkürzt, von Daten aus dem Jahr 2000, sodass ich immer noch heute sagen würde, unter der modernen Therapie annähernd normal. Ich habe nicht gesagt, die gleiche Lebenserwartung, aber eine annähernd normale Lebenserwartung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay; dann haben wir das auch geklärt. – Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Ich will nur noch einmal ganz kurz nachfragen, weil ich ein bisschen verwirrt war. Sie haben vorhin neue Daten zu verlängerten Dosisintervallen vorgestellt. Ich wollte jetzt wissen: Wie ist jetzt noch einmal aktuell der Stand? Was ist die für die Nutzenbewertung vorliegende empfohlene zulassungskonforme Anwendung? Wie oft muss es injiziert werden? Es geht einfach um einen Vergleich, weil wir jetzt von zwei bis drei Wochen gesprochen haben. Ist es jetzt Fakt, dass sie alle drei Wochen spritzen können, oder wie lautet momentan die Empfehlung?

**Herr Dr. Sommerer (CSL):** Die Zulassung in Deutschland sieht aktuell so aus, dass das Dosierregime für erwachsene Patienten, also für Patienten größer 12 Jahre – so wurde es hier auch im Rahmen der Studien definiert –, 35 bis 50 Einheiten Idelvion pro Kilogramm Körpergewicht einmal die Woche vorsieht. Bei Patienten, die auf diesem Therapieregime stabil sind, kann auch mit 75 Einheiten alle zwei Wochen behandelt werden. Bei Kindern sieht das Label aktuell 35 bis 50 Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht einmal pro Woche vor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Die Daten, die Sie eben vorgetragen haben, waren aus meiner Sicht aus der derzeit laufenden Extensionsstudie herausgezogen, das heißt aus etwas, wozu Sie noch gar keine Zulassung haben, sondern bei dem Sie jetzt überlegen, wie man es eben verlängern kann, nicht?

**Herr Dr. Sommerer (CSL):** Das ist korrekt. Das ist die derzeit laufende Studie 3003.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Also sind sie für die derzeitige Nutzenbewertung nicht von Relevanz. Das ist ja Ihre Frage? – Okay. – Ja, gerne, Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Ganz kurz noch einmal eine Nachfrage: Welche Kriterien haben Sie da angelegt? Wie lange muss man mit der wöchentlich einmaligen Behandlung laufen können, um dann das Intervall zu verlängern, bzw. was wird an Untersuchungen gemacht? Geht es dann um die Spontanblutungen, oder werden da irgendwelche Faktorbestimmungen oder irgendetwas vorgenommen, was dann sozusagen die längere Intervalldauer ermöglichen könnte?

**Herr Dr. Sommerer (CSL):** Die Kriterien in der klinischen Studie 3001 – es geht ja hier um die Erwachsenen- und Adoleszenten-Studie – sahen wie folgt aus: Patienten, die auf einem Therapieregime einmal pro Woche mit Idelvion stabil waren, das heißt, eine stabile Dosis über einen gewissen Zeitraum erhielten, die innerhalb der letzten vier Wochen, also innerhalb des letzten Monats vor geplanter Dosisumstellung, keine Spontanblutung erlitten und die auf ein verlängertes Therapieregime umgestellt werden wollten, konnten dies tun, sofern die wöchentlich zu applizierende Dosis kleiner gleich 40 Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht betrug. Diese Patienten qualifizierten sich für eine Umstellung auf einmal alle 14 Tage.

Sofern sich die wöchentliche Dosierung auf kleiner gleich 50 Einheiten pro Kilogramm und größer 40 Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht belief, waren diese Patienten qualifiziert, in ein Therapieregime einmal alle zehn Tage zu wechseln. Also, kleiner 50, größer 40 – einmal alle zehn Tage, kleiner gleich 40 – einmal alle 14 Tage, sofern in den letzten vier Wochen keine Spontanblutungen vorlagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Ganz kurze letzte Nachfrage: Das steht doch so in der Fachinformation, übernommen aus der Studie? Das heißt, der Patient oder der Arzt wird dann genau diese Vorgehensweise nachvollziehen müssen?

**Herr Dr. Sommerer (CSL):** Exakt. In der Fachinformation steht es mit anderen Worten. Es steht darin, dass der Patient auf diesem Initialregime stabil sein sollte und dass dann verlängerte Therapieintervalle infrage kämen. Bei der Dosierung einmal alle 14 Tage werden 75 Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht empfohlen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kulig, bitte.

**Herr Kulig:** Meine Nachfrage bezieht sich genau auf Ihre Ausführungen, dass man ungefähr vier Wochen beobachtet und man dann, sofern die Patienten stabil sind, also keine Spontanblutungen haben, auch das Intervall verlängern kann. Die Ergebnisse hinsichtlich der annualisierten Blutungsraten zeigen, dass sie ja doch sehr selten sind. Reichen angesichts dessen vier Wochen aus, um zu entscheiden, ein Therapieregime umzustellen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Sommerer.

**Herr Dr. Sommerer (CSL):** Die Frage, ob eine Umstellung in ein verlängertes Therapieintervall Sinn macht, wurde im Rahmen unserer klinischen Studien natürlich aufgrund einer Entscheidung zwischen dem behandelnden Arzt und dem Patienten beantwortet. Also, es wurde nicht am grünen Tisch entschieden. Es war auch keine Vorgabe von uns, dem pharmazeutischen Unternehmer, dass eine Umstellung erfolgen musste, sondern dies war lediglich eine Option, die im Rahmen der klinischen Studie 3001 nach 26 Wochen Behandlung auf einem Therapieregime, nämlich einmal alle sieben Tage, den Patienten im Prophylaxe-Arm 1 offenstand, um während der zweiten Hälfte der Studie dann in einem verlängerten Therapieintervall entweder einmal alle zehn Tage oder einmal alle 14 Tage zu verbleiben. Den Patienten stand aber auch offen, für die zweite Hälfte der Studie mit der Therapie einmal alle sieben Tage fortzufahren.

Ich gebe Ihnen völlig recht: Die Hochrechnung einer annualisierten Blutungsrate oder annualisierten Spontanblutungsrate – je nachdem, welchen Teil man betrachten möchte – machte natürlich keinen Sinn, wenn man nur vier Wochen betrachtete. Deshalb wurden in unserer klinischen Studie lediglich für jene Patienten annualisierte Spontanblutungsrate errechnet, die Minimum 12 Wochen Behandlung erfahren haben. Für die Entscheidung des behandelnden Arztes, ob eine Verlängerung der Therapieintervalle sinnvoll ist, macht aus meiner persönlichen Sicht eine längere Betrachtung Sinn. Im Rahmen unserer klinischen Studie war eben dieses Vier-Wochen-Kriterium angelegt worden. Anders herum gab es aber auch die Möglichkeit, dass Patienten, die auf einem verlängerten Therapieintervall nicht stabil waren, wieder zurück in ein verkürztes Therapieintervall wechseln konnten. – Ich hoffe, das beantwortet Ihre Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dr. Klamroth.

**Herr Dr. Klamroth (DGHO):** Vielleicht noch einmal etwas aus dem klinischen Alltag: Wir haben ja im Erwachsenenalter häufig eine sehr individualisierte Therapie, und wir nutzen da durchaus den Surrogatparameter Faktorspiegel. Natürlich ist das Interesse der Patienten groß: Sie möchten nicht mit einmal pro Woche anfangen, auch wenn das so in der Fachinformation steht, sondern sie möchten nach Möglichkeit ein langes Intervall haben, und dann werden Faktorspiegel als Surrogatparameter gemessen; denn bei dieser doch sehr geringen Blutungsrate die Blutungsrate zu beobachten, dauert selbstverständlich viel zu lange.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wilke, dann Herr Mayer.

**Herr Wilke (CSL):** Noch einmal zu Ihnen und Ihrer Frage, Herr Kulig: Aus versorgungsökonomischer Sicht ist die Hämophilie natürlich erst einmal eine sehr individuell durch Patient und Arzt steuerbare Krankheit, die extrem auf dieses individualisierte Therapieschema abgeht. Ich muss mir also wirklich jeden einzelnen Patienten angucken, wie auch Herr Dr. Klamroth schon ausgeführt hat: Wie kann er das verkraften? Bekommt er eine Therapieintervallverlängerung hin, ab wann und zu welchem Zeitpunkt?

Es ist schwierig, so etwas in einem statischen Studiensetting nachzuvollziehen; die Versorgungsrealität ist immer schwierig nachzuvollziehen. Aber unsere Erfahrung auch aus den Gesprächen heraus ist, dass Patienten und Ärzte tatsächlich in einer individualisierten Therapieplanung diese Planung vornehmen. Ich kann nur das unterstützen, was Herr

Dr. Klamroth ebenfalls sagte: Sie wollen schnell auf ein langes Therapieintervall mit höchster Flexibilität wechseln – eben das wollen wir hier anbieten, auch aus den Gründen des Zusatznutzens –; aber natürlich muss es vorher genau abgeklärt sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Ich habe dazu noch einmal eine klinische Frage. Wie ist es bisher? Wie wird, wenn sie alle zwei bis drei Tage oder zwei- bis dreimal in der Woche spritzen, diese seltene Blutungshäufigkeit zu klären versucht? Diese kleinen Gelenkeinblutungen merkt man ja vielleicht nicht. Wird da auch mit Spiegelbestimmungen versucht, in der Anfangszeit oder regelmäßig oder wie oft versucht, diesen Surrogat Spiegel für diese Blutungen heranzuziehen?

Ich frage dies, weil es für mich jetzt nicht so ganz klar ist. Ich kenne diese Gelenkblutungen hauptsächlich von der Hämophilie A. Sie verursachen chronische Schäden. Das heißt, man spürt sie anfangs oder längere Zeit nicht, hat dann aber möglicherweise schon einen strukturellen Schaden, der durch die Blutungen verursacht wurde und erst dann symptomatisch wird, wenn man vielleicht nicht mehr so viel Reversibilität hat. Wie ist das jetzt in diesem Falle? Wie wird es bis jetzt bei dieser geringen Blutungshäufigkeit überwacht, und was wäre der Unterschied, wenn man das Intervall verlängerte? Müsste man den Spiegel dann häufiger kontrollieren, oder wie sind die Plasmaverläufe? Als wie sicher kann man praktisch diesen Surrogat Spiegel, diesen Faktorspiegel heranziehen, um zu sagen, okay, die Blutungen werden sicherlich nicht auftreten, auch diese nicht symptomatischen Blutungen?

**Herr Dr. Klamroth (DGHO):** Bisher machen wir das ja genau so: Wir geben eine Dosis, in der Regel 20 bis 30 Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht, zweimal pro Woche, und wir monitoren die Pharmakokinetik des Patienten auf jeden Fall durch den Talspiegel vor der nächsten Injektion; da sollte auch Faktor IX, wenn man es jetzt einfach formuliert, vorhanden sein. Über die Höhe des Spiegels wird zurzeit noch trefflich gestritten; aber ich sage einmal, er soll größer als 1 Prozent sein. Damit kann man dann diese spontanen oder subklinischen Blutungen aus unserer Sicht wahrscheinlich relativ gut vermeiden.

Das ist mit dem neuen Präparat nicht anders. Das Grundprinzip der Therapie bleibt identisch: Ich substituiere den fehlenden Faktor und versuche ihn immer vorhanden sein zu lassen. Das kann ich eben deutlich einfacher mithilfe eines Produkts mit einer längeren Halbwertszeit machen als mit der existierenden Therapie, und dies bei gleicher Effektivität.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wilke.

**Herr Wilke (CSL):** Nur noch als kurze Anmerkung dazu: Wir sprechen teilweise über das Krankheitsbild Hämarthropathie.

(Zuruf: Das gibt es nicht!)

– Das gibt es schon. Auf der Grundlage der Blutungen entstehen eben diese Langzeitgelenkschäden, die dem Patienten dann eben auch echt Sorgen und Probleme machen.

Durch Idelvion und die 5-Prozent-Spiegel, die wir damit über 14 Tage erreichen, besteht da natürlich der längere Schutz. Der Spiegel geht eben nicht mehr herunter, es muss nicht gleich wieder substituiert werden, sondern der Patient hat per se einen längeren Schutz. Das

wäre dann ein Punkt, dies über Langzeitdaten nachzuweisen. Solche Daten haben wir eben im Moment nicht. Aber es ist eine gute Annahme, die wir da treffen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Mayer, noch eine Frage, so spannend das Krankheitsbild auch ist. Aber Faktum ist – ich will es einfach nur noch einmal in Erinnerung rufen –, dass die EMA einen signifikanten Benefit mit Blick auf die Halbwertszeitverlängerung zuerkannt hat, dass wir zu allem anderen relativ wenig valide Daten haben, dass die Sicherheitsprofile einigermaßen vergleichbar sind und dass die Blutungsereignisse auch einigermaßen vergleichbar sind. Insofern ist es spannend. Ich möchte mich auch nicht den Patienten und der Patientenvertretung verschließen. – Bitte schön.

**Herr Dr. Mayer:** Noch ein letztes Mal ganz kurz zu diesem verlängerten Intervall. Die Plasmaspiegel sind dann also länger über einem bestimmten Bereich, durch das Albumin bedingt. Die Frage ist für mich jetzt einfach, da die Kurve dann wahrscheinlich irgendwie flacher verläuft: Ist man dadurch länger in einem sozusagen übertherapeutischen Bereich, damit man trotz des verlängerten Intervalls praktisch noch immer bei einem genügend hohen Plasmaspiegel wieder reinjiziert? Diese Frage stellt sich, denn wenn dann die Dosis vergessen wird oder wenn dann eine verzögerte Dosis nicht zugeführt wird, ist ja möglicherweise der Spiegel schneller unten.

Ist das ein treppenförmiger Verlauf, bei dem ich dann sage, wenn ich jetzt nach drei Wochen injiziere, dann bin ich viel tiefer, oder muss ich sozusagen trotzdem in einem schon übertherapeutischen Bereich nachinjizieren? Ansonsten verstehe ich dieses Verlängerungsintervall nicht so ganz. Das sind dann praktisch einfach Gipfel, die wahrscheinlich flacher verlaufen oder viel höher verlaufen müssten, damit ich trotzdem die Sicherheit habe, dass ich nach drei Wochen, wenn ich dann injiziere, sozusagen nicht subtherapeutisch war, aber auch dann, wenn ich es an einem Tag vergesse, nicht möglicherweise zu tief unten bin. – Vielleicht bin ich zu blöd für die Kinetik.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Klamroth, erklären Sie es uns. – Zuerst Herr Klamroth, dann Herr Sommerer. Also, fällt er nach drei Wochen in ein tiefes Loch, weil er dann schon ganz unten ist, sodass der Schaden ganz groß ist, oder ist es ein ähnlicher Verlauf, wie wenn er alle zwei Tage injiziert?

**Herr Dr. Klamroth (DGHO):** Ja, es ist schon ein ganz kurvenförmiger Verlauf: Wenn ich den Faktor spritze, dann steigt er an, in der Regel bei diesem Produkt 1,7 Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht. Das nennt man Recovery. Ich habe also, wenn ich 2 000 Einheiten spritze, einen Spiegel von meinerseits 60 Prozent, und er fällt nach und nach über diese drei Wochen langsam auf 5 Prozent ab und ist dann, wenn ich die Injektion vergesse, natürlich nach vier Wochen wahrscheinlich bei null, und dann hat der Patient gar nichts mehr. Bei den Patienten in der jetzigen Therapie habe ich diese 60 Prozent nach jeder Injektion, und dann fällt der Spiegel eben schneller auf diese 5 Prozent ab, und man muss nach drei Tagen schon wieder etwas nachgeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Ich hoffe, dass ich jetzt niemanden verschreckt habe, der noch Fragen stellen wollte. Wenn es gleichwohl geschehen würde, dann wäre es auch nicht schlimm. – Ich sehe keine Fragen mehr. Dann haben Sie noch einmal die Möglichkeit, aus Ihrer Sicht zusammenzufassen, was wir in der letzten Dreiviertelstunde hier erörtert haben. – Bitte schön.

**Frau Dr. Awerwaser (CSL):** Danke, dass ich noch einmal die Gelegenheit bekomme, das hier zusammenzufassen.

Ich denke, wir haben in unserem Dossier eindrucksvoll und heute in der Diskussion auch noch einmal gezeigt, dass Idelvion aus unserer Sicht eine ganze Menge patientenrelevante Vorteile hat. Um noch einmal auf die Frage von Herrn Mayer einzugehen: Bei uns sind die Patienten mit dem Idelvion über einen längeren Zeitraum an viel mehr Tagen im Jahr geschützt. Dadurch, dass wir nur 26-mal im Jahr, wenn wir es 14-tägig geben, überhaupt in den Bereich von 1 Prozent hineinkommen, ist der Spiegel nur an 26 Tagen im Jahr in einem kritischen Bereich. Bei der herkömmlichen Therapie ist er dies an 104 Tagen im Jahr. Das heißt, das Risiko, irgendeine Mikroblutungen in den Gelenken zu bekommen, ist mit den herkömmlichen Produkten viel häufiger gegeben als bei Idelvion.

Deswegen verbinden wir aus unserer Sicht eine höhere Wirksamkeit, die wir in der Blutungsprävention und in der Blutungsstillung erreichen, mit einer bisher in der gesamten Hämophiliebehandlung noch nicht da gewesenen Reduktion der Injektionen um mindestens 50 Prozent. Das ist aus unserer Sicht eine Reduktion der Burden of Disease, aber vor allen Dingen eine Reduktion der Burden of Treatment. Damit ist das aus unserer Sicht ein patientenrelevanter Fortschritt in der Therapie der Hämophilie-B-Patienten. – Ich danke Ihnen vielmals, dass wir hier heute Stellung nehmen durften.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, dass Sie da waren. – Wir werden jetzt das zu bewerten haben, was wir jetzt diskutiert haben, zusätzlich zu dem, was im Stellungnahmeverfahren hier eingegangen ist. Somit ist die Anhörung zu diesem Punkt beendet.

Schluss der Anhörung: 11.50 Uhr