

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Albutrepenonacog alfa (D-734)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 21. Februar 2022
von 11:27 Uhr bis 11:50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Frau Schmidt

Herr PD Dr. Gromer

Frau Dr. Awerwieser

Herr Jülich

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

Frau Dr. Stückemann

Herr Dr. Kiencke

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

Frau Dr. Bauer

Herr Dr. Mechelke

Angemeldeter Teilnehmender der **Charité:**

Herr PD Dr. Koscielny

Angemeldeter Teilnehmender des **Hämophiliezentrum LMU Klinikum Bereich Pädiatrie, Dr. von Haunersches Kinderspital:**

Herr PD Dr. Olivieri

Angemeldeter Teilnehmender des **Universitätsklinikums Bonn:**

Herr Prof. Dr. Oldenburg

Angemeldeter Teilnehmender der **Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH):**

Herr PD Dr. Klamroth

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller:**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 11:27 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich bitte herzlich um Entschuldigung, aber wir haben eine halbe Stunde Verspätung. Ich begrüße Sie ganz herzlich um Unterausschuss Arzneimittel, Albutrepenonacog alfa, Überschreitung der 50 Millionen Euro-Grenze. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. Januar dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen CSL Behring als pharmazeutischer Unternehmer, als weitere pharmazeutische Unternehmen Novo Nordisk Pharma und Swedish Orphan Biovitrum, dann die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung, also die GTH, und die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Herr PD Dr. Olivieri von der LMU, Herr Professor Oldenburg vom Universitätsklinikum Bonn, Herr PD Dr. Koscielny von der Charité, als Verbände der Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten anwesend sein Frau Schmidt, Herr PD Dr. Gromer, Frau Dr. Averswenser und Herr Jülich, Herr PD Koscielny, Herr PD Olivieri – Fragezeichen –, Herr Professor Oldenburg, Herr PD Klamroth, Herr Professor Dr. Wörmann.

(PD Dr. Klamroth: Der lässt sich entschuldigen, nimmt eventuell etwas später teil.)

Danke schön. – Dann Frau Dr. Stückemann und Herr Dr. Kiencke von Novo Nordisk, Frau Dr. Bauer und Herr Dr. Mechelke von Swedish Orphan sowie Herr Bussillioat vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller. – Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit, aus seiner Sicht die wesentlichen Gesichtspunkte zur Dossierbewertung des IQWiG oder zum Wirkstoff insgesamt vorzutragen. Wir kennen das schon, wir sind jetzt nur über den 50 Millionen Euro. Vor diesem Hintergrund haben sich die Bewertungsmaßstäbe geändert. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer?

Frau Schmidt (CSL): Das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Schmidt, Sie haben das Wort.

Frau Schmidt (CSL): Herzlichen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für die freundliche Begrüßung und die einleitenden Worte. Ich möchte zu Beginn kurz mein Team vorstellen: Mit mir sind heute anwesend Herr Fabian Jülich aus dem Bereich Market Access. Er hat die Erstellung des Nutzendossiers betreut. Dann habe ich Herrn Dr. Stephan Gromer mitgebracht, er ist zuständig für alle medizinischen Fragestellungen zu IDELVION. Frau Dr. Elisabeth Averswenser ist dabei, sie leitet den Geschäftsbereich Hämophilie. Mein Name ist Ina Schmidt, ich leite den Bereich Market Access bei CSL Behring.

Albutrepenonacog alfa bzw. IDELVION ist für die Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B zugelassen und kann bei allen Altersgruppen angewendet werden. Die Substanz wurde 2016 in Deutschland erstmals in den Verkehr gebracht. Der G-BA hat IDELVION damals in seiner Erstbewertung einen Zusatznutzen attestiert. In kürzester Zeit hat sich IDELVION zum neuen Therapiestandard etabliert, deshalb soll der Zusatznutzen im Rahmen einer erneuten Nutzenbewertung gegenüber der zVT bewertet werden.

Wir freuen uns auf die heutige Diskussion im Rahmen dieser Nutzenbewertung und würden gern auf zwei Aspekte zu sprechen kommen: Zum einen wollen wir zur Definition der zVT Stellung nehmen, zum

anderen ist es uns ein Anliegen, den beantragten Zusatznutzen und den hohen Stellenwert von IDELVION in der Hämophilie B herauszustellen.

Zuerst zur Definition der zVT: In der Vergangenheit bildeten rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Faktor IX-Präparate den Therapiestandard für die Behandlung der Hämophilie B. Entsprechend hat der G-BA damals diese als zVT definiert. Heute entspricht diese zVT-Definition allerdings nicht mehr dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse. Seit Einführung der ersten halbwertzeitverlängerten rekombinanten Faktor IX-Präparate, den sogenannten EHL, hat sich die Therapielandschaft drastisch verändert. Diese neue Generation der rekombinanten Faktor IX-Präparate weist deutliche patientenrelevante Vorteile gegenüber Plasmapräparaten oder standardrekombinanten Faktor-Präparaten auf.

Zum einen ermöglichen sie laut Fachinformation eine deutliche Verlängerung der Applikationsintervalle, zum anderen kann der für die Prophylaxe empfohlene Talspiegel von mindestens 3 bis 5 Prozent besser erreicht und zuverlässiger aufrechterhalten werden. Dadurch wird ein langanhaltender und zuverlässigerer Blutungsschutz gewährleistet. Daher werden in Deutschland heute circa 75 Prozent aller Hämophilie B-Patienten und fast 90 Prozent der Prophylaxepatienten mit einem EHL-Präparat behandelt. Der Trend ist weiter steigend. Entsprechend können nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse grundsätzlich nur EHL-Präparate als zVT infrage kommen. Zu einer gleichlautenden Schlussfolgerung kamen bereits im Jahr 2018 die GTH und die DGHO in einer gemeinsam veröffentlichten Stellungnahme im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nonacog beta pegol. Zusammenfassend für die Definition der zVT bedeutet dies aus Sicht von CSL Behring: Für IDELVION im Speziellen kommt aus unserer Sicht einzig Eftrenonacog alfa, also das Arzneimittel Alprolix, infrage.

Der zweite Aspekt bezieht sich auf den Zusatznutzen und den Stellenwert von IDELVION. Im Rahmen unserer Studien haben wir die bestverfügbare Evidenz gegenüber der zVT Alprolix vorgelegt. Dabei zeigte sich, dass die ermittelten Effekte der durchgeführten indirekten Vergleiche groß genug und über die betrachteten Endpunkte hinweg hinreichend konsistent sind, um einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für IDELVION gegenüber Alprolix abzuleiten. Die in den klinischen Studien gezeigten Effekte zur Wirksamkeit, Sicherheit und zum Verbrauch von IDELVION konnten auch in der deutschen Routineversorgung anhand der laufenden nicht interventionellen Studie beobachtet werden.

Neueste Datenerhebungen zeigen außerdem, dass sich IDELVION als relevante Therapieoption in der Hämophilie B etabliert hat und bereits bei der Hälfte der Prophylaxepatienten in Deutschland als Standardtherapie eingesetzt wird. Darüber hinaus zeigen die indirekten Vergleiche einen geringeren Faktorverbrauch von IDELVION in der Prophylaxe, der aus Sicht von CSL Behring einen weiteren Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen darstellt.

Das flexible Behandlungsschema von IDELVION bringt ferner erhebliche praktische Vorteile für die betroffenen Patienten und deren Umfeld. Anders als die starren Dosierungsintervalle der Altsubstanzen, die zwei- bis dreimal wöchentlich morgens gegeben werden mussten, kann die Verabreichung von IDELVION an einem festen Wochentag unabhängig von der Uhrzeit erfolgen. Dies erleichtert es den Betroffenen, die Behandlung der Erkrankung in den Alltag zu integrieren.

Ich möchte unsere Punkte noch einmal zusammenfassen: Seit 2016 haben sich die therapeutischen Möglichkeiten deutlich verbessert. Damit ergibt sich aktuell eine neue zVT für IDELVION, nämlich das EHL-Präparat Alprolix. Im Vergleich mit Alprolix liefert IDELVION einen deutlich reduzierten Faktorverbrauch und hat aufgrund seiner halbwertzeitverlängerten Eigenschaften patientenrelevante Vorteile mit Blick auf das Blutungsmanagement. Entsprechend hat sich IDELVION in der kurzen

Zeitspanne seit der Zulassung im Jahr 2016 als neuer Therapiestandard etabliert. IDELVION stellt damit eine relevante und bedeutsame Therapieoption dar, die in der Behandlung und Prophylaxe der Hämophilie nicht mehr wegzudenken ist. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit, wir freuen uns nun auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. Ich will auch sofort daran anknüpfen. Sie haben ausgeführt, wie Sie den Stellenwert der EHL in der heutigen Therapie sehen. Ich hätte dazu die Frage an die Kliniker; Sie haben in Ihren Stellungnahmen dazu auch Ausführungen gemacht: Wie sehen Sie den derzeitigen Behandlungsstand in der Hämophilie B? Welchen Stellenwert nehmen die halbwertzeitverlängerten Faktor IX-Präparate, also die EHL, ein? Wir haben gerade gehört, dass das eigentlich vom pharmazeutischen Unternehmer als der Therapiestandard angesehen wird. Wer könnte uns von den Klinikern dazu etwas sagen – jenseits der Stellungnahmen –, damit wir das im Protokoll haben? – Bitte im Chat melden.

Herr PD Dr. Olivieri (Hämophiliezentrum LMU Klinikum): Mein Name ist Martin Olivieri, ich bin der Leiter des Hämophilie-Zentrums für Kinder in München. Ich kann aus unserer Sicht sagen: Für die Kinder gibt es keine Alternative mehr. Wir behandeln alle ausschließlich mit EHLs, schon allein aus psycho-sozialen Aspekten. Wenn Sie sich überlegen, Sie haben einen Dreijährigen, den Sie mit einem SHL zwei- bis dreimal, zum Teil auch viermal pro Woche substituieren müssen, das ist jedes Mal eine intravenöse Substitution; im Vergleich dazu mit einem EHL einmal pro Woche, vielleicht auch alle zehn Tage, wenn das von der Halbwertszeit her möglich ist, dann hat man eine deutlich bessere Lebensqualität für den Patienten, für die Eltern beim selben Wirkspektrum oder sogar einem besseren Wirkspektrum, gerade im Hinblick auf die Hemmkörperbildung ein deutlich reduziertes Hemmkörperrisiko, also insgesamt ein biopsychoso-ziales Behandlungsmodell für die Kinder, ganz klar die EHLs an erster Stelle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Koscielny, bitte.

Herr PD Dr. Koscielny (Charité): Vielen Dank. Ich kann mich den Vorworten anschließen. Ich spreche weniger aus der Pädiatrie. Wir haben bei unseren Mitgliedern im Berufsverband eine Befragung durchgeführt und kommen praktisch zu ähnlichen Resultaten. 90 Prozent der bei uns tätigen Mitglieder im Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen wenden definitiv EHL als Firstlinemedikation in der Hämophilie B an. Ein wichtiger Aspekt für uns ist die Sicherheit, die Safety. Hier muss man sagen, dass wir bei dem Albutrepenonacog alfa deutlich positive Erfahrungen sehen, gerade beim Nebenwirkungsprofil. Ich will einmal das EUHASS, das European Haemophilia Safety Surveillance System anführen, das im europäischen Netzwerk breit vernetzt ist. Hier sehen wir, gerade was Hemmkörper betrifft, kein Signal der Zunahme, sogar weniger gegenüber den SHL. Wir sehen auch, gerade was Thromboembolien bei der Hämophilie betreffen kann mit den alten plasmatischen Präparaten, Thrombophlebitis, auch manchmal eine Unterschenkelthrombose, teilweise im Prozentbereich, bei einigen Präparaten sehen wir hier als Signal nicht bei diesem Präparat, sodass wir es als sich immer mehr durchsetzenden Standard sehen. Das kann man hier unterstreichen, auch im Erwachsenenbereich.

Man kann auch sagen, es ist interessant, dass das Präparat ohne Altersbeschränkung einzusetzen ist, sowohl im pädiatrischen wie im Erwachsenenbereich, und dass auch die älteren Hämophilen, gerade über 65 Jahre, sehen, dass es eine gute Verträglichkeit und eine gute Adhärenz gibt, auch aus den vorher genannten Argumenten. – Danke, ich will das Wort auch an die Kollegen weitergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Professor Oldenburg.

Herr Prof. Dr. Oldenburg (Universitätsklinikum Bonn): Ich möchte zu dem bisher Gesagten nur wenig ergänzen. In der Praxis sind die EHL die führenden Präparate mit 90 Prozent bei den in der Prophylaxe behandelten Patienten. Es ist das Präparat, mit dem die Vorgaben der Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer von Talspiegeln über 3 bis 5 Prozent erreicht werden. Dies wird nicht mit den Standardhalbwertzeitpräparaten in den Standarddosierungen erreicht. Es ist auch hervorzuheben, dass es mit diesen Präparaten praktisch keine Individualisierung mehr gibt. Wenn man die EHL-Präparate mit den im Label genannten Dosierungen anwendet, erreicht man in fast allen Fällen den in den Querschnittsleitlinien geforderten Talspiegel, während man mit den Standardhalbwertszeiten aufgrund der ungünstigen Pharmakogenetik eine sehr große Spannbreite von Dosierungen hat. – Das sind die Punkte, die ich ergänzen möchte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Oldenburg. – Herr Schepperle, bitte.

Herr Schepperle: Ich spreche als Patientenvertretung für die Interessengemeinschaft Hämophiler. Ich kann aus Telefonaten, aus Gesprächen mit Patienten und Angehörigen sehr wohl berichten, dass die einen enormen Vorteil bei einer Umstellung von einem normalen Faktor IX-Präparat auf ein verlängertes Faktor-Präparat haben. Die Lebensqualität erhöht sich enorm, nicht nur für den Betroffenen, sondern für die ganze Familie. Die Hämophilie ist dadurch nicht mehr jeden Tag zum Frühstück, wenn die normalen Präparate gespritzt werden müssen, ein Thema, sondern meist nur noch einmal in der Woche an einem festen Tag. Es entspannt das Leben eines jeden Hämophilen ganz enorm, nicht jeden Tag in die Dokumentation schauen zu müssen, muss ich heute spritzen, muss ich morgen spritzen, weil wir sonst zwei- bis dreimal pro Woche die normalen Präparate gespritzt haben. Also ist das ein enormer Vorteil. Es ist auch ein enormer Vorteil, dass wir quasi diese wöchentliche Injektion zum Beispiel nach der Schule geben können, wenn es zum Sport geht. Auch sporttreibende Hämophile haben deutlich mehr Lebensqualität, ebenso die Schüler und Kleinkinder, die vielleicht an einem festen Tag in der Woche von einem Kinderarzt gespritzt werden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Schepperle. – Ich schaue einmal in die Runde. Fragen bitte seitens der Bänke und der Patientenvertretung. – Keine? Frau Nink, haben Sie noch irgendetwas?

Frau Nink: Ja, ich wollte kurz aufgreifen, was im Eingangsstatement gesagt wurde, dass wir hier große Effekte sehen. Wir haben einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien, und zwar das Albutrepenonacog gegenüber dem Eftrenonacog, das aus den Optionen der Vergleichstherapie ausgewählt wurde. Solche Vergleiche einzelner Arme sind mit einem hohen Verzerrungspotenzial belastet und nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen; es sei denn, es gibt sehr große Effekte. Wir haben hier eine deskriptive Gegenüberstellung dieser einzelnen Arme gehabt. Also, da liegen keine Effektschätzungen vor, und wir haben für einzelne Endpunkte MAIC-Analysen, die in dieser Situation aber auch keine adäquaten Confounder- Adjustierungen sind. Ich wollte nur darauf hinweisen. Im Übrigen sind die Effekte, die wir da sehen, auch nicht groß. Beispielsweise bei den annualisierten Blutungsraten ist der Effekt gerade so knapp statistisch signifikant. Einen großen Effekt Albutrepenonacog gegenüber anderen Präparaten mit verlängerter Halbwertszeit sehen wir hier nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Will das jemand kommentieren? Keiner? – Herr Jülich.

Herr Jülich (CSL): Aus unserer Sicht haben wir mit dem indirekten Vergleich die bestverfügbare Evidenz vorgelegt. Es gibt insgesamt im Anwendungsgebiet der Hämophilie keine vergleichenden Studien, und wir haben das, was bezüglich Confounder-Adjustierung möglich war, vorgenommen und nach den

wichtigsten weiteren Kriterien adjustiert. Aus unserer Sicht sind die Effekte zumindest hinreichend groß und konsistent über die betrachteten Endpunkte hinweg, um zumindest einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abzuleiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jülich. Dann nehmen wir das so zur Kenntnis. – Gibt es weitere Fragen? – Es scheint alles klar zu sein. Eben hatten wir so viel, da hat es eine halbe Stunde länger gedauert. Jetzt haben wir wenig. – Ich sehe keine Frage mehr. Dann gebe ich Ihnen die Möglichkeit, Frau Schmidt, oder wer es macht, kurz zusammenzufassen. Es gibt nicht viel zusammenzufassen. Wir haben von den Klinikern gehört, dass die modernen EHL-Produkte der Goldstandard in der Versorgung sind – das war auch etwas, worauf Sie im Einleitungsstatement ganz erheblich hingewiesen haben – und dem gegenüber nur knapp statistisch signifikante Effekte, die jedenfalls das IQWiG gefunden hat. Auch das haben wir gesehen. Aber es ist nicht mein Job, das zusammenzufassen. Bitte schön.

Frau Schmidt (CSL): Sie haben das aber sehr gut gemacht, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, aber ich muss aufpassen, sonst wird mir nachher vorgeworfen, ich würde hier das Lied der pharmazeutischen Unternehmer singen. Man ist vor keinerlei Anwürfen gefeit. Deshalb machen Sie es bitte selbst.

Frau Schmidt (CSL): Vielen Dank, dann sage ich es noch einmal mit meinen Worten. – Ich danke Ihnen nochmals, auch für die Geduld und dafür, dass wir in der verbliebenen Zeit doch den einen oder anderen Punkt ansprechen konnten. Wir haben uns die zVT angeschaut, und ich glaube, es ist auch durch die Kommentare der Kliniker deutlich geworden, dass die EHL-Präparate heute der Standard in der Versorgung der Hämophilie B sind. Zudem – und damit unterstreiche ich noch einmal, was ich eingangs sagte – haben wir festgestellt, wir haben die bestverfügbare Evidenz eingereicht und kommen zumindest aus unserer Sicht dazu, dass IDELVION heute nicht nur Therapiestandard ist, sondern einen besonders hohen und zuverlässigen Blutungsschutz bietet und sich die Lebensqualität der Patienten durch die längeren Applikationsintervalle verbessert hat. Wir sehen daher für IDELVION einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Versorgung. Natürlich sind die Evidenzanforderungen des G-BA richtigerweise sehr hoch, uns ist das sehr bewusst, und uns ist auch bewusst, dass wir keine randomisierte Studie für IDELVION einreichen konnten. Wie gesagt, wir haben uns trotzdem bemüht, die bestmögliche Evidenz einzureichen. Insofern ist es möglicherweise nicht formell quantifizierbar, aber darüber entscheidet in der kommenden Woche der G-BA. Wir sind sehr gespannt auf Ihr Ergebnis und bedanken uns für den Termin heute.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, dass Sie uns die wenigen Fragen, die gestellt wurden, beantwortet haben. Wir werden selbstverständlich in die Bewertung einbeziehen, was hier besprochen wurde. Herzlichen Dank, und ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Wir können die Anhörung damit beenden. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:50 Uhr