



Zusammenfassende Dokumentation

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

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

Nonacog beta pegol

Vom 19. April 2018

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekosten	13
4.	Verfahrensablauf	13
5.	Beschluss	15
6.	Anhang.....	18
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	18
B.	Bewertungsverfahren	20
1.	Bewertungsgrundlagen.....	20
2.	Bewertungsentscheidung	20
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	20
2.2	Nutzenbewertung	20
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	20
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	20
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	20
2.2.4	Therapiekosten.....	20
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	21
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahren.....	22
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	25
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	26
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	26
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	28
5.1	Stellungnahme der Novo Nordisk GmbH	28
5.2	Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH	88

5.3	Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	101
5.4	Stellungnahme der CSL Behring GmbH	107
5.5	Stellungnahme der Shire Deutschland GmbH	113
5.6	Stellungnahme der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung	120
Anlagen		135
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	135
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	150

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Nonacog beta pegol ist der 15. Oktober 2017. Abweichend von § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO wurde dem pharmazeutischen Unternehmer mit Schreiben vom 27. Juli 2017 mitgeteilt, dass das Dossier zum Wirkstoff Nonacog beta pegol drei Monate nach dem Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens, spätestens jedoch bis zum 1. Januar 2018, beim Gemeinsamen Bundesausschuss einzureichen ist. Das abschließende Dossier wurde am 27. Oktober 2017 beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Februar 2018 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nonacog beta pegol (Refixia®) gemäß Fachinformation

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor IX substituierungspflichtige Hämophiliepatienten handelt.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Derzeit sind in Deutschland verschiedene Präparate für die Behandlung der Hämophilie B zugelassen.

- Rekombinante Faktor IX Präparate beinhalten das gentechnisch hergestellte humane Faktor IX-Glykoprotein:
 - Nonacog alfa und Nonacog gamma unterscheiden sich in der Glykosylierung, beinhalten jedoch beide das natürliche humane Faktor IX-Glykoprotein mit der vollständigen Aminosäuresequenz
 - Albutrepenonacog alfa ist ein rekombinantes Fusionsprotein aus dem humanen Faktor IX-Glykoprotein und Albumin
 - Eftrenonacog alfa ist ein rekombinantes Fusionsprotein aus dem humanen Faktor IX-Glykoprotein und der Fc-Domäne von humanen IgG1
- Humane Plasma-Faktor-IX-Präparate² enthalten das aus Kryopräzipitaten gewonnene humanidentische Faktor IX-Glykoprotein: Sie werden aus großen menschlichen Plasmapools gewonnen und sind zur Behandlung und zur Prophylaxe bei Hämophilie B zugelassen.
- Kombinationspräparate aus den Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X² sind zur Behandlung von Blutungen und zur perioperativen Vorbeugung bei erblichem Mangel an einem der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren zugelassen, wenn kein gereinigtes spezifisches Gerinnungsprodukt zur Verfügung steht.
- Eine mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion ist zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-B-Patienten mit FIX Inhibitor zugelassen.
- Ein rekombinantes Blutgerinnungsfaktor VIIa-Präparat (Wirkstoff: Eptacog alfa) ist zur Behandlung von Blutungen und Prophylaxe von Blutungen im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen bei u.a. Patienten mit angeborener Hämophilie mit Hemmkörpern gegen Blutgerinnungsfaktor IX zugelassen. Zur dauerhaften Behandlung der substitutionspflichtigen Hämophilie B ist es nicht zugelassen.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) vor:

- Anlage XII – Nutzenbewertung des Wirkstoffes Albutrepenonacog alfa nach §35a SGB V (Beschluss vom 01. Dezember 2016): nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
- Anlage XII – Nutzenbewertung des Wirkstoffes Eftrenonacog alfa nach §35a SGB V (Beschluss vom 15. Dezember 2016): nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

² Unterschiedliche Fertigarzneimittel verfügbar.

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor IX substituionspflichtige Hämophiliepatienten handelt.

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

Aus den vorliegenden G-BA Beschlüssen zur Nutzenbewertung der beiden niedrigfrequenten rekombinanten Faktor-IX-Präparate (Wirkstoffe Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa) lassen sich ebenfalls keine Aussagen zur vergleichenden Wirksamkeit, Sicherheit und zum vergleichenden Nebenwirkungsprofil gegenüber anderen rekombinanten oder plasmatischen Faktor-IX-Präparaten ableiten, da keine vergleichenden Studien vorlagen.

In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor IX-Präparate als gleichwertig anzusehen und kommen somit gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nonacog beta pegol wie folgt bewertet:

Für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol keine direkten Vergleichsstudien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein indirekter Vergleich wurde nicht angestrebt.

Bei den im Dossier dargestellten Zulassungsstudien NN7999-3747 und NN7999-3775 handelt es sich um offene, multizentrische, unkontrollierte Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Nonacog beta pegol bei vorbehandelten männlichen Patienten im Alter von 13 bis 70 Jahren mit mittelschwerer oder schwerer Hämophilie B. Für die Studie NN7999-3747 wurden die Patienten entweder einer prophylaktischen (Niedrigdosis oder Hochdosis) oder einer Bedarfsbehandlung, jeweils mit Nonacog beta pegol, zugeordnet. Die Studiendauer betrug 52 Wochen, die Studie wurde im Zeitraum April 2011 und April 2013 durchgeführt. Im Anschluss an die Studie NN7999-3747 bestand für alle Patienten die Möglichkeit, in die Extensionsstudie NN7999-3775 zu wechseln und die jeweilige Behandlung mit Nonacog beta pegol über einen weiteren Zeitraum von mindestens 12 Monaten fortzuführen.

Da in beiden Studien alle Patienten mit Nonacog beta pegol behandelt wurden und ein Kontrollarm zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs fehlt, zieht der pharmazeutische Unternehmer einen Vorher-nachher-Vergleich zum Nachweis eines Zusatznutzens heran. Hierfür verwendet der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse zu Patienten, welche in seinen Studien NN7999-3747 und NN7999-3775 eine zulassungskonforme Langzeitprophylaxe erhalten haben und außerdem bereits vor Studienbeginn im Rahmen ihrer individuellen Versorgung prophylaktisch behandelt wurden. Für die Mehrzahl der betrachteten Patienten ist jedoch unklar, inwieweit sie vor Studienbeginn eine adäquate prophylaktische Behandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten erhalten haben. Im Rahmen einer zulassungskonformen Langzeitprophylaxe hätte die Applikation der Faktorpräparate in Abständen von jeweils 3 bis 4 Tagen erfolgen müssen. Im Zuge der schriftlichen Stellungnahme wurde deutlich, dass eine entsprechende Applikationsfrequenz vor Studienbeginn nur für 7 Patienten dokumentiert wurde. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass für die Mehrzahl der Patienten erst durch den Einschluss in die Studie eine adäquate Prophylaxe von Blutungsereignissen erfolgte. Darüber hinaus wird bei dem vorgelegten Vergleich eine unter Studienbedingungen durchgeführte Therapie mit einer prophylaktischen Behandlung außerhalb einer Studiensituation verglichen. Der vorgeschlagene intraindividuelle Vergleich ist folglich mit sehr hohen Unsicherheiten behaftet.

Zusätzlich zu dem Vorher-nachher-Vergleich stellt der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis eines Zusatznutzens auf die absolute Höhe der Effekte in den einarmigen Studien mit Nonacog beta pegol ab, um darzustellen, dass im Sinne einer bisher in der Versorgungsrealität noch nicht erreichten Verbesserung ein dramatischer Effekt für Nonacog beta pegol bei bestimmten Endpunkten vorliegt.

Die derzeitige Versorgungsrealität wird über die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie erfasst. Allerdings hat der pharmazeutische Unternehmer zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Informationsbeschaffung durchgeführt. Gemäß den Anforderungen an das Dossier (Kapitel 5 § 9 Absatz 6 VerfO) sind vom pharmazeutischen Unternehmer alle verfügbaren Ergebnisse von klinischen Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie zu übermitteln. Die Dossievorlage für Modul 4 (Kapitel 5 Anlage II Modul 4 Abschnitt 4.2.3 Informationsbeschaffung i.V.m Abschnitt 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung - weitere Untersuchungen) sieht entsprechend eine Recherche auch für weitere Untersuchungen vor, wenn auf Basis solcher Studien ein medizinischer Zusatznutzen abgeleitet werden soll. Aufgrund der fehlenden Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann zur absoluten Höhe der Effekte in den einarmigen Studien mit Nonacog beta pegol, im Sinne einer bisher in der Versorgungsrealität noch nicht erreichten Verbesserung, keine Aussage getroffen werden.

Beide Ansätze zum Nachweis eines Zusatznutzens können daher für die Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt werden.

Fazit:

Der pharmazeutische Unternehmer legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol vor. Der G-BA betrachtet die dargelegten Ergebnisse insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Zusatznutzen von Nonacog beta pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten zu können. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

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 Obergrenze tendenziell eine Überschätzung dar.

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 Refixia® (Wirkstoff: Nonacog beta pegol) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung

(letzter Zugriff: 23. Februar 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR__Product_Information/human/004178/WC500232816.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nonacog beta pegol soll durch in der Behandlung der Hämophilie erfahrene Fachärzte erfolgen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Refixia® bei zuvor unbehandelten Patienten ist bisher noch nicht erwiesen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. April 2018). Die Kosten der Bedarfsbehandlung für Hämophilie B Patienten sind individuell verschieden und werden nicht dargestellt. Es werden nur die Kosten der Prophylaxe-Therapie dargestellt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nonacog beta pegol (Refixia®)	alle 7 Tage	kontinuierlich	1	52
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor IX				
Nonacog alfa (BeneFIX®)	alle 3 bis 4 Tage	kontinuierlich	1	91 - 122
Nonacog gamma (Rixubis®)	alle 3 bis 4 Tage	kontinuierlich	1	91 - 122
Eftrenonacog alfa (Alprolix®)	alle 7 bis 10 Tage	kontinuierlich	1	37 - 52
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®)	alle 7 Tage oder alle 10 bis 14 Tage	kontinuierlich	1	26 - 52
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor IX				
human-plasmatische Präparate (z.B. Haemonine®) ³	Alle 3 bis 4 Tage	kontinuierlich	1	91 - 122

Verbrauch:

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 von Nonacog beta pegol sowie der Wirkstoffe (Faktor IX-Präparate) der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt, der zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B benötigt wird. Der Verbrauch wird gemäß der jeweiligen Fachinformation pro Injektion für die relevanten Altersgruppen (Jugendliche ab 12 bis unter 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 kg⁴, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“, angenommen. Für das zugrundeliegende Durchschnittsgewicht (kg) in der männlichen Altersgruppe 12 bis unter 18 Jahre wurde der Mittelwert der Altersgruppe verwendet: 61,7 kg.

³ Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Kosten für Haemonine®. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

⁴ 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]

Für Nonacog beta pegol gilt gemäß Fachinformation für Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren ein Dosierungsschema von 40 I. E. pro kg Körpergewicht (einmal wöchentlich). Das Therapieschema gemäß Fachinformation ist für Eftrenonacog alfa 50 I.E. einmal wöchentlich oder 100 I.E. einmal alle 10 Tage pro kg Körpergewicht. Albutrepenonacog alfa wird in Dosierungen von 35 bis 50 I.E. einmal wöchentlich verabreicht und kann, bei gut eingestellten Patienten, mit bis zu 75 I.E. pro kg Körpergewicht in einem Intervall von 10 oder 14 Tagen behandelt werden. Für die Kostendarstellung wurde für das zweite Dosierungsschema nur die Höchstdosis von 75 I.E. berücksichtigt.

Da Faktor IX-Präparate nach Rekonstitution nur maximal 24 Stunden aufbewahrt werden können, muss Verwurf berücksichtigt werden; folglich wird der Verbrauch pro Injektion abgebildet.

Der Verbrauch 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 3372 I.E./Injektion diese zusammengesetzt aus drei Durchstechflaschen mit jeweils 2 000 I. E.; 1000 I. E. und 500 I. E. Faktor- IX.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke ⁵ (I. E./ Durchstechflasche)	Empfohlene Dosis pro kg/ KG	Dosierung pro Injektion ⁶ (I. E.)	Jahresdurchschnittsverbrauch ⁷ (Durchstechflasche)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nonacog beta pegol (Refixia®)	500	40 I.E.	<u>Erwachsene</u>	156
	1 000		3372	104
	2 000		<u>12 - < 18 Jahre</u>	
		2468		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor IX				
Nonacog alfa (BeneFIX®)	250	40 I.E.	<u>Erwachsene</u>	182 - 244
	500		3372	182 - 244
	1 000		<u>12 - < 18 Jahre</u>	
	2 000		2468	
	3 000			
Nonacog gamma (Rixubis®)	250	40 - 60 I. E.	<u>Erwachsene</u>	182 – 366
	500		3372 - 5058	182 - 366
	1 000		<u>12 - < 18 Jahre</u>	
	2 000		2468 - 3702	
	3 000			
Eftrenonacog	250	50 - 100 I. E.	<u>Erwachsene</u>	148 - 156

⁵ bei allen Wirkstoffen beträgt die Menge pro Packung 1 Durchstechflasche.

⁶ Mittleres Körpergewicht (männlich): Mikrozensus 2013: Erwachsene: 84,3 kg; 12 bis unter 18 Jahre: 61,7 kg

⁷ Der Jahresdurchschnittsverbrauch an Durchstechflaschen wurde auf die wirtschaftlichste Stückelung der benötigten I. E. pro Injektion bezogen.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke ⁵ (I. E./ Durchstechflasche)	Empfohlene Dosis pro kg/ KG	Dosierung pro Injektion ⁶ (I. E.)	Jahresdurchschnittsverbrauch ⁷ (Durchstechflasche)
alfa (Alprolix [®])	500 1 000 2 000 3 000		4215 - 8430 <u>12 - < 18 Jahre</u> 3085 - 6170	104 - 108
Albutrepenona cog alfa (Idelvion [®])	250 500 1 000 2 000	35 - 50 I. E. 75 I.E.	<u>Erwachsene</u> 2951 - 4215 <u>12 - < 18 Jahre</u> 2160 - 3085 <u>Erwachsene</u> 6323 <u>12 - < 18 Jahre</u> 4628	104 - 156 104 - 156 104 - 148 104 - 148
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor IX				
human-plasmatische Präparate (z.B. Haemonine [®]) ³	500 1 000	20 - 40 I.E	<u>Erwachsene</u> 1686 - 3 372 <u>12 - < 18 Jahre</u> 1 234 - 2 468	182 - 488 182 - 366

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 (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.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (nach Wirkstärke)
Zu bewertendes Arzneimittel	
Nonacog beta pegol (Refixia®)	1.636,25 € (500 I.E.) 3.272,50 € (1000 I.E.) 6.545,00 € (2000 I.E.)
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor IX	
Nonacog alfa (Benefix®)	299,58 € (250 I.E.) 599,17 € (500 I.E.) 1.198,33 € (1000 I.E.) 2.396,66 € (2000 I.E.) 3.594,99 € (3000 I.E.)
Nonacog gamma (Rixubis®)	285,60 € (250 I.E.) 571,20 € (500 I.E.) 1.142,40 € (1000 I.E.) 2.284,80 € (2000 I.E.) 3.427,20 € (3000 I.E.)
Eftrenonacog alfa (Alprolix®)	435,84 € (250 I.E.) 871,68 € (500 I.E.) 1.743,35 € (1000 I.E.) 3.486,70 € (2000 I.E.) 5.230,05 € (3000 I.E.)
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®)	595,00 € (250 I.E.) 1.190,00 € (500 I.E.) 2.380,00 € (1000 I.E.) 4.760,00 € (2000 I.E.)
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor IX	
Blutgerinnungsfaktor IX (Haemonine®) ³	476,00 € (500 I.E.) 952,00 € (1000 I.E.)

Stand Lauer-Taxe: 1. April 2018

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

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

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 12. April 2017, eingegangen am 12. April 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 22. Juni 2017 statt.

Am 27. Oktober 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nonacog beta pegol beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 27. Oktober 2017 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Nonacog beta pegol beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 26. Januar 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Februar 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Februar 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 5. März 2018 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 10. April 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. April 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	20. Juni 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	27. Februar 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. März 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. März 2018 27. März 2018 4. April 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. April 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. April 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. April 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. 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 – Nonacog beta pegol

Vom 19. April 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. April 2018 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 16. März 2018 (BAnz AT 02.05.2018 B1), wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Nonacog beta pegol wie folgt ergänzt:**

Nonacog beta pegol

Beschluss vom: 19. April 2018
In Kraft getreten am: 19. April 2018
BAnz AT 20.08.2018 B7

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. Juni 2017):

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel)

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

ca. 500 – 570 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 Refixia® (Wirkstoff: Nonacog beta pegol) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Februar 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004178/WC500232816.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nonacog beta pegol soll durch in der Behandlung der Hämophilie erfahrene Fachärzte erfolgen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Refixia® bei zuvor unbehandelten Patienten ist bisher noch nicht erwiesen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten¹:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nonacog beta pegol (Refixia [®])	425.425,00 € - 595.595,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor IX	
Nonacog alfa (BeneFIX [®])	272 620,53€ - 511 687,52 €
Nonacog gamma (Rixubis [®])	259.896,00 € - 731.707,20 €
Eftrenonacog alfa (Alprolix [®])	203 972,08 € - 548.283,76 €
Albutrepenonacog alfa (Idelvion [®])	278.460,00 € - 572.390,00 €
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor IX	
human-plasmatische Präparate (z.B. Haemonine [®]) ²	129.948,00 € - 406.504,00 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.04.2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 19. April 2018 in Kraft.

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

Berlin, den 19. April 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

¹ Die Preise unterliegen nicht der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV).

² Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Kosten für Haemonine[®]. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

**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)
Nonacog beta pegol**

Vom 26. Juni 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat gemäß 5. Kapitel § 20 Absatz 4 der Verfahrensordnung durch den Unterausschuss Arzneimittel in dessen Sitzung am 26. Juni 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. Juni 2018 (BAAnz AT 08.08.2018 B3), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden die Angaben zu der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nonacog beta pegol in dem Abschnitt „4. Therapiekosten“ wie folgt geändert:

Unter der Gliederungsüberschrift „Jahrestherapiekosten“ wird die vorhandene Tabelle durch folgende Tabelle ersetzt:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nonacog beta pegol (Refixia [®])	425 425,00 € – 595 595,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor IX	
Nonacog alfa (BeneFIX [®])	272 620,53 € – 511 687,52 €
Nonacog gamma (Rixubis [®])	259 896,00 € – 731 707,20 €
Eftrenonacog alfa (Alprolix [®])	294 626,28 € – 548 283,76 €
Albutrepenonacog alfa (Idelvion [®])	278 460,00 € – 572 390,00 €
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor IX	
human-plasmatische Präparate (z. B. Haemonine [®]) ¹	129 948,00 € – 406 504,00 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 26. Juni 2018 in Kraft.

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

Berlin, den 26. Juni 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

¹ Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Kosten für Haemonine[®]. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. Oktober 2017 ein Dossier zum Wirkstoff Nonacog beta pegol eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Februar 2018 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahren

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nonacog beta pegol](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nonacog beta pegol

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Nonacog beta pegol
- **Handelsname:** Refixia®
- **Therapeutisches Gebiet:** Hämophilie B (Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novo Nordisk Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.11.2017
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.02.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.02.2018
- **Beschlussfassung:** Mitte April 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Verfahrensstart aufgrund einer Übergangsregelung nach Inkrafttreten des AMVSG vom 15. Oktober 2017 auf den 1. November 2017 verschoben.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2017-11-01-D-322)

- [Modul 1 \(217,9 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2165/2017-10-26_Modul1_Nonacog%20beta%20pegol.pdf)
- [Modul 2 \(316,9 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2166/2017-10-26_Modul2_Nonacog%20beta%20pegol.pdf)
- [Modul 3 \(1,1 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2167/2017-10-26_Modul3_Nonacog%20beta%20pegol.pdf)
- [Modul 4 \(2,0 MB, PDF\)](#)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (293,5 kB, PDF)

(https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2170/2017-11-01_Informationen-zVT_Nonacog-beta-pegol_D-322.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Nonacog beta pegol (Refixia®)

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate.

Stand der Information: Juni 2017

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.02.2018 veröffentlicht:

- Nutzenbewertung IQWiG (306,0 kB, PDF)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2169/2017-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nonacog-beta-pegol_D-322.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.02.2018
- Mündliche Anhörung: 05.03.2018

Bitte melden Sie sich bis zum 26.02.2018 [per E-Mail](#)

(<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/>) 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)

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.02.2018** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V 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?subject=Stellungnahme%20-%20Nonacog%20beta%20pegol%20-%202017-11-01-D-322>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Nonacog beta pegol - 2017-11-01-D-322*). 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 05.03.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 26.02.2018 unter 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: Mitte April 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) ([als RSS-Feed](#))

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 05.03.2018 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Nonacog beta pegol**

Stand: 02.03.20188

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novo Nordisk Pharma GmbH	21.02.2018
Swedish Orphan Biovitrum GmbH	16.02.2018
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.02.2018
CSL Behring GmbH	16.02.2018
SHIRE Deutschland GmbH	19.02.2018
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung	22.02.2018

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
Novo Nordisk Pharma GmbH						
Thiele, Fr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Bassus, Hr. Dr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Wirz, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Schubert, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Swedish Orphan Biovitrum GmbH						
Zucca, Hr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	nein	nein	nein
CSL Behring GmbH						
Schmid, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bajcic, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
SHIRE Deutschland GmbH						
Brückmann, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Keßel, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung						
Wörmann, Hr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Prof. Dr.						
-----------	--	--	--	--	--	--

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Novo Nordisk GmbH

Datum	21.02.2018
Stellungnahme zu	Nonacog beta pegol (Refixia®)
Stellungnahme von	Novo Nordisk Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten
Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aufbau der Stellungnahme</p> <p>Im Rahmen der Stellungnahme wird Novo Nordisk die folgenden Punkte adressieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> I) Vorangestellte Zusammenfassung II) Verfahrenshintergrund III) Nutzen von Nonacog beta pegol für die Versorgung von Hämophilie B Patienten IV) Stellungnahme zu den wesentlichen Kritikpunkten des IQWiG hinsichtlich der Nachweisführung für den Zusatznutzen V) Fazit der Stellungnahme von Novo Nordisk <p>I) Vorangestellte Zusammenfassung</p> <p>Nonacog beta pegol ist wie Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa ein humaner rekombinanter Gerinnungsfaktor IX mit verlängerter Halbwertszeit zur Behandlung der seltenen Erkrankung Hämophilie B. Trotz gleicher Evidenzbasis, verglichen mit den beiden anderen Produkten, wird aufgrund eines formalen Unterschieds, nämlich die Zulassung ohne Orphan Drug Status,</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Nachweis des Zusatznutzens sehr unwahrscheinlich gelingen. Dies wird voraussichtlich zu einer Ungleichbehandlung im Rahmen der nachfolgenden Preisverhandlung und zu einer Verzerrung der Einstufung des Produktes im Rahmen eines Arzt-Informationssystems zuungunsten von Nonacog beta pegol führen.</p> <p>Dabei weist Nonacog beta pegol ein mit Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa vergleichbares pharmakokinetisches Profil mit den für Patienten verbundenen Vorteilen auf. Jedoch sind für Nonacog beta pegol (einmal wöchentliche Gabe von 40 I.E./kg Körpergewicht) höhere Faktoraktivitätslevel als für die beiden anderen Produkte in jeweils zulassungskonformer Dosierung dokumentiert.</p> <p>Nonacog beta pegol bietet im Rahmen einer Prophylaxe einen effektiven Schutz gegen Blutungen bei einer einmal wöchentlichen Anwendung ohne die Notwendigkeit einer zusätzlichen präventiven Dosierung. Dies führt, unter anderem, auch zu einer Verbesserung der Situation der Zielgelenke für Patienten, in dem vorhandene Zielgelenke aufgelöst werden können und das Risiko einer Entwicklung und/oder Progression reduziert wird. Damit leistet das Produkt einen wesentlichen Beitrag, das Leben von Menschen mit Hämophilie B zu erleichtern, und bietet deren Behandlern eine sichere und potente Behandlungsoption.</p> <p>Auch für Krankenkassen ergeben sich Vorteile, wie beispielsweise ein verbesserter Therapieerfolg infolge einer</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>potentiell verbesserten Adhärenz, die Reduktion der Kosten für Langzeitfolgen, bessere Planbarkeit des Budgets durch weniger zusätzliche Injektionen und damit nicht zuletzt der positive ökonomische Effekt einer Deckelung der Kosten.</p> <p>Novo Nordisk bedauert die fehlende Beteiligung von externen Sachverständigen und Fachgesellschaften im Rahmen der Nutzenbewertung von Nonacog beta pegol. Als Konsequenz wurden daher wichtige Endpunkte, wie das hohe Faktoraktivitätslevel, die Lebensqualität und die Auflösung von Zielgelenken, nicht als patientenrelevant erachtet und vom IQWiG weder kommentiert, noch bewertet. Die Reduktion der Bewertung auf die erzielte annualisierte Blutungsrate (ABR) allein gibt aus Sicht von Novo Nordisk kein vollständiges Bild über den Nutzen einer Faktor IX-Ersatztherapie.</p> <p>Das Heranziehen des absoluten Effekts für patientenrelevante Endpunkte und der Vergleich über eine systematische Literaturrecherche im Dossier sind geeignet, um den Zusatznutzen zu bemessen. Weder ein direkter noch ein adjustierter indirekter Vergleich sind aufgrund des Fehlens eines Komparators oder Placebo-Arms in den klinischen Studien zu Nonacog beta pegol methodisch angezeigt.</p> <p>Der Ansatz des Vorher-Nachher Vergleichs, der in diesem spezifischen Fall zur Dokumentation von Behandlungseffekten gewählt wurde, unterliegt Einschränkungen, gewährleistet aber eine maximale Vergleichbarkeit hinsichtlich der Patientencharakteristika zwischen den Patienten der</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) und der Intervention, da jeder Patient seine eigene Kontrolle ist. Dies ist insbesondere bei Studien mit wenigen Teilnehmern und unterschiedlichen Vorbehandlungen von großem Vorteil. Aus den genannten methodischen Gründen ist das Vorgehen des IQWiG nicht nachvollziehbar, das im Wesentlichen auf einem historischen, nicht-adjustierten Vergleich beruht. Dabei vergleicht das IQWiG die Änderung der ABR von Nonacog beta pegol mit der Änderung, welche in der Studie von Valentino 2014 beschrieben wird und zieht die Schlussfolgerung, dass die Höhe der Effekte eine ähnliche Größenordnung auf weisen (Valentino 2014). Die für dieses Vorgehen notwendige Homogenität der Studienpopulationen ist nicht gegeben, auch sind die betrachteten Effekte auf andersartige Therapiesettings zurückzuführen.</p> <p>Die grundlegende Annahme des IQWiG, dass sich aus der Dokumentation der Applikationshäufigkeit der prophylaktischen Faktor IX-Vorbehandlung der Studienteilnehmer automatisch eine inadäquate Therapie ableiten lässt, ist nicht berechtigt. Dies gilt auch für die Schlussfolgerung, dass die bei den Patienten beobachteten Effekte allein auf die Behandlung in einem Studiumfeld zurückzuführen sind. Dies ist aus den Daten so nicht interpretierbar.</p> <p>Das IQWiG betrachtet allein die ABR als patientenrelevanten Endpunkt. Aus Sicht von Novo Nordisk ist die Auflösung und Reduktion von Zielgelenken ebenfalls als ein patientenrelevanter Endpunkt anzusehen. Die entsprechenden Ergebnisse im Dossier sollten daher betrachtet und bewertet werden.</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>II) Verfahrenshintergrund</p> <p>Nonacog beta pegol wurde mit Inkrafttreten des AM-VSG am 13. Mai 2017 dossierpflichtig. Eine Anfrage vor diesem Zeitpunkt hatte zunächst keine Dossierpflicht ergeben (G-BA 2017b). Der G-BA hat 2016 bereits zwei niedrigfrequente rekombinante Faktor IX-Präparate, Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa, gemäß der Orphan Drug Vorgaben bewertet. Den Orphan Drug Status hatte die EMA aufgrund einer zeitgleichen Beurteilung und Zulassung an beide Präparate vergeben (EMA 2016a, 2016b). Dieser führt im Rahmen des Verfahrens zur frühen Nutzenbewertung zu einem gesetzlich zuerkannten Zusatznutzen und ist aufgrund dessen mit geringeren Anforderungen an vorzulegende Daten und das Studiendesign verbunden.</p> <p>Obwohl Nonacog beta pegol nach Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa am 02. Juni 2017 ohne Orphan Drug Status von der EMA zugelassen wurde, bestehen für dieses Produkt die gleichen schwierigen Voraussetzungen und Limitationen zum Nachweis eines Zusatznutzens wie für die beiden Orphan Präparate, was primär auf die Seltenheit der Erkrankung und die folglich damit verbundene geringe Populationsgröße zurückzuführen ist.</p>	<p>Die Ausführungen zum Verfahrenshintergrund werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

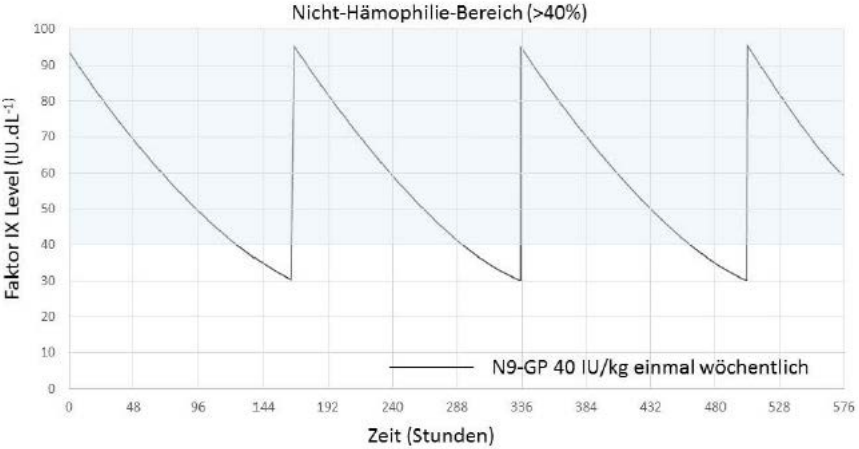
Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Position von Novo Nordisk:</p> <p>Novo Nordisk hat diese Situation insbesondere im Hinblick auf eine formale Gleichbehandlung der Produkte im AMNOG Verfahren und die sich aus der Ungleichbehandlung ergebenden Konsequenzen in einem Beratungsgespräch mit dem G-BA diskutiert. Auch wenn die Einschätzung des G-BA gesetzeskonform ist, wäre eine Gleichbehandlung dieser Präparate im Verfahren der frühen Nutzenbewertung angemessen.</p> <p>Novo Nordisk betrachtet daher die Einschätzung des IQWiG im Hinblick auf die Versorgungsrealität, zu der alle drei Produkte mit wissenschaftlich vergleichbarer Evidenz beitragen, mit gebotener Skepsis. Letztendlich würde Nonacog beta pegol, trotz der Vorlage von vergleichbarer Evidenz in dem geplanten Arzt-Informationssystem im Vergleich zu den beiden Produkten mit Orphan Status, als Wirkstoff mit unsicherer Evidenzlage und daraus resultierendem niedrigeren Zusatznutzen geführt werden.</p> <p>III) Nutzen von Nonacog beta pegol für die Versorgung von Hämophilie B Patienten</p> <p><u>Anwendungsgebiet von Nonacog beta pegol</u></p> <p>Nonacog beta pegol ist ein gereinigter rekombinanter humaner</p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers zum Nutzen von Nonacog beta pegol für die Versorgung werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gerinnungsfaktor IX mit verlängerter Halbwertszeit. Das Produkt ist zugelassen zur Prophylaxe und Behandlung von Blutungen bei Patienten (12 Jahren und älter) mit Hämophilie B (angeborener Faktor IX-Mangel), einer seltenen und schweren erblichen Erkrankung. Nonacog beta pegol ersetzt bei den Betroffenen den fehlenden Gerinnungsfaktor IX. Die Gabe erfolgt einmal wöchentlich intravenös mit einer Dosierung von 40 I.E./kg Körpergewicht. In den bisherigen klinischen Studien zu Nonacog beta pegol konnte in vorbehandelten Patienten keine Hemmkörperentwicklung gegen Faktor IX nachgewiesen werden (Novo Nordisk 2017).</p> <p><u>Vorteile der Halbwertszeitverlängerung</u></p> <p>Grundsätzlich zielt Nonacog beta pegol, wie auch Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa, auf kontinuierlich höhere Faktor IX-Aktivitätslevel bzw. höhere Talspiegel ab, verbunden mit einer gleichzeitigen Reduktion der Applikationsfrequenz im Vergleich zu hochfrequenten Produkten. Hieraus ergibt sich, dass Patienten mit einem schweren Krankheitsgrad auf das Level eines nicht an Hämophilie Erkrankten, respektive eines milderen Grades der Erkrankung, anzuheben (siehe Abbildung 1).</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p data-bbox="174 395 1030 845"></p> <p data-bbox="152 893 1086 965"><i>Abbildung 1: Faktor IX-Aktivitätslevel Nonacog beta pegol (Refixia®) [Quelle: (van Keep 2017)]</i></p> <p data-bbox="152 997 1086 1069"><u>Pharmakokinetischer Vergleich von Nonacog beta pegol mit anderen halbwertszeitverlängerten Faktor IX-Präparaten</u></p> <p data-bbox="152 1109 1086 1380">Für Nonacog beta pegol wurde bei der Gabe von 40 I.E./kg Körpergewicht eine durchschnittliche inkrementelle Recovery von circa 2 I.E./dl pro I.E./kg festgestellt. Dies hebt sich deutlich von den Werten für Albutrepenonacog alfa (50 I.E./kg; 1,18 I.E./dl pro I.E./kg) und Eftrenonacog alfa (50 I.E./kg; 0,92 I.E./dl pro I.E./kg) gezeigten Werten ab, wodurch sich auch eine deutlich erhöhte AUC (Area under the curve) gegenüber den beiden anderen</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Präparaten ergibt.</p> <p>Das pharmakokinetische Profil von Nonacog beta pegol ermöglicht bei einer einmal wöchentlichen Gabe von 40 I.E./kg Körpergewicht mediane Faktoraktivitätslevel von 27,3 I.E./dL entsprechend den Ergebnissen der Studie NN7999-3747 (Paradigm 2; Patienten ab 13 Jahren) (Novo Nordisk 2017). Diese hohen Level sind für andere Faktor IX-Produkte in zulassungskonformer Dosierung nicht dokumentiert.</p> <p>Ansonsten weist Nonacog beta pegol ein mit diesen vergleichbares pharmakokinetisches Profil mit den für Patienten oben beschriebenen Vorteilen auf (CSL Behring 2016; Novo Nordisk 2017; SOBI 2016)</p> <p><u>Patientenrelevante Vorteile der Halbwertszeitverlängerung</u></p> <p>Aus der Pharmakokinetik resultieren wesentliche Vorteile für Patienten und Behandler. Diese sind im Folgenden anhand der Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten aufgeschlüsselt (BÄK 2014):</p> <p>(1) Vermeidung von Blutungen und die erfolgreiche Stillung von Blutungen.</p> <p>Ergebnisse aus klinischen Studien mit Nonacog beta pegol:</p> <ul style="list-style-type: none">• Der Median der ABR lag für Patienten zu Baseline bei etwa vier Blutungen. Patienten, die einmal wöchentlich mit einer Prophylaxetherapie mit 40 I.E./kg	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Körpergewicht Nonacog beta pegol behandelt wurden, wiesen am Ende der Studie Paradigm 2 eine ABR von 1,04 auf, während die traumatische ABR 0,00, die Gelenk-ABR 0,97 und die spontane ABR 0,00 betrug (Novo Nordisk 2017).</p> <ul style="list-style-type: none">• Zum Ende der Studie NN7999-3775 (Paradigm 4) erreichten Patienten mit einer Behandlungsdauer von insgesamt 24 Monaten und einer einmal pro Woche Prophylaxetherapie mit 40 I.E./kg Körpergewicht Nonacog beta pegol einen deutlichen Rückgang der ABR auf einen medianen Wert von 0,47 (Novo Nordisk Pharma GmbH 2017).• Auch in der Bedarfsbehandlung ist Nonacog beta pegol ein effektives Präparat. Mit einer einzelnen Dosis von 40 I.E./kg Körpergewicht konnten in den klinischen Studien nahezu alle Durchbruchblutungen effektiv behandelt werden (98,6% in Paradigm 2) (Novo Nordisk 2017).• Im operativen Einsatz zeigt Nonacog beta pegol eine effektive hämostatische Wirkung. Kliniker beurteilten diese im Rahmen der Studie NN7999-3773 (Paradigm 3) als außerordentlich gut, da die Behandlung zu 100 % zum Erfolg führte. In 76,9 % der Fälle wurde das Ansprechen als „ausgezeichnet“ (höchste Kategorie) und in den übrigen 23,1 % der Fälle als „gut“	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(zweithöchste Kategorie) beurteilt (Escobar 2017).</p> <ul style="list-style-type: none">• Zudem ermöglicht eine Operation mit Nonacog beta pegol deutlich geringere Dosierungsintervalle, nämlich vier Dosierungen innerhalb von 14 Tagen gegenüber 17 Dosierungen bei hochfrequenten Faktor IX-Produkten (Baxalta - Shire 2016; Novo Nordisk 2017; Pfizer 2017; Srivastava 2013). Dieses Dosierungsschema garantiert einen dauerhaft adäquaten Faktor IX-Spiegel verbunden mit einem geringeren Aufwand im klinischen Alltag. <p>(2) Reduktion oder Vermeidung von blutungsbedingten Komplikationen und die Prävention von langfristigen Folgeschäden bzw. die Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen.</p> <p>Ergebnisse aus klinischen Studien mit Nonacog beta pegol:</p> <ul style="list-style-type: none">• Entsprechend der International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Definition von Zielgelenken hatten 13 Patienten des Prophylaxearms (40 I.E./kg Körpergewicht, einmal wöchentliche Gabe von Nonacog beta pegol) zu Baseline der Studie Paradigm 2 insgesamt zwanzig Zielgelenke. Am Ende der Studie waren 18 dieser 20 Zielgelenke (90 %) aufgelöst (Negrier 2016).• Alle 13 Patienten des Prophylaxearms (40 I.E./kg Körpergewicht, einmal wöchentlich Nonacog beta	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>pegol) traten in die Verlängerungsstudie Paradigm 4 ein. Im Verlauf dieser Studie wurde nur eine Zielgelenkblutung berichtet. Nach ISTH Definition entspricht dies einer vollständigen Auflösung (100 %) der zwanzig in der Baseline der Studie Paradigm 2 beschriebenen Zielgelenke (Negrier 2016).</p> <ul style="list-style-type: none">• Die ergänzende Analyse von 17 prophylaktisch vorbehandelten Patienten zu Baseline der Studie Paradigm 2, davon sechs Patienten mit insgesamt neun Zielgelenken, ergab zum Ende der Studie Paradigm 2 bei 50% der Patienten (N=3) eine Auflösung der Zielgelenke, zum Ende der Studie Paradigm 4 für alle 6 Patienten (100%) (Novo Nordisk Pharma GmbH 2017).• Damit konnte gezeigt werden, dass eine prophylaktische Behandlung mit Nonacog beta pegol auch bei Patienten, die vorher mit einem rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor IX-Präparat prophylaktisch behandelt worden waren, zu einer deutlichen Absenkung der Zielgelenksblutungen führt und letztendlich die Zielgelenke auflöst. Da Zielgelenke im Langzeitverlauf die Mobilität und Lebensqualität der Patienten entscheidend beeinträchtigen, leistet Nonacog beta pegol hier einen wichtigen Beitrag. <p>A.</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(3) Integration des Patienten in ein normales soziales Leben:</p> <p>Zur weitgehenden Vermeidung von Blutungsepisoden und deren weitreichenden Konsequenzen auf den Gesundheitszustand und die Lebensqualität ist eine Langzeitprophylaxe mit Faktor IX-Präparaten als bevorzugte Therapieform für Kinder und Erwachsene mit häufigen und oder lebensbedrohlichen Blutungsereignissen (BÄK 2014) angezeigt (Berntorp 2012; Carcao 2014; Manco-Johnson 2007; Oldenburg 2015). Ein höheres Faktoraktivitätslevel führt oftmals zu einem aktiverem Lebensstil (Sport und Arbeit), während gleichzeitig das Risiko für Blutungen klein gehalten wird (Carcao 2014).</p> <p>Ergebnisse aus klinischen Studien mit Nonacog beta pegol:</p> <ul style="list-style-type: none">• Eine statistisch signifikante Verbesserung wurde im EQ-5D VAS (generischer Fragebogen zur gesundheitsspezifischen Lebensqualität) von Baseline zum Ende der Studie Paradigm 2 für die Patienten im 40 I.E./kg Körpergewicht einmal wöchentlich Prophylaxearm beobachtet. Die Differenz der individuellen Mittelwerte im EQ-5D VAS Score betrug 8.2 (SD = 17.2, p = 0.030). Hier standen die Domänen „Beweglichkeit / Mobilität“ und „Schmerzen / körperliche Beschwerden“ im Fokus. Der hohe mediane VAS-Gesamtscore persistierte bis zum Ende der Studie Paradigm 4 (Chowdary 2016).• Im Haemophilia-Specific Quality of Life (Haemo-QoL) -	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fragebogen zeigten die Beurteilungen der Jugendlichen im Prophylaxearm mit 40 I.E./kg Körpergewicht Nonacog beta pegol einmal pro Woche am Ende der Studie Paradigm 2 eine Verbesserung im Median von 29,0 zu Baseline zu 26,5 bei Studienende und eine mittlere Verbesserung des Gesamtscores um -4,3. Die von den Eltern angegebene Veränderung fiel im Mittel mit -7,6 noch positiver aus. Die deutlichsten Verbesserungen berichteten die Jugendlichen mit -15,5 für die Dimension „Familie“ und die Eltern mit -20,4 für die Dimension „körperliche Gesundheit“. Im Haemophilia-Specific Quality of Life for Adults (Haem-A-QoL) -Fragebogen verzeichneten die Patienten am Ende der Studie Paradigm 2 mit 40 I.E./kg Körpergewicht Nonacog beta pegol, einmal pro Woche verabreicht, eine Verbesserung der Lebensqualität im Median von 37,5 zu Baseline auf 29,0 bei Studienende und im Mittel um -6,4. Die stärksten Verbesserungen wurden mit -15,3 und -15,0 für die Dimensionen „Sport“ und „Gefühle“ genannt (Novo Nordisk Pharma GmbH 2017).</p> <p>Insgesamt leistet Nonacog beta pegol durch seine pharmakokinetischen Eigenschaften einen wesentlichen Beitrag zu einer besseren therapeutischen Versorgung der Patienten mit Hämophilie B und führt damit zu einer Erleichterung der</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Krankheitsbürde, zu einer höheren Lebensqualität und einer besseren sozialen Integration der betroffenen Patienten.</p> <p><u>Vorteile für die Versorgung</u></p> <p>Auch auf Seiten der Kostenträger ergeben sich Vorteile durch den Einsatz von Nonacog beta pegol. Im Rahmen des prophylaktischen Einsatzes mit 40 I.E./kg Körpergewicht einmal wöchentlich ergibt sich eine kontinuierliche Abdeckung des Patienten auf einem sehr hohen Aktivitätslevel, so dass die Notwendigkeit für zusätzliche Injektionen aufgrund von spontanen Blutungen verringert wird. Hieraus lässt sich ein positiver Einfluss auf die Adhärenz der Patienten und ein infolge dessen potentiell verbessertes Therapieergebnis annehmen, insbesondere bezüglich spontaner Gelenkblutungen.</p> <p>Daher ist zu erwarten, dass das Risiko von notwendigen Operationen, und auch die Häufigkeit und Notwendigkeit von Zielgelenkbehandlungen und –operationen sinkt, die erhebliche Kosten verursachen (Novo Nordisk 2016; O'Hara 2018).</p> <p>Zudem wird für die ersten vierzehn Tage im Rahmen eines operativen Einsatzes von Nonacog beta pegol nur etwa ein Viertel der Dosierung benötigt, die für eine entsprechende Behandlung mit hochfrequenten Faktor IX-Präparaten eingesetzt wird (Nonacog alfa 790 I.E./kg Körpergewicht vs. Nonocog beta pegol 200 I.E./kg Körpergewicht) (Novo Nordisk 2017; Pfizer 2017). Aufgrund dieser hervorragenden Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Nonacog beta pegol sind die Kosten für Dosierungen im Voraus kalkulierbar und gedeckelt.</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Zusammenfassung der Vorteile von Nonacog beta pegol</u></p> <p>Nonacog beta pegol weist ein mit Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa vergleichbares pharmakokinetisches Profil mit den für Patienten oben genannten Vorteilen auf. Jedoch sind für Nonacog beta pegol (einmal wöchentlichen Gabe von 40 I.E./kg Körpergewicht) höhere Faktoraktivitätslevel als für die beiden anderen Produkte in jeweils zulassungskonformer Dosierung dokumentiert.</p> <p>Nonacog beta pegol bietet im Rahmen einer Prophylaxe einen effektiven Schutz gegen Blutungen bei einer einmal wöchentlichen Anwendung ohne die Notwendigkeit einer zusätzlichen präventiven Dosierung und reduziert somit das Risiko der Entwicklung und Progression bis hin zur Auflösung von Zielgelenken. Damit leistet das Produkt einen wesentlichen Beitrag, das Leben von Menschen mit Hämophilie B zu erleichtern, und bietet deren Behandlern eine sichere und potente Behandlungsoption. Auch für Krankenkassen ergeben sich Vorteile, wie beispielsweise ein verbesserter Therapieerfolg infolge einer potentiell verbesserten Adhärenz, die Reduktion der Kosten für Langzeitfolgen, bessere Planbarkeit des Budgets durch weniger zusätzliche Injektionen und damit nicht zuletzt der positive ökonomische Effekt einer Deckelung der Kosten.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol vor. Der G-BA betrachtet die dargelegten Ergebnisse insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Zusatznutzen von Nonacog beta pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten zu können. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IV) Stellungnahme zu den wesentlichen Kritikpunkten des IQWiG hinsichtlich der Nachweisführung für den Zusatznutzen</p> <p>Im Rahmen der allgemeinen Anmerkungen der schriftlichen Stellungnahme von Novo Nordisk werden zunächst grundlegende Positionen hinsichtlich der Dossierbewertung durch das IQWiG thematisiert.</p> <p>Dadurch wird die grundlegende Kritik des IQWiG an der Nachweisführung durch Novo Nordisk im Rahmen des Dossiers für Nonacog beta pegol entkräftet bzw. in einen angemessenen Kontext gesetzt, so dass die Schlussfolgerung des IQWiG, dass Novo Nordisk keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzen von Nonacog beta pegol vorlegt, als nicht sachgerecht betrachtet werden muss.</p> <p>Alle weiteren Stellungnahmen zu spezifischen Aspekten der Dossierbewertung werden im entsprechenden Abschnitt der schriftlichen Stellungnahme aufgegriffen.</p> <p>Es werden folgende Punkte adressiert:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Einbindung von Experten in das Dossierbewertungsverfahren2) Relevanz des Vorher-Nachher Vergleichs für die Dossierbewertung3) Relevanz des Endpunkts Auflösung der Zielgelenke	<p>Die Einleitung des pharmazeutischen Unternehmers zur Stellungnahme zu den wesentlichen Kritikpunkten werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1) Einbindung von Experten in das Dossierbewertungsverfahren</p> <p>Anmerkungen zu der Bewertung des IQWiG [Seitenzahlen beziehen sich auf die Vollversion]</p> <p>Seite 1: <i>„Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.</i></p> <p><i>Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.“</i> (IQWiG 2018)</p> <p>Novo Nordisk bedauert die fehlende Beteiligung von externen Sachverständigen und Fachgesellschaften im Rahmen der Nutzenbewertung von Nonacog beta pegol.</p>	<p>Es können keine Angaben zu den vom IQWiG angefragten Experten gemacht werden.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hiermit fehlt die Bewertung der Ergebnisse aus Sicht der klinischen Praxis, aktuelle Erfahrung in Bezug auf die Relevanz der Endpunkte und die Umsetzung der Therapie im Behandlungsalltag werden nicht berücksichtigt. Als Konsequenz wurden daher wichtige Endpunkte, wie das hohe Faktoraktivitätslevel, die Lebensqualität und die Auflösung von Zielgelenken, nicht als patientenrelevant erachtet und vom IQWiG weder kommentiert, noch bewertet. Die Reduktion der Bewertung auf die erzielte ABR allein gibt aus Sicht von Novo Nordisk kein vollständiges Bild über den Nutzen einer Faktor IX-Ersatztherapie.</p> <p>2) Relevanz des Vorher-Nachher Vergleichs für die Dossierbewertung</p> <p>Aus Sicht von Novo Nordisk ist die Kritik des IQWiG zur inhaltlichen Eignung des Vorher-Nachher Vergleichs nicht geeignet, den von Novo Nordisk verwendeten Ansatz zur Ermittlung des Zusatznutzens zu entkräften. Damit sollte für Nonacog beta pegol, wie im Dossier vorgeschlagen, ein „nicht quantifizierbarer Zusatznutzen“ anerkannt werden.</p> <p>Die Stellungnahme ist wie folgt aufgebaut:</p> <ul style="list-style-type: none">I) Von Novo Nordisk verwendete Methodik zur Herleitung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung der sehr spezifischen Behandlungsumstände in der Hämophilie	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>B</p> <p>II) Beschreibung der grundlegenden Kritik des IQWiG an der Methodik</p> <p>III) Darstellung der Sichtweise von Novo Nordisk</p> <p>I) Von Novo Nordisk verwendete Methodik zur Herleitung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung der sehr spezifischen Behandlungsumstände in der Hämophilie B</p> <p>Dabei wurden folgende Ansätze gewählt:</p> <p>1) Es wird die absolute Höhe des Effekts, im vorliegenden Dossier die Auflösung von zu Baseline vorliegenden Zielgelenken und der bisher unter Standardregimen unerreicht hohe Faktor IX Talspiegel, als Maßstab für den Zusatznutzen herangezogen. Dafür bieten sich primär solche Endpunkte an, in denen die zu bewertende Substanz einen dramatischen Effekt im Sinne einer bisher in der Versorgungsrealität noch nicht erreichten Verbesserung aufweist. Um entsprechende Effekte zu identifizieren, wurden für alle patientenrelevanten Endpunkte systematische Literaturrecherchen durchgeführt.</p> <p>2) Betrachtung des Behandlungseffekts von Nonacog beta pegol bei Patienten, die vor Studienbeginn eine</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>prophylaktische Behandlung mit einem rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor IX-Präparat erhalten haben. Bei diesem Ansatz stellt jeder Patient seine eigene Kontrolle dar. Dadurch wird zum einen eine maximale Vergleichbarkeit hinsichtlich der Patientencharakteristika zwischen den Patienten der ZVT und der Intervention gewährleistet, was insbesondere bei Studien mit wenigen Teilnehmern und unterschiedlichen Vorbehandlungen von großem Vorteil ist. Andererseits wird einschränkend eingeräumt, dass ein solcher Vergleich jedoch nicht im Parallelgruppen-Design erbracht werden kann, wodurch eine Verzerrung durch die zeitliche Abfolge der Therapien nicht ausgeschlossen werden kann. In Summe überwiegen jedoch die Vorteile die Nachteile dieses Ansatzes in Hinblick auf den Nachweis des Zusatznutzens.</p> <p>II) Beschreibung der grundlegenden Kritik des IQWiG an der Methodik</p> <p>Primär kritisiert das IQWiG nicht den Vorher-Nachher Vergleich als Methode der Nachweisführung im generellen, sondern adressiert, dass der Vergleich aus zwei Gründen für Nonacog beta pegol nicht zielführend sein kann:</p> <p>a) <i>„Die unter Studienbedingungen durchgeführte Therapie lässt sich jedoch offensichtlich nicht mit einer</i></p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>prophylaktischen Behandlung außerhalb der Studiensituation vergleichen. Dies gilt unabhängig von der Frage, ob die Vorbehandlung adäquat durchgeführt wurde.“ (IQWiG 2018)</i></p> <p><i>b) „In exemplarisch ausgewählten Studien mit verschiedenen Blutgerinnungsfaktor-IX Präparaten (Nonacog alfa, Albutrepenonacog alfa und Nonacog beta pegol) zeigt sich eine ähnliche Größenordnung der jährlichen Blutungsrate unter Studienbedingungen. Damit ist nicht nur der Vorher-NachherVergleich des pU nicht aussagekräftig, sondern auch der Ansatz des pU, dass sich für einzelne Endpunkte „in der Versorgungsrealität noch nicht erreichte Verbesserungen“ zeigen lassen, widerlegt.“ (IQWiG 2018)</i></p> <p>Darüber hinaus kritisiert das IQWiG, dass „der pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Informationsbeschaffung durchgeführt“ hat, wodurch die Informationen zum Studienpool der Vergleichstherapien aus Sicht des IQWiG unvollständig sind (IQWiG 2018).</p> <p>III) Stellungnahme von Novo Nordisk zur Kritik des IQWiG</p> <p>Im ersten Punkt der Stellungnahme wird erklärt, warum der gewählte Ansatz aus Sicht von Novo Nordisk gemäß der Kriterien der Evidenz basierten Medizin sachlich richtig, und damit auch die</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kritik an der Durchführung einer Recherche für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinfällig ist. Desweiteren wird ausgeführt, warum die beiden inhaltlichen Kritikpunkte des IQWiG sachlich nicht geeignet sind, die Statthaftigkeit der Vorher-Nachher Vergleichs im Fall von Nonacog beta pegol zu widerlegen.</p> <p>1) Grundsätzliche Wahl des Vorher-Nachher Vergleichs gegenüber dem nicht adjustierten indirekten Vergleich</p> <p>Bevor auf die inhaltlichen Kritikpunkte eingegangen wird, soll zunächst erläutert werden, warum der Ansatz des Vorher-Nachher Vergleichs unter Berücksichtigung der spezifischen Bedingungen der Behandlung der Hämophilie B nach Kriterien der Evidenz basierten Medizin, gemäß der Formatvorlage und dem IQWiG Methodenpapier 5.0 sachlich korrekt gewählt wurde.</p> <p>Zum Nachweis des Zusatznutzens im Rahmen der frühen Nutzenbewertung soll die höchste verfügbare Evidenz verwendet werden. Der G-BA spezifiziert die Anforderungen an das Dossier in Kapitel 5 §9 Absatz 6 Punkt 6 der Verfahrensordnung wie folgt:</p> <p><i>„Für die zweckmäßige Vergleichstherapie übermittelt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier alle verfügbaren Ergebnisse von klinischen Studien einschließlich von Studienprotokollen, die geeignet sind, Feststellungen über den</i></p>	<p>Die Erläuterungen des pharmazeutischen Unternehmers zur Wahl des Vorher-Nachher Vergleichs werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels zu treffen. ²Liegen keine klinischen Studien zum direkten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel vor oder lassen diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zu, können im Dossier indirekte Vergleiche vorgelegt werden.“ (G-BA 2017a)</i></p> <p>Da zum Nachweis des Zusatznutzens zum Zeitpunkt der Markteinführung in der Hämophilie B lediglich solche Studien zur Verfügung stehen, die zum Erreichen einer Zulassung im Anwendungsgebiet benötigt werden, können auch nur diese für das zu bewertende Arzneimittel herangezogen werden. Die Wirkstoffe, die aktuell zur Behandlung der Hämophilie B angewendet werden, unterscheiden sich nicht grundlegend im Wirkprinzip. Alle basieren darauf, den angeborenen Faktor IX-Mangel des Patienten durch eine Substitution eines Faktors temporär zu beheben, der entweder aus dem Plasma von Spendern gewonnen oder rekombinant hergestellt wird. Daher sind für die Zulassungsbehörden Studien, die die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der Wirkstoffe analysieren, von herausragender Bedeutung. Hierfür können einarmige oder mehrarmige Studien, die verschiedene Dosierungen des zu untersuchenden Wirkstoffs enthalten, herangezogen werden. Dadurch kann zum einen der sehr begrenzten Anzahl an verfügbaren Patienten bei einer seltenen Erkrankung Rechnung getragen und zum anderen eine unnötige</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Exposition vor Erteilung der Marktzulassung vermieden werden. Für das nachgelagerte Nutzenbewertungsverfahren hat diese Vorgehensweise jedoch die negative Konsequenz, dass keine Studien gegenüber einem anderen Wirkstoff, wie für den Nachweis eines Zusatznutzens gefordert wird, vorliegen. In einem solchen Fall kann ein indirekter Vergleich durchgeführt werden. Als methodisch hochwertig kommt dabei lediglich der adjustierte indirekte Vergleich (zum Beispiel nach Bucher) in Betracht. Nur über einen gemeinsamen Brückenkomparator kann bei ausreichender Homogenität der eingeschlossenen Studienpopulationen eine ausreichende interne Validität des indirekten Vergleichs erreicht werden. Dies ist den Erläuterungen zum indirekten Vergleich in Abschnitt 4.2.5.6 der Dossiervorlage zu entnehmen:</p> <p><i>„Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich.“</i> (G-BA 2013)</p> <p>Eine entsprechende Position findet sich auch im Methodenpapier 5.0 des IQWiG wieder, in welchem auf Seite 193 folgende</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aussage zum indirekten Vergleich zu finden ist:</p> <p><i>„Allerdings müssen adäquate Methoden für indirekte Vergleiche verwendet werden. Die Anwendung nicht adjustierter indirekter Vergleiche (d. h. die Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien) wird abgelehnt [45]. Dies gilt auch für Methoden für indirekte Vergleiche, in denen über Modellierungen mit starken Annahmen über die unbekanntene Effekte [107] oder mithilfe von Verfahren aus dem Bereich der Kausalmodelle für Beobachtungsstudien mit untestbaren Annahmen [596] versucht wird, Effektschätzungen trotz fehlender Brückenkomparatoren zu ermöglichen. Es werden ausschließlich adjustierte indirekte Vergleiche über adäquate Brückenkomparatoren akzeptiert. Hierzu zählen insbesondere das Verfahren von Bucher et al. [88] sowie die oben erwähnten Methoden der Netzwerk-Meta-Analysen“ (IQWiG 2017)</i></p> <p>Unmissverständlich wird dabei die Position vertreten, dass „ausschließlich adjustierte indirekte Vergleiche über adäquate Brückenkomparatoren akzeptiert“ werden. Dies spiegelt sich sehr anschaulich auch in den bisherigen Dossierbewertungen des IQWiG wieder, in welchen alle nicht adjustierten indirekten Vergleiche, unabhängig von den zugrundeliegenden Umständen, als methodisch nicht adäquat abgelehnt wurden.</p> <p>Da für Nonacog beta pegol keine Studien mit einem Kontrollarm,</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>weder aktiv- noch placebokontrolliert, vorliegen, ist ein adjustierter indirekter Vergleich nicht möglich. Diese Situation wird vom G-BA auch durchaus gesehen, denn im erläuternden Text des Abschnitts 4.3.2.1 der Dossievorlage findet sich folgende Anweisung zu indirekten Vergleichen auf Basis randomisiert kontrollierter Studien wieder:</p> <p><i>„Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.“ (G-BA 2013)</i></p> <p>Nach Auffassung von Novo Nordisk bezieht sich das auch auf die Ergebnisse der Informationsbeschaffung, welche den ersten Unterabschnitt (4.3.2.1.1) darstellen. Da kein adjustierter indirekter Vergleich von Nonacog beta pegol zu einem anderen plasmatischen oder rekombinanten Faktor IX-Präparat möglich ist, ist damit auch die Durchführung einer bibliographischen Literaturrecherche und Studienregisterrecherche nicht zielführend. Zudem wäre auch völlig unabhängig von den gefundenen Treffern ein methodisch adäquater adjustierter indirekter Vergleich nicht möglich, da die Studien zu Nonacog</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>beta pegol keinen Komparatorarm enthalten, der als Brückenkomparator verwendet werden kann.</p> <p>Nachdem direkte und (adjustierte) indirekte Vergleiche nicht vorliegen, wurde gemäß der Hierarchie nach weiteren Möglichkeiten des Vergleichs von Nonacog beta pegol zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gesucht. Grundsätzlich wäre hier der nicht adjustierte indirekte oder historische Vergleich eine Option. Die Position des IQWiG zu diesem Vergleich wurde im Abschnitt oben schon verdeutlicht. Auch der G-BA erkennt nur in wenigen sehr gut begründeten Einzelfällen Vorteile an, die über einen historischen Vergleich belegt wurden. In den beiden zu einem früheren Zeitpunkt veröffentlichten frühen Nutzenbewertungen zu Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa wurde – unter anderem - ein historischer Vergleich basierend auf nicht kontrollierten Studien vom Hersteller vorgelegt. In den Tragenden Gründen zu Albutrepenonacog alfa stellt der G-BA Folgendes fest (G-BA 2016a, 2016b)</p> <p><i>„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</i></p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>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.“</i></p> <p>Aus Sicht von Novo Nordisk ist nicht damit zu rechnen, dass der G-BA im Falle von Nonacog beta pegol bei der Beurteilung eines nicht adjustierten oder historischen Vergleichs, der auf Studien mit vergleichbarem Studiendesign durchgeführt wurden, zu einem anderen Ergebnis kommen wird. Somit ist in diesem Fall ein nicht adjustierter indirekter Vergleich keine adäquate Methode, um den Zusatznutzen von Nonacog beta pegol nachzuweisen.</p> <p><u>Vorteile des Vorher-Nachher Vergleich im spezifischen Fall</u></p> <p>Für die Prophylaxe mit Faktor-Präparaten im Anwendungsgebiet Hämophilie entsteht eine einzigartige Situation hinsichtlich der Bewertung des Zusatznutzens. Bei bereits mit plasmatischen oder rekombinanten kurzwirksamen Faktor IX- Präparaten vorbehandelten Patienten entspricht die Situation vor Studienbeginn einer Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dieser Ansatz kann nicht ohne weiteres auf andere Verfahren mit unkontrollierten Studien übertragen werden.</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ein wesentlicher Vorteil des verwendeten Vorher-Nachher Vergleichs ist, dass jeder Patient seine eigene Kontrolle darstellt, und somit die interne Validität des Vergleichs gewahrt bleibt. Bei einem nicht adjustierten indirekten Vergleich ist die interne Validität des Vergleichs auf Grund der zu erwartenden Heterogenität der Patientenpopulationen eine deutliche Limitation.</p> <p><u>Limitation des Vorher-Nachher Vergleichs</u></p> <p>Eine Limitation des Vorher-Nachher Vergleichs ist, dass dieser nicht im Parallel-Gruppen Design durchgeführt werden kann. Allerdings überwiegt aus Sicht von Novo Nordisk der Vorteil des Vorher-Nachher Vergleichs ganz eindeutig die Limitation.</p> <p>Eine weitere Limitation des Ansatzes ist auch, dass der Vorher-Nachher Vergleich nur für Endpunkte durchgeführt werden kann, die auch vor Studienbeginn erhoben oder nachträglich objektiv für die Zeitspanne vor dem Studienbeginn erfasst werden können. Grundsätzlich ist dies für die ABR bei Patienten unter Prophylaxe möglich. Des Weiteren wird die Anzahl der Blutungen unter Prophylaxe wesentlich durch das Therapie-Regime beeinflusst. Folglich stellt die Änderung der Anzahl der Blutungen zwischen den beiden Zeitspannen einen Ausdruck des prophylaktischen Schutzes dar.</p> <p>Für die Bedarfsbehandlung oder auch On-Demand Behandlung</p>	<p>Da in beiden Zulassungsstudien (NN7999-3747 und NN7999-3775) alle Patienten mit Nonacog beta pegol behandelt wurden und ein Kontrollarm zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs fehlt, zieht der pharmazeutische Unternehmer einen Vorher-nachher-Vergleich zum Nachweis eines Zusatznutzens heran. Hierfür verwendet der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse zu Patienten, welche in seinen Studien NN7999-3747 und NN7999-3775 eine zulassungskonforme Langzeitprophylaxe erhalten haben und außerdem bereits vor Studienbeginn im Rahmen ihrer individuellen Versorgung prophylaktisch behandelt wurden.</p> <p>Für die Mehrzahl der betrachteten Patienten ist jedoch unklar,</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ist dies nicht möglich, da hier die Blutungsrate ausschließlich durch die Aktivität des Patienten und seine inhärente Blutungsneigung beeinflusst wird. Folglich kämen zur Betrachtung der Bedarfsbehandlung lediglich Endpunkte wie die Erhebung der Lebensqualität und die Beurteilung des hämostatischen Effekts in Frage. Beide Endpunkte stellen keine üblichen Routineparameter der Versorgung im Alltag dar und eine nachträgliche Erhebung ist aufgrund des Recall-Bias nicht zielführend. Daher wurde beim Vorher-Nachher Vergleich ausschließlich die Patientenpopulation betrachtet, die vor Studienbeginn eine prophylaktische Behandlung hatte.</p> <p><u>Konsequenz für den Vorher-Nachher Vergleich in der Nutzenbewertung</u></p> <p>Um dem Umstand Rechnung zu tragen, dass der Vorher-Nachher Vergleich keine Evidenz auf dem Niveau eines direkten Vergleichs von Nonacog beta pegol gegenüber der ZVT darstellt, schlägt Novo Nordisk vor, einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Nonacog beta pegol im Anwendungsgebiet, der Behandlung der Hämophilie B, anzuerkennen.</p> <p>2) Vergleichbarkeit der Studienergebnisse zu Nonacog beta pegol zu Studienergebnissen ausgewählter anderer Wirkstoffe</p>	<p>inwieweit sie vor Studienbeginn eine adäquate prophylaktische Behandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten erhalten haben. Im Rahmen einer zulassungskonformen Langzeitprophylaxe hätte die Applikation der Faktorpräparate in Abständen von jeweils 3 bis 4 Tagen erfolgen müssen. Im Zuge der schriftlichen Stellungnahme wurde deutlich, dass eine entsprechende Applikationsfrequenz vor Studienbeginn nur für 7 Patienten dokumentiert wurde. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass für die Mehrzahl der Patienten erst durch den Einschluss in die Studie eine adäquate Prophylaxe von Blutungsereignissen erfolgte. Darüber hinaus wird bei dem vorgelegten Vergleich eine unter Studienbedingungen durchgeführte Therapie mit einer prophylaktischen Behandlung außerhalb einer Studiensituation verglichen. Der vorgeschlagene intraindividuelle Vergleich ist folglich mit sehr hohen Unsicherheiten behaftet.</p> <p>Der Ansatz kann zum Nachweis eines Zusatznutzens daher für die Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt werden.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus den bereits unter 1) genannten Gründen, die dazu führen, dass der Vorher-Nachher Vergleich im spezifischen Fall der Hämophilie B als die höherwertige Evidenz gegenüber dem nicht adjustierten Vergleich anzusehen ist, ist auch die inhaltliche Kritik des IQWiG, dass sich in vergleichbaren Studienpopulationen Verbesserungen der ABR von ähnlicher Größenordnung finden lassen, als nicht sachgerecht zurückzuweisen.</p> <p>Der Ansatz, den das IQWiG wählt, um die Statthaftigkeit des Vorher-Nachher Vergleichs zu widerlegen, entspricht methodisch einem nicht adjustierten Vergleich, den das IQWiG gemäß des Methodenpapiers 5 zum Nachweis eines Effekts zwischen zwei Behandlungsalternativen eigentlich kategorisch ablehnt. Bei der Gegenüberstellung der Ergebnisse von Nonacog beta pegol gegenüber den Ergebnissen von ausgewählten Studien anderer Wirkstoffe werden vom IQWiG die einzelnen Studienarme in einem nicht adjustierten bzw. naiven Vergleich einander gegenüber gestellt, um zur Schlussfolgerung zu kommen, dass in allen betrachteten Studien die Veränderung der ABR gegenüber dem Studienbeginn eine ähnliche Größenordnung aufweist. Über die Höhe der Effekte zueinander kann keine gesicherte Aussage getroffen werden. Die Schlussfolgerung, dass hier eine ähnliche Größenordnung vorliegt, ist somit nicht statthaft.</p> <p>Einzig lässt sich die Aussage treffen, dass die Richtung des</p>	<p>Zusätzlich zu dem Vorher-nachher-Vergleich stellt der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis eines Zusatznutzens auf die absolute Höhe der Effekte in den einarmigen Studien mit Nonacog beta pegol ab, um darzustellen, dass im Sinne einer bisher in der Versorgungsrealität noch nicht erreichten Verbesserung ein dramatischer Effekt für Nonacog beta pegol bei bestimmten Endpunkten vorliegt.</p> <p>Die derzeitige Versorgungsrealität wird über die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie erfasst. Allerdings hat der pharmazeutische Unternehmer zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Informationsbeschaffung durchgeführt. Gemäß den Anforderungen an das Dossier (Kapitel 5 § 9 Absatz 6 VerfO) sind vom pharmazeutischen Unternehmer alle verfügbaren Ergebnisse von klinischen Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie zu übermitteln. Die Dossievorlage für Modul 4 (Kapitel 5 Anlage II Modul 4 Abschnitt 4.2.3 Informationsbeschaffung i.V.m Abschnitt 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung - weitere Untersuchungen) sieht entsprechend eine Recherche auch für weitere Untersuchungen vor, wenn auf Basis solcher Studien ein medizinischer Zusatznutzen abgeleitet werden soll. Aufgrund der fehlenden Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann zur absoluten Höhe der Effekte in den einarmigen Studien</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Effekts bei der naiven Betrachtung einzelner Studienarme in dieselbe Richtung weist. Eine Aussage zur Vergleichbarkeit kann hieraus nicht abgeleitet werden. Zudem war der in den betrachteten Zulassungsstudien beobachtete, gleichgerichtete positive Effekt der Behandlung zu erwarten, da er eine Grundvoraussetzung für den Erhalt einer Marktzulassung ist.</p> <p>Folglich lässt sich die Aussage des IQWiG beim Fehlen eines adäquaten Brückenkomparators nach Kriterien der evidenzbasierten Medizin nicht gesichert treffen. Daher ist die auf dieser Aussage basierende Kritik, dass sich die ähnliche Größenordnung der Behandlungseffekte gegenüber dem Zustand vor Studienbeginn bei naiver Betrachtung einzelner Studienarme unterschiedlicher Wirkstoffe eignen, um den Vorher-Nachher Vergleich zu widerlegen, als nicht statthaft abzulehnen.</p> <p>Des Weiteren muss auch die Annahme, dass es sich um grundsätzlich vergleichbare Patientenkollektive handelt, als nicht ausreichend belegt angesehen werden, um die methodischen Limitationen eines naiven indirekten Vergleichs zu überwinden. Das IQWiG beruft sich hierbei auf die Studie von Valentino 2014, in der „<i>ein Patientenkollektiv, welches vergleichbar zu dem in den Studien NN7999-3747 und NN7999-3775 war</i>“, betrachtet wurde. Das IQWiG liefert für die Annahme, dass keine limitierende Heterogenität zwischen den Studienpopulationen vorliegt, keinen</p>	<p>mit Nonacog beta pegol, im Sinne einer bisher in der Versorgungsrealität noch nicht erreichten Verbesserung, keine Aussage getroffen werden.</p> <p>Der Ansatz kann zum Nachweis eines Zusatznutzens daher für die Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt werden.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nachweis. Unter den Bedingungen müsste selbst ein adjustierter indirekter Vergleich abgelehnt werden, in einem noch höheren Maße trifft dies aber auf den nicht adjustierten indirekten Vergleich zu.</p> <p>Ein Blick in die Studie von Valentino 2014 zeigt, dass hier ein völlig unterschiedlicher Vergleich durchgeführt wurde.</p> <p>Bei der Valentino Studie wurde die Verbesserung der ABR bei Patienten untersucht, die von einer Bedarfsbehandlung auf eine prophylaktische Behandlung wechseln. Dies ist nicht vergleichbar mit der Zielsetzung des Vorher-Nachher Vergleichs im Nonacog beta pegol Dossier. Hier wurden die patientenindividuellen Auswirkungen bei prophylaktisch vorbehandelten Patienten betrachtet, die auf eine Prophylaxe mit Nonacog beta pegol umgestellt wurden. Auch die Betrachtung der beiden Prophylaxearme aus der Valentino Studie ist in diesem Zusammenhang nicht zielführend, da diese nicht den Wechsel zwischen einem niedrigfrequenten und einem hochfrequenten Wirkstoff betrachtet, sondern eine Änderung der Dosis pro Applikation bei gleichbleibender wöchentlicher Gesamtdosis.</p> <p>Des Weiteren wurde in die Studie ein Patientenkollektiv eingeschlossen, das nicht als ausreichend homogen zum Patientenkollektiv der Studien Paradigm 2 und Paradigm 4 angesehen werden kann. Zum einen waren für die Studie</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>deutliche jüngere Patienten zugelassen (Valentino: ab 6 Jahren; Paradigm: ab 12 Jahren) und zum anderen mussten bei den Patienten deutlich mehr Blutungsepisoden in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn vorliegen (Valentino: mindestens 12; Paradigm 2 und Paradigm 4: mindestens 6). Darüber hinaus stammen die Patienten in der Studie von Valentino ausschließlich aus den USA, Kanada und der EU, während in den Studien Paradigm 2 und Paradigm 4 auch Patienten aus Japan, Malaysia, Russland, Südafrika, Thailand und der Türkei eingeschlossen wurden. Es ist nicht davon auszugehen, dass in allen diesen Ländern dieselben Behandlungsstandards gelten, wie in den Ländern, aus denen das Patientenkollektiv der Valentino Studie stammt. Auch hier ist ein intraindividueller Vergleich der Vorher-Nachher Situation von methodisch großem Vorteil, da jeder Patient seine eigene Kontrolle ist. Damit lassen sich die regionalen Unterschiede im Versorgungsstandard, die für die Behandlung der Hämophilie kennzeichnend sind, ausgleichen.</p> <p><u>Position von Novo Nordisk zum methodischen Ansatz des IQWiG</u></p> <p>Aus Sicht von Novo Nordisk kann die methodisch hochwertige Valentino Studie nicht mit den Paradigm Studien verglichen und somit auch nicht verwendet werden, um die Methodik zu validieren. Zum einen verfolgt die Studie einen völlig abweichenden Ansatz (Bedarfsbehandlung gegenüber</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Prophylaxe). Zum anderen erscheint die Annahme des IQWiG nach Kriterien der evidenzbasierten Medizin nicht zutreffend zu sein. Eine wesentliche Grundvoraussetzung für indirekte Vergleiche, die Vergleichbarkeit (geringe Heterogenität) der Patientenkollektive, kann nicht als gegeben betrachtet werden. Daher sollten Erkenntnisse aus den Studien nicht miteinander verglichen werden und eignen sich auch nicht, um eine vergleichbare Größenordnung der Behandlungseffekte zu vermuten.</p> <p><u>Konsequenzen für die Dossierbewertung</u></p> <p>Zusammenfassend müssen sowohl die Grundannahme, dass vergleichbare Patientenkollektive vorliegen, als auch die Annahme, dass in diesem Zusammenhang anhand von naiven indirekten Vergleichen ein Vergleich der Größenordnungen der Behandlungseffekte angemessen ist, als nicht sachgerecht abgelehnt werden. Die Annahmen des IQWiG sind somit nicht geeignet den Vorher-Nachher Vergleich zu widerlegen.</p> <p>Hier kommt außerdem der unter 1) erwähnte Vorteil des Vorher-Nachher Vergleichs, dass jeder Patient seine eigene Kontrolle ist, zum Tragen. Dadurch kann anhand des Vorher-Nachher Vergleichs gerade auch bei sehr heterogenen Patientenkollektiven ein Verbesserung der ABR, die sich aus der Behandlung mit Nonacog beta pegol gegenüber einer vor</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studienbeginn durchgeführten adäquaten Prophylaxe mit anderen Wirkstoffen ergibt, nachgewiesen werden.</p> <p>3) Vergleichbarkeit der Situation der Patienten vor Studienbeginn mit der Situation der Patienten während der Studie</p> <p>Aus Sicht von Novo Nordisk berücksichtigt die Dossierbewertung des IQWiG nur ungenügend die besondere Situation, die bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie vorliegt.</p> <p>Dies spiegelt sich insbesondere in folgender Aussage des IQWiG wider:</p> <p><i>„Aus den Studienunterlagen zu NN7999-3747 und NN7999-3775 lässt sich jedoch nicht entnehmen, dass die vom pU betrachteten Patienten vor Studienbeginn eine adäquate prophylaktische Behandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten erhalten haben (siehe Tabelle 9 in Anhang A). Im Rahmen einer zulassungskonformen Langzeitprophylaxe hätte die Applikation der Faktorpräparate in Abständen von jeweils 3 bis 4 Tagen erfolgen müssen [8,9]. Für die Mehrzahl der Patienten fehlt die genaue Angabe, sodass sich aus diesen Angaben nur für einen kleinen Teil der Patienten eine adäquate Applikationshäufigkeit</i></p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>ableiten lässt.</i>“ (IQWiG 2018)</p> <p>Hierzu muss erwähnt werden, dass ein Fehlen der „Applikationshäufigkeit“ in den vorgegebenen Abständen nicht zwangsläufig einem Fehlen der Dokumentation gleichzusetzen ist. Unter der Kategorie „Other“ befinden sich auch all diejenigen Patienten, bei denen im Dokumentationszeitraum eine Änderung des Prophylaxeschemas stattgefunden hat und daher die Angabe einer einzigen der vorgegebenen Applikationshäufigkeiten unzutreffend war. Daher kann nicht pauschal davon ausgegangen werden, dass diese Patienten vor Studienbeginn nicht ausreichend therapiert waren.</p> <p><u>Berücksichtigung der patientenindividuellen Therapie der Hämophilie B</u></p> <p>Die prophylaktische Behandlung der Hämophilie wird bestimmt durch die individuellen Halbwertszeiten, den klinischen Blutungsphänotyp sowie die Blutungsauslöser (Physische Aktivität, Arthropathie, Chronische Synovitis) (Oldenburg 2015). Konsequenz dessen ist eine Vielfalt von Behandlungsstrategien. Jede dieser Strategien und auch notwendige Änderungen (Behandlungsmodus, Dosis, Frequenz, Präparat) sind das Ergebnis einer regelmäßigen Abstimmung des Patienten mit seinem Behandler. Zwangsläufig erfolgt die Überwachung des Therapieergebnisses aufgrund der Schwere der Erkrankung s engmaschig. Es kann daher nicht grundsätzlich davon</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ausgegangen werden, dass die Behandlungssituation vor der Studie nicht mit der Studiensituation vergleichbar ist, noch ist die beobachtete Unterschiedlichkeit (IQWiG 2018, Anhang A, Tabelle 9) ein Zeichen für eine nicht adäquate Behandlung.</p> <p>In die multinationalen Studien Paradigm 2 und Paradigm 4 wurden sowohl jugendliche als auch erwachsene Patienten jeweils mit unterschiedlichen Schweregraden der Hämophilie B eingeschlossen (moderate und schwere Ausprägung). Genau diese Heterogenität, die sich aus Individualität der eingeschlossenen Patienten und ihrer auf ihre Bedürfnisse abgestellte Behandlung ableitet, wird in Tabelle 9 reflektiert.</p> <p>Das IQWiG liefert seinerseits für die zugrundeliegende Behauptung, dass die Patienten außerhalb der Studiensituation durch die jeweiligen Spezialisten, welche die Patienten zum Teil seit der ersten Diagnose im Kindesalter behandeln, nicht adäquat prophylaktisch behandelt werden, keinen stichhaltigen Nachweis.</p> <p><u>Auswertung der Patienten mit einer dokumentierten Applikationsfrequenz von 3 bis 4 Tage und der Patienten aus der EU</u></p> <p>Ohne der grundlegenden Aussage des IQWiG, dass sich eine adäquate Behandlung über die Applikationsfrequenz eindeutig erfassen lässt, zuzustimmen, hat Novo Nordisk für die Stellungnahme die Daten für die Patienten ausgewertet, für die eine Applikationsfrequenz von 3 bis 4 Tagen dokumentiert wurde</p>	<p>Im Rahmen einer zulassungskonformen Langzeitprophylaxe hätte</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(siehe Tabelle 1).</p> <p>Auch hier konnte bei den Patienten eine deutliche Reduktion der ABR festgestellt werden.</p> <p>Dieses Ergebnis deckt sich mit den im Dossier vorgelegten Analysen zu Patienten aus den Ländern der EU, bei denen von einem hohen Behandlungsstandard im internationalen Vergleich ausgegangen werden kann. Bei diesen Patienten reduzierte sich die mediane ABR vor Studienbeginn von 5,00 Blutungsereignissen auf 1,96 Blutungsereignisse in der Studie Paradigm 4.</p> <p><u>Konsequenz für die Nutzenbewertung</u></p> <p>Der präsentierte Vorher-Nachher-Ansatz ist in diesem Fall als adäquat anzusehen. Die zur Darstellung der bisher durch andere Faktor IX-Präparate nicht erreichten Verbesserungen im Versorgungsalltag präsentierten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten sind als relevant anzusehen.</p> <p>4) Relevanz des Endpunkts Auflösung der Zielgelenke</p> <p>Das IQWiG schreibt Folgendes in seiner Bewertung:</p> <p><i>„Auch in Studien mit anderen rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten mit verlängerter Halbwertszeit</i></p>	<p>die Applikation der Faktorpräparate in Abständen von jeweils 3 bis 4 Tagen erfolgen müssen. Im Zuge der schriftlichen Stellungnahme wird deutlich, dass eine entsprechende Applikationsfrequenz vor Studienbeginn nur für 7 Patienten dokumentiert wurde. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass für die Mehrzahl der Patienten erst durch den Einschluss in die Studie eine adäquate Prophylaxe von Blutungsereignissen erfolgte.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>wie beispielsweise der Studie 2004 [12] zu Albutrepenonacog alfa wurden unter Studienbedingungen ähnliche jährliche Blutungsraten berichtet (siehe Abbildung 1 in Anhang B).“ (IQWiG 2018)</i></p> <p><u>Anmerkung von Novo Nordisk:</u></p> <p>In seiner Argumentation erwähnt das IQWiG die allein jährliche Blutungsraten als den zu betrachtenden patientenrelevanten Endpunkt, während die im vorliegenden Dossier beschriebene Auflösung von Zielgelenken als ebenso wichtiger Endpunkt in Hinblick auf die Erfüllung patientenindividueller Bedürfnisse nicht berücksichtigt wurde.</p> <p>Dies ist nicht nachvollziehbar, da das IQWiG in seinem Rapid Report zur Therapie von Hämophiliepatienten [A13-07] die Gelenkfunktion als einen patientenrelevanten Endpunkt untersucht hat und das Fehlen diesbezüglicher Informationen in den betrachteten Studien bemängelt.</p> <p>Die Reduktion des Risikos der Entwicklung und Progression von Zielgelenken bis hin zu Auflösung von Zielgelenken steht im Fokus moderner prophylaktischer Therapien (Oldenburg 2015). Die Betrachtung der individuellen Blutungsneigung und der Blutungsorte, die zumeist Blutungen in Gelenke sind, ist dabei ausschlaggebend bei der individuellen Ausgestaltung der Therapie. Bei nicht ausreichender Abdeckung der Patienten mit Faktor IX kommt es infolge wiederholter Blutungen in ein Gelenk zur Manifestation von Zielgelenken und schließlich zur Zerstörung der Gelenke. Die hämophile Arthropathie ist die häufigste</p>	<p>Da die beiden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargestellten Ansätze nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens berücksichtigt werden können, wird auf eine eingehendere Bewertung der Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte verzichtet.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Manifestation der Erkrankung bei Patienten mit Hämophilie. Sie ist mit Schmerzen und Immobilität verbunden und hat deshalb eine große Relevanz für die Lebensqualität der Patienten (Fischer 2005; Roosendaal 1999).</p> <p>Nach ISTH werden Zielgelenke als Gelenke mit drei oder mehr spontanen Blutungen innerhalb von 6 Monaten bezeichnet (Blanchette 2014). Geht die Anzahl der Blutungen in das Gelenk auf 2 oder weniger Blutungen pro Jahr zurück, gilt ein Gelenk nicht mehr als Zielgelenk.</p> <p>Entsprechend dieser Definition wurden 90% der Zielgelenke zu Baseline der pivotalen Studie Paradigm 2 klassifiziert (Baseline: 13 Patienten mit 20 Zielgelenke), zum Ende der Verlängerungsstudie Paradigm 4 waren es 100% (Negrier 2016). Ein derartiger Effekt wurde zum Zeitpunkt der Dossiererstellung für kein anderes Faktor IX-Präparat beschrieben und ist einzigartig, wie eine systematische Literaturrecherche ergeben hat. Bezogen auf die mit Zielgelenken verbundene enorme Krankheitslast ist dieser Effekt als eine dramatische Verbesserung für den Patienten zu werten und spiegelt sich konsistent in den Ergebnissen der Patientenbefragung zur Lebensqualität wider:</p> <p>Das Ergebnis zum allgemein die Lebensqualität von Patienten beurteilenden EQ-5D VAS Fragebogen reflektiert eine durchschnittliche, klinisch signifikante Verbesserung (P=0.030) von Baseline zum Ende der Studie Paradigm 2 von 8.2 für die 40 I.E./kg Körpergewicht, einmal wöchentlich, Prophylaxegruppe</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(Chowdary 2016).</p> <p>Der krankheitsspezifische Fragebogen Haem-A-QoL (für Erwachsene mit Hämophilie) zeigte in der Studie Paradigm 2 Verbesserungen in den für Erwachsene spezifischen Domänen, einschließlich Sport, Partnerschaft, physische Gesundheit und Gefühle, die bis zum Ende der Studie Paradigm 4 anhielten (Chowdary 2016).</p> <p><u>Konsequenz für die Nutzenbewertung</u></p> <p>Die Auflösung und Reduktion von Zielgelenken ist als ein patientenrelevanter Endpunkt anzusehen und die im Dossier dargestellten Ergebnisse sollten betrachtet und bewertet werden.</p> <p>V) Fazit der Stellungnahme von Novo Nordisk</p> <p>Aus Sicht von Novo Nordisk sind die im Dossier zu Nonacog beta pegol vorgelegten Nachweise für einen Zusatznutzen von Nonacog beta pegol bei der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B, methodisch und inhaltlich geeignet, um einen Zusatznutzen für Nonacog beta pegol darzustellen. Insbesondere die Verbesserung der ABR bei Patienten, die vor Studienbeginn im Rahmen eine Prophylaxe behandelt wurden, der Anstieg der Lebensqualität bei den Patienten und die Auflösung von vor der Behandlung bereits existierenden Zielgelenken, eine Verbesserung die unter Standardregimen bisher nicht beschrieben werden konnte, sollten dabei entsprechend</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol vor. Der G-BA betrachtet die dargelegten Ergebnisse insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Zusatznutzen von Nonacog beta pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten zu können. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>berücksichtigt werden. Der Ansatz des Vorher-Nachher Vergleichs, der in diesem spezifischen Fall zur Dokumentation von Behandlungseffekten gewählt wurde, unterliegt Einschränkungen, gewährleistet aber eine maximale Vergleichbarkeit hinsichtlich der Patientencharakteristika zwischen den Patienten der ZVT und der Intervention, was insbesondere bei Studien mit wenigen Teilnehmern und unterschiedlichen Vorbehandlungen von großem Vorteil ist. Diese Vorteile wurden vom IQWiG in seiner Dossierbewertung nicht anerkannt. Die dabei verwendeten Argumente können jedoch nicht als geeignet angesehen werden, um die Position von Novo Nordisk zu entkräften, da diese die patientenindividuelle Situation in der Behandlung der Hämophilie B nicht berücksichtigt und zum anderen auf einem nicht adjustierten Vergleich beruht, der angesichts der unterschiedlichen Patientenkollektive nicht zielführend sein kann. Folglich sollte auf Basis der präsentierten Nachweise ein Zusatznutzen, über dessen Ausmaß der G-BA entscheidet, anerkannt werden.</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 20 Zeile 6-14	<p>Anmerkung: Das IQWiG kommentiert die Angaben von Novo Nordisk wie folgt:</p> <p><i>„Grundsätzlich ist es nachvollziehbar, dass der pU zur Ermittlung der Untergrenze der Zielpopulation den Datenstand des Jahres 2014 des DHR zugrunde legt, da in diesem Jahr eine im Vergleich zu den Vor- und nachfolgenden Jahren hohe Zahl der gemeldeten Patienten mit Hämophilie B vorliegt. Insgesamt spricht der verhältnismäßig hohe Datenstand des DHR im Jahr 2014 damit für einen relativ hohen Füllstand des Registers in dem betreffenden Jahr. Der vom pU angesetzte durchschnittliche Anteil der gemeldeten Patienten über die Jahre 2008 bis 2011 (89 %) spiegelt diesen vergleichsweise hohen Füllstand des Registers aus dem Jahr 2014 nicht wider. Hieraus ergibt sich auch, dass das Vorgehen des pU bei der Ermittlung der Obergrenze eine Überschätzung der Größe der Zielpopulation nach sich zieht.“(IQWiG 2018)</i></p> <p>Stellungnahme:</p>	<p>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 Obergrenze tendenziell eine Überschätzung dar.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Aussage des IQWiG, „Der vom pU angesetzte durchschnittliche Anteil der gemeldeten Patienten über die Jahre 2008 bis 2011 (89 %) spiegelt diesen vergleichsweise hohen Füllstand des Registers aus dem Jahr 2014 nicht wider.“(IQWiG 2018), ist durch keine Quelle belegt und somit nur eine alternative Sichtweise.</p> <p>Novo Nordisk hält die Herangehensweise im Dossier weiterhin für geeignet. Die untere Grenze der Spanne ergibt sich aus den veröffentlichten Daten des DHR. Bei den Daten des DHR handelt es sich jedoch nur um Patienten, die eine Substitutionstherapie erhalten haben. Patienten mit Hämophilie B, die keine Prophylaxe erhalten haben und keiner Bedarfsbehandlung bedürfen, wurden nicht erfasst. Des Weiteren ist bekannt, dass nicht alle der registrierten Einrichtungen an das DHR gemeldet haben. Im Jahr 2010 wurde von 92 % und im Jahr 2011 von 82 % der Einrichtungen berichtet (DHR 2012).</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
<table border="1" data-bbox="273 644 1131 1050"> <tr> <td data-bbox="273 644 488 884">Meldung nach §21 TFG (Okt 2012; Zeitraum 2008-2011)</td> <td data-bbox="497 644 618 884">2008</td> <td data-bbox="627 644 748 884">2009</td> <td data-bbox="757 644 878 884">2010</td> <td data-bbox="887 644 1008 884">2011</td> <td data-bbox="1016 644 1131 884">Durchschnitt</td> </tr> <tr> <td data-bbox="273 890 488 1050">Einrichtungen mit Meldung (in %)</td> <td data-bbox="497 890 618 1050">89%</td> <td data-bbox="627 890 748 1050">91%</td> <td data-bbox="757 890 878 1050">92%</td> <td data-bbox="887 890 1008 1050">82%</td> <td data-bbox="1016 890 1131 1050">89%</td> </tr> </table> <p data-bbox="273 1072 1167 1241">Die Obergrenze wurde kalkulatorisch abgeleitet. Die im Dossier genannten 89%, wurden aus den durchschnittlichen Meldungen der Jahre 2008 bis 2011 nach §21 TFG berechnet, sozusagen die Einrichtungen die an das DHR gemeldet haben.</p>		Meldung nach §21 TFG (Okt 2012; Zeitraum 2008-2011)	2008	2009	2010	2011	Durchschnitt	Einrichtungen mit Meldung (in %)	89%	91%	92%	82%	89%	
Meldung nach §21 TFG (Okt 2012; Zeitraum 2008-2011)	2008	2009	2010	2011	Durchschnitt									
Einrichtungen mit Meldung (in %)	89%	91%	92%	82%	89%									

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 20 Zeile 15-19	<p>Anmerkung: Das IQWiG kommentiert die Angaben von Novo Nordisk wie folgt:</p> <p><i>„Weiterhin ist es nachvollziehbar, bei der Ermittlung des Anteils der Kinder und Jugendlichen an allen Patienten mit Hämophilie B die morbiditätsbezogene Altersverteilung auf Basis des DHR zu berücksichtigen. Allerdings wird das konkrete rechnerische Vorgehen zur Ermittlung des Anteils der Kinder und Jugendlichen über 12 Jahren vom pU nicht beschrieben und ist dadurch nicht nachvollziehbar.“(IQWiG 2018)</i></p> <p>Stellungnahme: Die Ermittlung des Anteils der Kinder und Jugendlichen erfolgte aus der prävalenzgebundenen Altersstruktur gemäß DHR und unter Berücksichtigung der Altersverteilung gemäß Destatis. Dabei wurde im ersten Schritt der Bevölkerungsanteil (%) anhand der Bevölkerungsdaten 2014 für die einzelnen Altersgruppen berechnet. Anschließend konnte anhand der gemeldeten Daten des DHR (Gesamtzahl), ebenfalls für das Jahr 2014, anteilig für</p>	<p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Nonacog beta pegol nach §35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kinder/Jugendliche (27,9%) und Erwachsene (72,1%) die Verteilung ermittelt werden. Dies ist möglich da Daten aus dem DHR für Erwachsene und Kindern/Jugendlichen untereinzeln aufgeführt werden. Da jedoch bei Kindern und Jugendlichen nicht in weitere Altersgruppen unterteilt wird, wurden im letzten Schritt die ermittelten 27,9% der Kinder/Jugendlichen mit den im ersten Schritt ermittelten Bevölkerungsanteilen für die Altersgruppen 0 - <6 Jahre, 6 - < 12 Jahre und 12 - <18 Jahre verrechnet.</p> <p>Beispielrechnung für 12 - <18 Jahre: $(27,9^a * 16,11^b) / 5,80^c = 10\%$</p> <p>^a Prävalenzbereinigter Altersanteil Kinder/Jugendliche ^b Bevölkerungsanteil in Prozent Kinder/Jugendliche ^c Bevölkerungsanteil in Prozent Kinder 12-<18 Jahre</p>	
Seite 24	<p>Anmerkung: Das IQWiG kommentiert die Angaben von Novo Nordisk wie folgt:</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zeile 4-7	<p>„Die Angaben des pU zu Albutrepenonacog alfa in der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren stellen hinsichtlich der Obergrenze der Jahrestherapiekosten eine Überschätzung dar, da sich das vom pU angesetzte maximale Dosierungsschema nicht aus der Fachinformation [21] ergibt.“ (IQWiG 2018)</p> <p>Stellungnahme: Novo Nordisk hat die Berechnung überprüft und folgt der Anmerkung des IQWiG, dass die Obergrenze der Jahrestherapiekosten bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren von Albutrepenonacog alfa eine Überschätzung darstellen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Gemäß Fachinformation liegt zur Routineprophylaxe die empfohlene Dosierung für Kindern und Jugendliche bei 35 bis 50 I.E./kg einmal wöchentlich (siehe Abschnitt 5.1 und 5.2) (CSL Behring 2016).</p> <p>Die Angaben zu einem wöchentlichen Behandlungsmodus und einer Gabe von 35 bis 50 I.E./kg wurden richtig dargestellt. Daraus ergibt sich ein</p>	Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Nonacog beta pegol nach §35a SGB V.

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 117.000-169.000 I.E. Die daraus ermittelten Jahrestherapiekosten pro Patient betragen 278.460 - 402.220 €.</p> <p>Das IQWiG liegt jedoch richtig, das die ermittelte Obergrenze eine Überschätzung der Kosten darstellt.</p> <p>Im Dossier wurde neben der oben beschriebenen Berechnung mit einer Gabe von 35 bis 75 I.E./kg gerechnet. Die 75 I.E./kg sind demnach bei Kindern zu hoch und finden nur bei Erwachsenen Anwendung. Außerdem wurde in diesem Szenario auch von einem Behandlungsmodus von 10 bis 14 Tagen ausgegangen. Die sich damit ermittelte Obergrenze von 418.285 € stellte eine Überschätzung dar.</p> <p>Nach Bereinigung der beschriebenen Überschätzungen betragen die Jahrestherapiekosten bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren pro Patient 278.460 - 402.220 €.</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 24 Zeile 8-11	<p>Anmerkung: Das IQWiG kommentiert die Angaben von Novo Nordisk wie folgt: <i>„Die Angaben des pU zu Nonacog alfa in der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren stellen hinsichtlich der Obergrenze der Jahrestherapiekosten eine Unterschätzung dar, da die vom pU der Kostenberechnung zugrunde gelegte Packungskombination nicht den maximalen Verbrauch abdeckt.“ (IQWiG 2018)</i></p> <p>Stellungnahme: Novo Nordisk hat die Berechnung überprüft und folgt der Anmerkung des IQWiG, dass die Obergrenze der Jahrestherapiekosten bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren von Nonacog alfa eine Unterschätzung darstellen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Das IQWiG liegt richtig, das die ermittelte Obergrenze eine Unterschätzung der Kosten darstellt. Grund dafür ist, dass der maximale Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient nicht 610.000 I.E sind sondern 640.500 I.E.</p>	<p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Nonacog beta pegol nach §35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	<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>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																
<p>Wie in Tabelle 3-25 (Modul 3) richtig dargestellt, beträgt der Verbrauch pro Gabe bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren 3.000 - 5.250 I.E. Bei im Schnitt von 91-121 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 156.000 – 640.500 I.E (Pfizer 2017).</p> <p>Tabelle 3-25: Verbrauchsberechnung pro Patient pro Gabe nach Altersgruppen für Benefix[®]</p> <table border="1" data-bbox="293 850 1137 1193"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Altersgruppe (durchschnittliches Gewicht eines männlichen Hämophilie B Patienten)</th> <th rowspan="2">Dosierung/ Verbrauch laut Fachinfor- mationen (I.E./kg)</th> <th rowspan="2">Exakter Verbrauch pro Gabe (I.E.)</th> <th colspan="5">Verfügbare Packungsgrößen (I.E.)</th> <th rowspan="2">Verbrauch pro Gabe (I.E.)</th> </tr> <tr> <th>250</th> <th>500</th> <th>1.000</th> <th>2.000</th> <th>3.000</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Patienten ≥ 18 Jahre (Ø Gewicht: 84,3 kg)</td> <td>13</td> <td>1.095,50 I.E.</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1.250 I.E.</td> </tr> <tr> <td>40</td> <td>3.372,00 I.E.</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>3.500 I.E.</td> </tr> <tr> <td>78</td> <td>6.575,40 I.E.</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>6.750 I.E.</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Patienten 12 – < 18 Jahre (Ø Gewicht: 61,7 kg)</td> <td>44,6</td> <td>2.751,82 I.E.</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>3.000 I.E.</td> </tr> <tr> <td>63,7</td> <td>3.930,29 I.E.</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>4.000 I.E.</td> </tr> <tr> <td>82,8</td> <td>5.108,76 I.E.</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>5.250 I.E.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: (Pfizer 2017) I.E.: Internationale Einheit</p> <p>Gemäß der oben beschriebenen Anpassungen betragen die Jahrestherapiekosten bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren 186.939 – 767.530 € (pro Patient).</p>		Altersgruppe (durchschnittliches Gewicht eines männlichen Hämophilie B Patienten)	Dosierung/ Verbrauch laut Fachinfor- mationen (I.E./kg)	Exakter Verbrauch pro Gabe (I.E.)	Verfügbare Packungsgrößen (I.E.)					Verbrauch pro Gabe (I.E.)	250	500	1.000	2.000	3.000	Patienten ≥ 18 Jahre (Ø Gewicht: 84,3 kg)	13	1.095,50 I.E.	1	0	1	0	0	1.250 I.E.	40	3.372,00 I.E.	0	1	0	0	1	3.500 I.E.	78	6.575,40 I.E.	1	1	0	0	2	6.750 I.E.	Patienten 12 – < 18 Jahre (Ø Gewicht: 61,7 kg)	44,6	2.751,82 I.E.	0	0	0	0	1	3.000 I.E.	63,7	3.930,29 I.E.	0	0	1	0	1	4.000 I.E.	82,8	5.108,76 I.E.	1	0	0	1	1	5.250 I.E.	
Altersgruppe (durchschnittliches Gewicht eines männlichen Hämophilie B Patienten)	Dosierung/ Verbrauch laut Fachinfor- mationen (I.E./kg)				Exakter Verbrauch pro Gabe (I.E.)	Verfügbare Packungsgrößen (I.E.)					Verbrauch pro Gabe (I.E.)																																																							
		250	500	1.000		2.000	3.000																																																											
Patienten ≥ 18 Jahre (Ø Gewicht: 84,3 kg)	13	1.095,50 I.E.	1	0	1	0	0	1.250 I.E.																																																										
	40	3.372,00 I.E.	0	1	0	0	1	3.500 I.E.																																																										
	78	6.575,40 I.E.	1	1	0	0	2	6.750 I.E.																																																										
Patienten 12 – < 18 Jahre (Ø Gewicht: 61,7 kg)	44,6	2.751,82 I.E.	0	0	0	0	1	3.000 I.E.																																																										
	63,7	3.930,29 I.E.	0	0	1	0	1	4.000 I.E.																																																										
	82,8	5.108,76 I.E.	1	0	0	1	1	5.250 I.E.																																																										

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

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

Table 1: Auswertung der Patienten mit einer dokumentierten Applikationsfrequenz von 3 bis 4 Tage

Studie NN7999-3775 - Arm 40 I.E./kg - Prophylaxe vor Studienbeginn							
Patienten-ID	402002	501002	502001	504001	703001	703004	703005
Land	Deutschland	Großbritannien	Großbritannien	Großbritannien	Russland	Russland	Russland
Expositionstage vor Studienbeginn	2.036	3.340	1.000	150	900	900	1.500
Präparat	Octanine	Benefix	Benefix	Benefix	Plasmaderivat *	Plasmaderivat *	Plasmaderivat *
Injektion alle 3 Tage	ja	ja	ja		ja	ja	ja
Injektion alle 4 Tage				ja			
behandlungsbedürftige Blutungen 12 Monate vor Studienbeginn	5	k.A.	3	6	20	30	20
Dosis in Studie NN7999-3747 (Paradigm 2)	40 I.E./kg	neuer Pat. aus Studie NN7999-3773 (Paradigm 3)	40 I.E./kg	10 I.E./kg	10 I.E./kg	40 I.E./kg	10 I.E./kg
behandlungsbedürftige Blutungen während der Studie NN7999-3747 (Paradigm 2)	1 (traumatisch)	nicht in der Studie	0	- (nicht unter 40 IU)	- (nicht unter 40 IU)	0	- (nicht unter 40 IU)
behandlungsbedürftige Blutungen während der Studie NN7999-3775 (Paradigm 4)	0	1 spontan in rechten Ellenbogen (kein ZG)	3 spontan (1x Muskel, 2x k.A.), 1 traumatisch (aL)	1 spontan in linken Knöchel (kein ZG)	1 spontan in rechtes Knie (kein ZG)	1 spontan in rechten Finger (kein ZG)	0
* ohne nähere Angabe							

Literaturverzeichnis

1. Baxalta - Shire 2016. *Fachinformation RIXUBIS: Stand März 2016*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014881>, abgerufen am: 21.02.2017.
2. Berntorp E., Fischer K. und Miners A. 2012. *Models of prophylaxis*. Haemophilia 18 (4), S. 136–140.
3. Blanchette V. S., Key N. S., Ljung L. R. et al. 2014. *Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH*. Journal of thrombosis and haemostasis 12 (11), S. 1935–1939.
4. Bundesärztekammer (BÄK) 2014. *Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten - 4. aktualisierte und überarbeitete Auflage, 2014: Herausgegeben vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats*. Verfügbar unter: http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf, abgerufen am: 10.08.2017.
5. Carcao M. 2014. *Changing paradigm of prophylaxis with longer acting factor concentrates*. Haemophilia 20 (Suppl 4), S. 99–105.
6. Chowdary P., Kearney S., Regnault A. et al. 2016. *Improvement in health-related quality of life in patients with haemophilia B treated with nonacog beta pegol, a new extended half-life recombinant FIX product*. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 22 (4), S. e267-74.
7. CSL Behring 2016. *Fachinformation IDELVION 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Stand März 2016*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/021086>, abgerufen am: 23.08.2017.
8. Deutsches Hämophileregister (DHR) 2012. *Protokoll der 11. Sitzung des DHR-Ausschusses vom 31.10.2012*. Verfügbar unter: http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/dhr-deutsches-haemophileregister/deutsches-haemophileregister-dhr-protokoll-ausschusssitzung-121031.pdf?__blob=publicationFile&v=2, abgerufen am: 19.01.2017.
9. Escobar M. A., Tehranchi R., Abdul Karim F. et al. 2017. *Low-factor consumption for major surgery in haemophilia B with long-acting recombinant glycoPEGylated factor IX*. Haemophilia 23 (1), S. 67–76.
10. European Medicines Agency (EMA) 2016a. *Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation: Alprolix (eftrenonacog alfa) for the treatment of haemophilia B*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2016/05/WC500207472.pdf, abgerufen am: 21.02.2018.
11. European Medicines Agency (EMA) 2016b. *Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation: Idelvion (albutreponacog alfa) for the treatment of haemophilia B*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2016/05/WC500207473.pdf, abgerufen am: 21.02.2018.
12. Fischer K., van der Bom J. G., Mauser-Bunschoten E. P. et al. 2005. *Effects of haemophilic arthropathy on health-related quality of life and socio-economic parameters*. Haemophilia 11 (1), S. 43–48.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Modul 4*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3528/2013-04-18_AnI2_6_Modul4.pdf, abgerufen am: 21.02.2018.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016a. *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 - Eftrenonacog alfa*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4108/2016-12-15_AM-RL-XII_Eftrenonacog-alfa_D-233_TrG.pdf, abgerufen am: 21.01.2017.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016b. *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 - Albutrepenonacog alfa*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4075/2016-12-01_AM-RL-XII_Albutrepenonacog_D-227_TrG.pdf, abgerufen am: 21.03.2017.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017a. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008: zuletzt geändert am 17. November 2017, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 27.11.2017 B2, in Kraft getreten am 28. November 2017*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1478/VerfO_2017-08-17_iK-2017-11-28.pdf, abgerufen am: 25.10.2017.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017b. *Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV*.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. *Allgemeine Methoden: Version 5.0 vom 10.07.2017*. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>, abgerufen am: 21.02.2018.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2018. *Nonacog beta pegol (Hämophilie B) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: IQWiG-Berichte - Nr. 590*. Dossierbewertung. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2169/2017-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nonacog-beta-pegol_D-322.pdf, abgerufen am: 21.02.2018.
20. Manco-Johnson M. J., Abshire T. C., Shapiro A. D. et al. 2007. *Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia*. The New England journal of medicine 357 (6), S. 535–544.
21. Negrier C., Young G., Abdul Karim F. et al. 2016. *Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX (nonacog beta pegol) in haemophilia B: assessment of target joints in multinational phase 3 clinical trials*. Haemophilia 22 (4), S. 507–513.
22. Novo Nordisk 2016. *Global Reimbursement Dossier Nonacog beta pegol in the treatment of haemophilia B*, Manchester, S. 116.
23. Novo Nordisk 2017. *Fachinformation Refixia® (Nonacog beta pegol): Stand 06.2017*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021778>, abgerufen am: 25.10.2017.
24. Novo Nordisk Pharma GmbH 2017. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Nonacog beta pegol (Refixia®)*. Modul 4A. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2168/2017-10-26_Modul%204_Nonacog%20beta%20pegol.pdf, abgerufen am: 21.02.2018.

25. O'Hara J., Walsh S., Camp C. et al. 2018. *The relationship between target joints and direct resource use in severe haemophilia*. Health economics review 8 (1), S. 1.
26. Oldenburg J. 2015. *Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens*. Blood 125 (13), S. 2038–2044.
27. Pfizer 2017. *Fachinformation BeneFIX® 250/500/1000/1500/2000/3000 I.E.: Stand Juni 2017*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/004652>, abgerufen am: 23.08.2017.
28. Roosendaal G., van den Berg M., Lafeber F. P. et al. 1999. *Pathologie der Synovitis und hämophilen Arthropathie*. Der Orthopäde 28 (4), S. 323–328.
29. 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 (1), S. e1-47.
30. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (SOBI) 2016. *Fachinformation ALPROLIX: Stand September 2016*. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160512134493/anx_134493_de.pdf, abgerufen am: 21.03.2017.
31. 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 (3), S. 398–406.
32. van Keep M. 2017. *A new modeling approach allowing prediction and comparison of the long-term outcomes of treatments for hemophilia B*. J. Comp. Eff. Res. 2017 (Epub ahead of print), S. 10.2217/ce-2017-0028.

5.2 Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Datum	30.08.2021
Stellungnahme zu	Nonacog beta pegol / Refixia®
Stellungnahme von	<i>Swedish Orphan Biovitrum GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einführung:</p> <p>Gegenstand der vorliegenden Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Nonacog beta pegol (Dossierbewertung A17-57) gemäß § 35a SGB V durch das IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen), die am 01.02.2018 veröffentlicht wurde.</p> <p>Die Verantwortung für diese Bewertung liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird durch den G-BA zur Anhörung gestellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.</p> <p>Nonacog beta pegol ist indiziert für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). Die zugrundeliegende Nutzenbewertung dient der Bewertung des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Gemäß der Vorgaben des G-BA sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet.</p> <p>Als Ergebnis der Nutzenbewertung beschreibt das IQWiG: „<i>Der pU legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</i>“ (vgl. S. 4 der Nutzenbewertung)</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Nonacog beta pegol nach §35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahme zur Gesamtheit der Bewertung:</p> <p>In den nachfolgenden Abschnitten nimmt die Swedish Orphan Biovitrum GmbH Stellung zu allgemeinen Aspekten der Nutzenbewertung von Nonacog beta pegol (Refixia®).</p> <p>Der Aussage, die das IQWiG zum Gesamtergebnis trifft, stimmt die Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi) zu: <i>„ein Zusatznutzen ist (...) nicht belegt.“</i> (vgl. Nutzenbewertung S. 6)</p> <p>Die durchgeführten Studien (NN7999-3747 und die zugehörige Extensionsstudie NN7999-3775), die im eingereichten Dossier von Novo Nordisk beschrieben sind, erfüllen zwar die Anforderungen der Zulassungsbehörde, jedoch keinesfalls die, für den Nachweis eines Zusatznutzen erforderlichen.</p> <p>Auch der Versuch von Novo Nordisk durch einen „Vorher-Nachher-Vergleich“ einen direkten Vergleich zwischen Nonacog beta pegol und der Medikation vor Studienbeginn herzustellen, ist keinesfalls im Rahmen der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p> <p>Hinzu kommt, dass Novo Nordisk keinerlei systematische Recherche zur Beschaffung von Informationen hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt hat. Dies wäre allerdings notwendig gewesen, sofern absolute Aussagen hinsichtlich der Versorgungsrealität getroffen werden.</p> <p>In diesem Zusammenhang kann der Aussage von Novo Nordisk, es</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol vor. Der G-BA betrachtet die dargelegten Ergebnisse insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Zusatznutzen von Nonacog beta pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten zu können. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>würde sich eine „In der Versorgungsrealität noch nicht erreichte Verbesserung“ abzeichnen, keinesfalls zugestimmt werden.</p> <p>Hingegen kann Sobi eindeutig den Ausführungen des IQWiG zustimmen: „Aus den vom pU vorgelegten Analysen lässt sich (jedoch) kein Zusatznutzen von Nonacog beta pegol ableiten, da diese inhaltlich inadäquat sind und zudem auf einem unvollständigen Studienpool basieren.“ (vgl. S. 5 der Nutzenbewertung)</p> <p>und</p> <p>„Der Verzicht auf eine Informationsbeschaffung für die zweckmäßige Vergleichstherapie ist jedoch inadäquat und führt zur inhaltlichen Unvollständigkeit der vom pU vorgelegten Daten.“ zu (vgl. S 16 der Nutzenbewertung).</p> <p>Stellungnahme zu weiteren methodischen Aspekten:</p> <p>1. <u>Intraindividueller Vergleich</u></p> <p>Aus Sicht von Sobi ist der dargestellte intraindividuelle Vergleich methodisch unzureichend, denn Novo Nordisk zieht Ergebnisse zu Patienten heran, welche den Studien NN7999-3747 und NN7999-3775 eine zulassungskonforme Langzeitprophylaxe erhalten haben und vor Studienbeginn prophylaktisch behandelt wurden. Ob die Studienteilnehmer aber vor Studienbeginn eine adäquate prophylaktische Behandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten erhalten</p>	<p>Da in beiden Studien alle Patienten mit Nonacog beta pegol behandelt wurden und ein Kontrollarm zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs fehlt, zieht der pharmazeutische Unternehmer einen Vorher-nachher-Vergleich zum Nachweis eines Zusatznutzens heran. Hierfür verwendet der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse zu Patienten, welche in seinen Studien NN7999-3747 und NN7999-3775 eine zulassungskonforme Langzeitprophylaxe erhalten</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>haben, ist nicht überprüfbar.</p> <p>Weiterhin entspricht ein intraindividueller Vergleich zwischen der Vortherapie und Nonacog beta pegol nicht dem Standard der evidenzbasierten Medizin und verursacht einen Bias hinsichtlich des Effektes der Studienmedikation auf Endpunkte der Nutzenbewertungskategorien.</p> <p>2. <u>Anforderungen an das Dossier</u></p> <p>Sobi möchte weiterhin anmerken, dass die Bedarfsbehandlung (auch anlassbezogene oder On-Demand Behandlung) gemäß der Fachinformation von Refixia® [1] Bestandteil der Zulassung und des Anwendungsgebietes ist. Dementsprechend muss das eingereichte Dossier als unvollständig bewertet werden, denn Novo Nordisk verzichtete auf die Darstellung des Studienarms mit Bedarfsbehandlung.</p> <p>Legt man §5 (3) Satz 1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA zugrunde: „Für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen (...) erfolgt der Nachweis eines Zusatznutzens indikationsspezifisch im Vergleich zu der nach §6 bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie auf der Grundlage von Unterlagen zum Nutzen des Arzneimittels in den zugelassenen Anwendungsgebieten.“, muss das Dossier als unvollständig eingestuft werden.</p> <p>Sobi folgt dementsprechend der Aussage des IQWiG: „Für die vorliegende Nutzenbewertung sind sowohl Daten zur Prophylaxe als</p>	<p>haben und außerdem bereits vor Studienbeginn im Rahmen ihrer individuellen Versorgung prophylaktisch behandelt wurden.</p> <p>Für die Mehrzahl der betrachteten Patienten ist jedoch unklar, inwieweit sie vor Studienbeginn eine adäquate prophylaktische Behandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten erhalten haben. Im Rahmen einer zulassungskonformen Langzeitprophylaxe hätte die Applikation der Faktorpräparate in Abständen von jeweils 3 bis 4 Tagen erfolgen müssen. Im Zuge der schriftlichen Stellungnahme wurde deutlich, dass eine entsprechende Applikationsfrequenz vor Studienbeginn nur für 7 Patienten dokumentiert wurde. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass für die Mehrzahl der Patienten erst durch den Einschluss in die Studie eine adäquate Prophylaxe von Blutungsereignissen erfolgte. Darüber hinaus wird bei dem vorgelegten Vergleich eine unter Studienbedingungen durchgeführte Therapie mit einer prophylaktischen Behandlung außerhalb einer Studiensituation verglichen. Der vorgeschlagene intraindividuelle Vergleich ist folglich mit sehr hohen Unsicherheiten behaftet.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>auch zur anlassbezogenen Behandlung mit Nonacog beta pegol relevant.</i>“ (vgl. S. 13 der Nutzenbewertung)</p> <p>3. <u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>In Modul 3 beschreibt Novo Nordisk die Vergleichbarkeit von Nonacog beta pegol mit rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten mit verlängerter Halbwertszeit und stuft diese als „<i>besonders geeignete Vergleichstherapie</i>“ für Nonacog beta pegol ein. Novo Nordisk benennt hierbei explizit Alprolix® mit dem Wirkstoff Eftrenonacog alfa (vgl. S. 12 der Nutzenbewertung). An dieser Stelle möchte Sobi nachdrücklich darauf hinweisen, dass Novo Nordisk keinerlei Unterlagen vorgelegt hat, die eine Vergleichbarkeit der beiden Produkte auch nur anzunehmen zulässig wäre. Dies wird insbesondere deutlich, wenn man bedenkt, dass für Alprolix® am 15. Dezember 2016 ein Zusatznutzen beschlossen wurde [2]. Für Nonacog beta pegol stuft das IQWiG den Zusatznutzen aber als „<i>nicht belegt</i>“ ein.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

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)
S. 26 Tabelle	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG beschreibt eine Kostenspanne je Patient und Jahr von Eftrenonacog alfa für Kinder (12-18 Jahre) von 294.626 - 403.150 € und Erwachsene von 385.280 - 548 284 € als plausibel.</p> <p>Dieser Darstellung kann Sobi nicht folgen.</p> <p>Zum Datum der Zulassung (12.05.2016) durch die EMA (European Medicines Agency) war mit Alprolix® eine Dosierung von 50 I.E./kg einmal wöchentlich, oder 100 I.E./kg einmal alle 10 Tage möglich.</p> <p>Im Juni 2017 kam es zu einer Erweiterung des Dosierungsintervalls und nun können „Einige Patienten, die mit einem Behandlungsregime mit 10-tägigem Intervall gut eingestellt sind (...) möglicherweise in einem Intervall von 14 oder mehr Tagen behandelt werden.“ [3]</p> <p>Auf diese Änderung hin, beschloss auch das DIMDI</p>	<p>Das Therapieschema gemäß Fachinformation ist für Eftrenonacog alfa 50 I.E. einmal wöchentlich oder 100 I.E. einmal alle 10 Tage pro kg Körpergewicht.</p> <p>Der Verbrauch wurde gemäß der jeweiligen Fachinformation pro Injektion für die relevanten Altersgruppen (Jugendliche ab 12 bis unter 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.</p> <p>Die so ermittelte Kostenspanne für Eftrenonacog alfa für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet beträgt 294.626,28 € - 548.283,76 €</p>

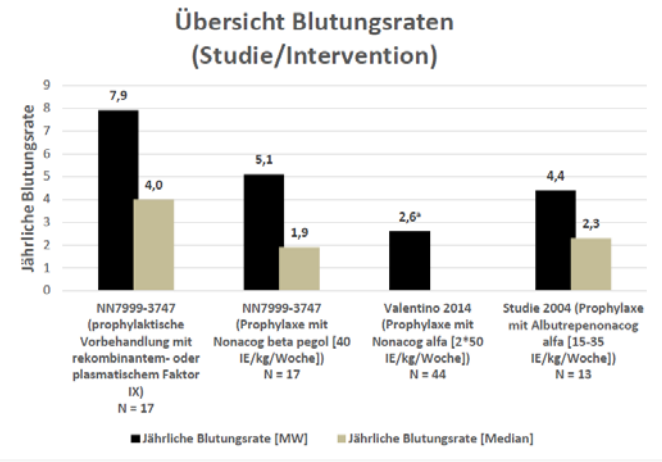
Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

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>(Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information) die DDD (Defined-Daily-Dose) von Alprolix® anzupassen.</p> <p>Heute haben allein Alprolix® und Idelvion® eine DDD, die mit 400 EP (Einheiten) bis zu 50 % unter der von anderen Blutgerinnungsfaktor IX-Präparaten liegt.</p> <p>Zum Vergleich haben die Wirkstoffe Nonacog gamma (Rixubis®) und Nonacog alfa (BeneFIX®) eine DDD von 800 EP. Die plasmatischen Präparate liegen bei einer DDD von 600 EP. [4]</p> <p>Unter der Berücksichtigung des 7-, 10- und 14-tägigen-Intervalls ergibt sich die Berechnung der Jahrestherapiekosten, wie in der folgenden Tabelle gezeigt.</p> <table border="1" data-bbox="277 1145 1111 1283"> <thead> <tr> <th colspan="3">Applikationen je Jahr</th> <th colspan="3">Verbrauch [I.E.]</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th></th> <th>Kinder (12-18 Jahre)</th> <th>Erwachsene</th> <th>Kin</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>untere Grenze</td> <td>alle 7 Tage 50 I.E. / alle 14 Tage 100 I.E.</td> <td>52</td> <td>160420</td> <td>219180</td> <td></td> </tr> <tr> <td>obere Grenze</td> <td>alle 10 Tage 100 I.E.</td> <td>36,5</td> <td>225205</td> <td>307695</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Sofern ein längeres Intervall als 14 Tage genutzt wird, ergeben</p>	Applikationen je Jahr			Verbrauch [I.E.]						Kinder (12-18 Jahre)	Erwachsene	Kin	untere Grenze	alle 7 Tage 50 I.E. / alle 14 Tage 100 I.E.	52	160420	219180		obere Grenze	alle 10 Tage 100 I.E.	36,5	225205	307695		
Applikationen je Jahr			Verbrauch [I.E.]																							
			Kinder (12-18 Jahre)	Erwachsene	Kin																					
untere Grenze	alle 7 Tage 50 I.E. / alle 14 Tage 100 I.E.	52	160420	219180																						
obere Grenze	alle 10 Tage 100 I.E.	36,5	225205	307695																						

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>sich Jahrestherapiekosten die sogar unter denen liegen, die in der Tabelle dargestellt sind.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p><i>„Die Kostenspanne je Patient und Jahr von Eftrenonacog alfa für Kinder (12-18 Jahre) von 235.015,30 - 329.925,33 € und Erwachsene von 321.098,70 - 450.773,18 € wird als plausibel eingestuft. Es sind sogar geringere Jahrestherapiekosten möglich.“</i></p>	
S. 6 Zeile 2-5 und Anh. B Abb. 1 S. 34	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG beschreibt, dass sich <i>„In exemplarisch ausgewählten Studien mit verschiedenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten (Nonacog alfa, Albutrepenonacog alfa und Nonacog beta pegol) (...) eine ähnliche Größenordnung der jährlichen Blutungsrate unter Studienbedingungen (.)“</i> zeigt.</p> <p>Zusätzlich wird in Anhang B Abbildung 1 die hier dargestellte Abbildung gezeigt:</p>	<p>Da die beiden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargestellten Ansätze nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens berücksichtigt werden können, wird auf eine eingehendere Bewertung der Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte verzichtet.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

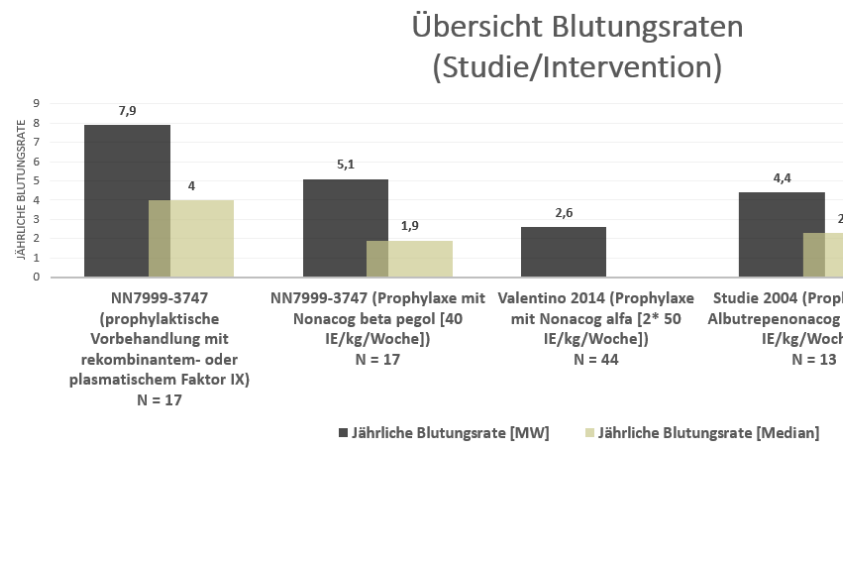
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<p style="text-align: center;">Übersicht Blutungsraten (Studie/Intervention)</p>  <table border="1"><thead><tr><th>Studie/Intervention</th><th>Jährliche Blutungsrate [MW]</th><th>Jährliche Blutungsrate [Median]</th></tr></thead><tbody><tr><td>NN7999-3747 (prophylaktische Vorbehandlung mit rekombinantem- oder plasmatischem Faktor IX) N = 17</td><td>7,9</td><td>4,0</td></tr><tr><td>NN7999-3747 (Prophylaxe mit Nonacog beta pegol [40 IE/kg/Woche]) N = 17</td><td>5,1</td><td>1,9</td></tr><tr><td>Valentino 2014 (Prophylaxe mit Nonacog alfa [2*50 IE/kg/Woche]) N = 44</td><td>2,6*</td><td>-</td></tr><tr><td>Studie 2004 (Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa [15-35 IE/kg/Woche]) N = 13</td><td>4,4</td><td>2,3</td></tr></tbody></table> <p>Dieser Aussage stimmt Sobi vollumfänglich zu und darüber hinaus möchte Sobi darauf hinweisen, dass Eftrenonacog alfa unter Studienbedingungen sogar eine noch niedrigere jährliche Blutungsrate zeigt. Diese lag im Median bei 1,4 und im Mittel bei 2,5 unter der individualisierten Prophylaxe. [5-7]</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Sobi schlägt vor den Absatz, wie folgt, zu ändern</p>	Studie/Intervention	Jährliche Blutungsrate [MW]	Jährliche Blutungsrate [Median]	NN7999-3747 (prophylaktische Vorbehandlung mit rekombinantem- oder plasmatischem Faktor IX) N = 17	7,9	4,0	NN7999-3747 (Prophylaxe mit Nonacog beta pegol [40 IE/kg/Woche]) N = 17	5,1	1,9	Valentino 2014 (Prophylaxe mit Nonacog alfa [2*50 IE/kg/Woche]) N = 44	2,6*	-	Studie 2004 (Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa [15-35 IE/kg/Woche]) N = 13	4,4	2,3	
Studie/Intervention	Jährliche Blutungsrate [MW]	Jährliche Blutungsrate [Median]															
NN7999-3747 (prophylaktische Vorbehandlung mit rekombinantem- oder plasmatischem Faktor IX) N = 17	7,9	4,0															
NN7999-3747 (Prophylaxe mit Nonacog beta pegol [40 IE/kg/Woche]) N = 17	5,1	1,9															
Valentino 2014 (Prophylaxe mit Nonacog alfa [2*50 IE/kg/Woche]) N = 44	2,6*	-															
Studie 2004 (Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa [15-35 IE/kg/Woche]) N = 13	4,4	2,3															

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>(Ergänzungen sind hervorgehoben):</p> <p><i>„In exemplarisch ausgewählten Studien mit verschiedenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten (Nonacog alfa, Albutrepenonacog alfa, Eftrenonacog alfa und Nonacog beta pegol) zeigt sich eine ähnliche Größenordnung der jährlichen Blutungsrate unter Studienbedingungen bzw. es zeigen sich sogar niedrigere jährliche Blutungsraten unter Eftrenonacog alfa und Albutrepenonacog alfa. Damit ist nicht nur der Vorher-nachher-Vergleich des pU nicht aussagekräftig, sondern auch der Ansatz des pU, dass sich für einzelne Endpunkte „in der Versorgungsrealität noch nicht erreichte Verbesserungen“ zeigen lassen, widerlegt.</i></p> <p>Weiterhin schlägt Sobi vor die Abbildung 1 zu ergänzen, um die Aussage zu unterstreichen. Eine beispielhafte Darstellung ist nachfolgend dargestellt.</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

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>	



Literaturverzeichnis

1. Novo Nordisk. Refixia®: Fachinformation [online]. 06.2017. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Eftrenonacog alfa [online]. 15.12.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2804/2016-12-15_AM-RL-XII_Eftrenonacog-alfa_D-233_BAnz.pdf.
3. Swedish Orphan Biovitrum AB. Alprolix: Fachinformation [online]. 06.2017. URL: <https://www.fachinfo.de>.
4. Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2018 [online]. 18.12.2017. URL: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2018/atc-ddd-amtlich-2018.pdf>.
5. Powell JS et al.. Phase 3 Study of Recombinant Factor IX Fc Fusion Protein in Hemophilia B. The New England Journal of Medicine 2013; 369:2313-23.
6. Powell JS et al.. Phase 3 Study of Recombinant Factor IX Fc Fusion Protein in Hemophilia B. Supplementary Appendix. The New England Journal of Medicine 2013; 369:2313-23.
7. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®) – Modul 4A [online]. 30.05.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1539/2016-05-30_Modul4A_Eftrenonacog-alfa.pdf.

5.3 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.02.2018
Stellungnahme zu	Nonacog beta pegol (Refixia®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.02.2018 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Nonacog beta pegol (Refixia®) der Novo Nordisk Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Nonacog beta pegol ist zugelassen zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von zwölf Jahren und älter mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). Es handelt es sich um eine Zulassung ohne Orphan Drug-Status, obwohl die Hämophilie B zu seltenen Erkrankungen gehört. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Nutzenbewertung den Zusatznutzen als nicht belegt an. Mangels direkt vergleichender Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie legte der Hersteller Analysen zum Vergleich einzelner Studienarme mit den aus der Literatur abgeleiteten Effekten in der Versorgungsrealität bzw. Analysen zum Vorher-nachher-Vergleich der prophylaktischen Behandlung zur prophylaktischen Behandlung vor Studienbeginn. Nach Auffassung des IQWiG waren diese Daten allerdings nicht geeignet. Laut IQWiG lasse sich eine unter Studienbedingungen durchgeführte Therapie nicht mit einer Therapie außerhalb der Studiensituation vergleichen. Zusätzlich bemängelt das IQWiG</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer zieht einen Vorher-nachher-Vergleich zum Nachweis eines Zusatznutzens heran. Hierfür verwendet der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse zu Patienten, welche in seinen Studien NN7999-3747 und NN7999-3775 eine zulassungskonforme Langzeitprophylaxe erhalten haben und außerdem bereits vor Studienbeginn im Rahmen ihrer individuellen Versorgung prophylaktisch behandelt wurden.</p> <p>Für die Mehrzahl der betrachteten Patienten ist jedoch unklar, inwieweit sie vor Studienbeginn eine adäquate prophylaktische Behandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten erhalten haben. Im Rahmen einer zulassungskonformen Langzeitprophylaxe hätte die Applikation der Faktorpräparate in Abständen von jeweils 3 bis 4 Tagen erfolgen müssen. Im Zuge der schriftlichen Stellungnahme wurde deutlich, dass eine entsprechende Applikationsfrequenz vor Studienbeginn nur für 7 Patienten dokumentiert wurde. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass für die Mehrzahl der Patienten erst durch den Einschluss in die Studie eine adäquate Prophylaxe von Blutungsereignissen erfolgte. Darüber hinaus wird bei dem vorgelegten Vergleich eine unter Studienbedingungen durchgeführte Therapie mit einer prophylaktischen Behandlung außerhalb einer Studiensituation verglichen. Der vorgeschlagene</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
eine Unvollständigkeit der Literaturrecherche.	<p>intraindividuelle Vergleich ist folglich mit sehr hohen Unsicherheiten behaftet.</p> <p>Der Ansatz kann zum Nachweis eines Zusatznutzens daher für die Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt werden.</p>
<p>Bestverfügbare Evidenz in besonderer Versorgungssituation ist heranzuziehen</p> <p>Mangels direkt vergleichender Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie legte der Hersteller Analysen zum Vergleich einzelner Studienarme mit den aus der Literatur abgeleiteten Effekten in der Versorgung bzw. Analysen zum Vorher-nachher-Vergleich der prophylaktischen Behandlung zur prophylaktischen Behandlung vor Studienbeginn. Diese Analysen wurden vom IQWiG aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen.</p> <p>Damit ist festzustellen, dass im Rahmen der IQWiG-Nutzenbewertung abermals die bestverfügbare Evidenz nicht berücksichtigt wurde. Dadurch wird die Gesamtheit der vorgelegten neuen Erkenntnisse (insb. zu Endpunkten „Auflösung von Zielgelenken“, „Faktor IX-Aktivität / Pharmakokinetik“ und Lebensqualität (Haemo-QoL, Haem-A-QoL)) gänzlich unberücksichtigt.</p> <p>Gemäß der Verfahrensordnung des G-BA und seiner Bewertungspraxis kann es jedoch in besonderen Versorgungssituationen gerechtfertigt sein, eine Bewertung des Zusatznutzens auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedriger Evidenzstufe vorzunehmen. Nach</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol vor. Der G-BA betrachtet die dargelegten Ergebnisse insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Zusatznutzen von Nonacog beta pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten zu können. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Auffassung des vfa ist im vorliegenden Fall einer solchen besonderen Versorgungssituationen aufgrund der Seltenheit der Erkrankung angemessen Rechnung zu tragen. Der G-BA sollte deshalb seine Bewertung auf der Grundlage der vorliegenden bestverfügbaren Evidenz, d.h. von Unterlagen niedriger Evidenzstufe vornehmen. Die hier vorgelegten Daten sollten berücksichtigt bzw. herangezogen werden.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literatur

5.4 Stellungnahme der CSL Behring GmbH

Datum	<< 14.02.2018 >>
Stellungnahme zu	<< Nonacog beta pegol/Refixia® >>
Stellungnahme von	<< <i>CSL Behring GmbH</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

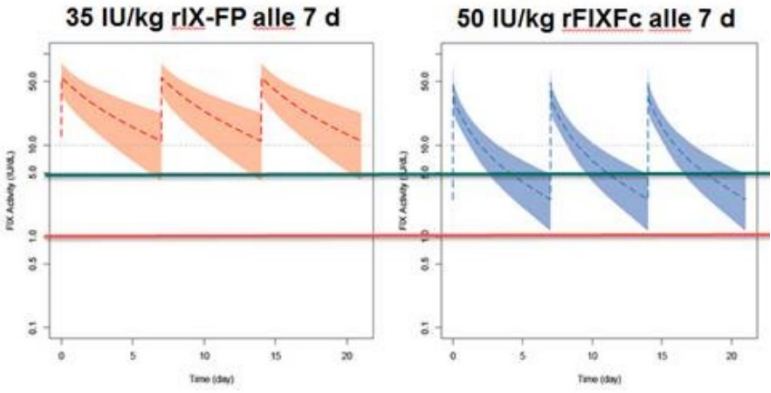
(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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)
Seite 36, Zeile 19ff, Modul 3	<p>Anmerkung: Das PK Profil von Halbwertszeit verlängernden Wirkstoffen ermöglicht bei zulassungskonformer Dosierung hohe durchschnittliche Aktivitäts- und Talspiegel. Jedes Halbwertszeit-verlängerte FIX-Produkt hat individuelle Charakteristika. In der Pharmakokinetik bestehen Unterschiede zwischen Alprolix® und Idelvion®.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Das PK Profil von Halbwertszeit verlängernden Wirkstoffen ermöglicht bei zulassungskonformer Dosierung hohe durchschnittliche Aktivitäts- und Talspiegel. Jedes Halbwertszeit-verlängerte FIX-Produkt hat individuelle Charakteristika. In der Pharmakokinetik bestehen Unterschiede zwischen Alprolix®, Idelvion® und Refixia®.</p> <p>Nach Gabe von jeweils 50 IE/kg ergab sich bei Erwachsenen folgende AUC (area under the curve, Maß für die Gesamt-Faktor-IX-Exposition):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alprolix: 31,58 IE* h/dl pro IE/kg entspricht 1.579 h*IE/dl (1) 	<p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Nonacog beta pegol nach §35a SGB V.</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)
	<ul style="list-style-type: none">▪ Idelvion: 6.638 h*IE/dl (2)▪ Refixia: 93 IE* h/ml entspricht 9.300 IE*h/dl (3) <p>Visualisierung der Faktor-IX-Spiegel-Verläufe bei prophylaktischer Behandlung mit rIX-FP (Idelvion) oder rFIXFc (Alprolix)</p>  <p>--- Median 5th and 95th percentile</p> <p>Pharmakokinetik-Simulations-Modelle nach:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ rIX-FP/Idelvion® (4)	

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)
	<ul style="list-style-type: none">▪ rFIXFc/Alprolix® (5)	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

- (1) Fachinformation Alprolix®
- (2) Fachinformation Idelvion®
- (3) Fachinformation Refixia®
- (4) Zhang Y et al., J Thromb Haemost. 2016 Nov;14(11):2132-2140. Population pharmacokinetics of a new long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein for patients with severe hemophilia B.
- (5) Diao et al, Clin Pharmacokinet. 2014 May;53(5):467-77. Population Pharmacokinetic Modelling of Recombinant Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc) in Patients with Ha

5.5 Stellungnahme der Shire Deutschland GmbH

Datum	<< 19. Februar 2018 >>
Stellungnahme zu	<< Nonacog beta pegol/Refixia >>
Stellungnahme von	<< <i>Shire Deutschland GmbH</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH, Friedrichstraße 149, 10117 Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Entfällt	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH, Friedrichstraße 149, 10117 Berlin

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 4, Tabelle 2	<p>Anmerkung: <i>„Zweckmäßige Vergleichstherapie: Rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie B sind rekombinante Blutgerinnungsfaktoren mit verlängerter Halbwertszeit.</p> <p>Die grundsätzliche Unterschiedlichkeit von plasmatischen und rekombinant hergestellten Blutgerinnungspräparaten ergibt sich bereits aus den gar nicht vergebenen (Blutprodukte) bzw. verschiedenen (rekombinante Präparate) „International Nonproprietary Names“ (INN). Diese Unterschiedlichkeit spiegelt sich auch in den für Blutgerinnungspräparate vergebenen ATC-Codes wieder (vgl. DIMDI). Darüber hinaus handelt es sich bei rekombinant hergestellten Faktor IX-Präparaten um Blutgerinnungsfaktoren ohne Verwendung von Albumin/Plasmaproteinen in Zellkultur und Endformulierung, womit das Risiko der Übertragung von hämatogen übertragbaren Pathogenen ausgeschlossen werden kann. Aus Sicht der Stellungnehmenden kann die Übertragung der genannten Pathogene für Präparate aus humanem Blutplasma nicht ausgeschlossen werden, so dass diese nicht als zweckmäßige</p>	<p>Zusammenfassend liegt wenig Evidenz für die Behandlung von Hämophilie B vor. Sowohl hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit als auch zur Frage des Nebenwirkungsprofils oder des Sicherheitsrisikos wurden keine evidenzgesicherten Angaben dazu gefunden, dass eine Therapie mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten regelhaft in der Prophylaxe von Blutungen oder Behandlung der Hämophilie B vorzuziehen ist. Direkt vergleichende Studien von plasmatischen und rekombinanten Faktor IX Präparaten liegen nicht vor.</p> <p>Aus den vorliegenden G-BA Beschlüssen zur Nutzenbewertung der beiden niedrigfrequenten rekombinanten Faktor-IX-Präparate (Wirkstoffe Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa) lassen sich ebenfalls keine Aussagen zur vergleichenden Wirksamkeit, Sicherheit und zum vergleichenden Nebenwirkungsprofil gegenüber anderen rekombinanten oder plasmatischen Faktor-IX-Präparaten ableiten, da keine vergleichenden Studien vorlagen.</p> <p>In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor IX-Präparate als gleichwertig anzusehen und kommen somit gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH, Friedrichstraße 149, 10117 Berlin

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>Vergleichstherapie für einen rekombinant hergestellten Blutgerinnungsfaktor IX heranzuziehen sind.</p> <p>Für die alleinige Heranziehung in der Halbwertszeit verlängerter Blutgerinnungsfaktor IX-Produkte sprechen eine Reihe von Argumenten. So wurde deren Nutzen bereits in vergangenen Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V bestätigt (so für <i>Eftrenonacog alfa</i> und <i>Albutrepenonacog alfa</i>). Sie erlauben eine Reduktion der Applikationsfrequenz und ggf. höhere Talspiegel, einhergehend mit einer möglicherweise gesteigerten Therapieadhärenz der Patienten. Zudem gibt es Hinweise auf eine bessere Verhütung von Blutungen gegenüber konventionellen rekombinanten FIX Präparaten. Nicht zuletzt sind auch angemessenere Vergleiche von Verbräuchen und damit Kosten innerhalb der Klasse der halbwertszeitverlängerten FIX-Präparate leichter möglich.</p>	
Seite 22, Absatz 2	<p>Anmerkung:</p> <p><i>„Der pU berechnet den Verbrauch pro Infusion und Patient bei prophylaktischer Therapie (angegeben als Internationale Einheit, IE) korrekt einschließlich Verwurf [...]“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Auch wenn die Berechnung des Verbrauchs der verschiedenen</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH, Friedrichstraße 149, 10117 Berlin

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>Präparate die formalen Anforderungen erfüllt, geben die daraus resultierenden Ergebnisse aus Sicht des Stellungnehmenden keineswegs die Versorgungsrealität in Deutschland, sondern lediglich eine Scheingenauigkeit wieder.</p> <p>Der einkalkulierte Verwurf findet sich in der dargestellten Form nicht in der praktischen Anwendung wieder. Im Regelfall wird die Dosierung an die individuellen Bedürfnisse des einzelnen Patienten angepasst und innerhalb der in den jeweiligen Fachinformationen angegebenen Spannen dosiert. Die behandelnden Ärzte passen dabei in Abstimmung mit den Patienten die Dosierungsschemata gewöhnlich so an, dass es nicht zu Verwurf kommt.</p>	<p>bestimmt werden.</p> <p>Es wird der theoretische Jahresverbrauch von Nonacog beta pegol sowie der Wirkstoffe (Faktor IX-Präparate) der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt, der zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B benötigt wird. Der Verbrauch wird gemäß der jeweiligen Fachinformation pro Injektion für die relevanten Altersgruppen (Jugendliche ab 12 bis unter 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 kg¹⁰, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“, angenommen. Für das zugrundeliegende Durchschnittsgewicht (kg) in der männlichen Altersgruppe 12 bis unter 18 Jahre wurde der Mittelwert der Altersgruppe verwendet: 61,7 kg.</p> <p>Für Nonacog beta pegol gilt gemäß Fachinformation für Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren ein Dosierungsschema von</p>

¹⁰ 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

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH, Friedrichstraße 149, 10117 Berlin

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>40 I. E. pro kg Körpergewicht (einmal wöchentlich). Das Therapieschema gemäß Fachinformation ist für Eftrenonacog alfa 50 I.E. einmal wöchentlich oder 100 I.E. einmal alle 10 Tage pro kg Körpergewicht. Albutrepenonacog alfa wird in Dosierungen von 35 bis 50 I.E. einmal wöchentlich verabreicht und kann, bei gut eingestellten Patienten, mit bis zu 75 I.E. pro kg Körpergewicht in einem Intervall von 10 oder 14 Tagen behandelt werden. Für die Kostendarstellung wurde für das zweite Dosierungsschema nur die Höchstdosis von 75 I.E. berücksichtigt.</p> <p>Da Faktor IX-Präparate nach Rekonstitution nur maximal 24 Stunden aufbewahrt werden können, muss Verwurf berücksichtigt werden; folglich wird der Verbrauch pro Injektion abgebildet.</p> <p>Der Verbrauch 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 3372 I.E./Injektion diese zusammengesetzt aus drei Durchstechflaschen mit jeweils 2 000 I. E.; 1000 I. E. und 500 I. E. Faktor- IX.</p>

Literaturverzeichnis

- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Eftrenonacog alfa: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/242/>
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Albutrepenonacog alfa: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/236/>
- ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen DDD http://www.wido.de/amtl_atc-code.html

5.6 Stellungnahme der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Datum	22. Februar 2018
Stellungnahme zu	Nonacog beta pegol
Stellungnahme von	<i>DGHO, GTH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

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

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die Frühe Nutzenbewertung von Nonacog beta pegol (Refixia®) ist das dritte Verfahren für ein neues Arzneimittel zu Therapie und Prophylaxe von Patienten mit Hämophilie B im Alter von 13 Jahren und älter. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate festgelegt. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subgruppen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>keine</td> <td>rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate</td> <td>nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p>				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subgruppen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	keine	rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate	nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																			
Subgruppen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																		
keine	rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate	nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																		

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Nonacog ist ein hoch wirksames rekombinantes Faktor-IX(FIX)-Präparat für Patienten mit substitutionspflichtiger Hämophilie B. Besonderheit ist die veränderte Pharmakokinetik, die längere Infusionsintervalle sowie eine geringe Dosierung in Einheiten pro Woche erlaubt. • Die Wahl von herkömmlichen plasmatischen oder rekombinanten FIX-Produkten als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) ist nicht mehr angemessen. Geeignet ist der Vergleich mit den halbwertzeitverlängerten FIX-Produkten, die kürzlich auch im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewertet wurden. • Bei Behandlungsintervallen von 7 Tagen liegen die annualisierten Blutungsraten in der Dosierung von 40 I.E./kg KG mindestens im Bereich anderer plasmatischer oder rekombinanter FIX-Präparate, möglicherweise niedriger. Ein direkter Vergleich mit anderen Produkten liegt nicht vor. • Die Auswertung des pharmazeutischen Unternehmers orientiert sich am Parameter „Auflösung von Zielgelenken“. Dieser Parameter ist patientenrelevant, erlaubt aber keinen Vergleich mit Studien bei anderen FIX-Präparaten. • Die Inzidenz von Hemmkörpern gegen Faktor IX war primärer Endpunkt der Zulassungsstudien. Unter Nonacog beta pegol traten keine Hemmkörper auf. <p>Die Anforderungen der Zulassungsbehörden unterscheiden sich bei Gerinnungspräparaten substanziell von der Methodik der Nutzenbewertung. Der Zusatznutzen von Nonacog beta pegol liegt in dem längeren Infusionsintervall von 7 Tagen und möglicherweise in der niedrigeren annualisierten Blutungsrate. Mangels randomisierter Studien ist der Zusatznutzen von Nonacog nicht zuverlässig quantifizierbar.</p> <p>Im Unterschied zu den beiden anderen rekombinanten FIX-Präparaten aus der frühen Nutzenbewertung hat Nonacog keinen Orphan-Drug-Status.</p>	

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Einleitung</p> <p>Hämophilie B ist eine seltene, X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung des Gerinnungssystems mit verminderter oder fehlender Synthese von Faktor IX. Klinisch werden die Schweregrade leicht, mittelschwer und schwer unterschieden. Sie korrelieren mit dem Ausmaß des Faktor-IX-Mangels [1].</p> <p>Im Jahr 2016 wurden 680 Patienten mit Hämophilie B an das Deutsche Hämophilie-Register gemeldet [2]. Die Aufteilung nach Schweregrad ist</p> <ul style="list-style-type: none"> - schwer 344 Patienten - mittel 136 - leicht 122 - Faktor >15% 78 <p>Die Zahl von Patienten mit schwerer Hämophilie B beträgt in Deutschland 4 pro 1 Mio. Einwohner. Diese Zahlen sind vergleichbar mit Daten aus Österreich und der Schweiz.</p> <p>Patienten mit schwerem Verlauf neigen seit der frühen Kindheit zu vermehrten 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. Als Zielgelenke werden die Gelenke eines Patienten bezeichnet, in die innerhalb eines Jahres mehr als 3 Blutungen auftraten. Zielgelenke haben wegen der blutungsbedingten Synovialitis (Gelenkinnenhaut-Entzündung) eine besonders hohe Empfindlichkeit für weitere Blutungen. Rezidivierende Blutungen können zu Destruktionen mit Versteifungen führen. Vor allem die Hämophilie-Arthropathie ist ein wesentlicher Faktor in der langfristigen Morbidität und Invalidisierung der Hämophilie-Patienten. Grundlage der Therapie bei schwerer Verlaufsform ist deshalb die prophylaktische Behandlung mit Faktorenkonzentraten [3].</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. Stand des Wissens</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. Die Prophylaxe ist der Bedarfsbehandlung in Bezug auf die Vermeidung langfristiger Gelenkschäden überlegen. Der Zieltalspiegel unter der Substitution ist aufgrund ihrer Seltenheit für die Hämophilie B schlechter untersucht als für die Hämophilie A.</p> <p>Für die Behandlung von Patienten mit Hämophilie B sind in Deutschland Plasma-basierte und rekombinante FIX-Präparate zugelassen. Die unter den Maßgaben der Zulassung erhobenen Daten zeigen eine hohe Wirksamkeit aller zugelassenen Plasma-basierten oder rekombinanten FIX-Präparate von $\geq 95\%$ zur Beherrschung von typischen Blutungen z. B. in große Gelenke.</p> <p>Die 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 substituierungspflichtigen Patienten mit Hämophilie B ist die Entwicklung von Antikörpern ("Hemmkörper") gegen FIX. Die kumulative Inzidenz liegt bei 1-5%,</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p>niedriger als bei der Hämophilie A. Gründe sind möglicherweise die geringe Restaktivität von Faktor IX auch bei schwerer Erkrankung, eine geringere Immunogenität von FIX sowie die höhere molare Konzentration von FIX im Plasma. Das Risiko für die Entwicklung von Antikörpern gegen FIX hängt unter anderem vom Genotyp ab.</p> <p>Ein weiteres belastendes Problem in der prophylaktischen Therapie war die kurze Halbwertszeit (ca. 18 h) der verfügbaren FIX-Präparate. Neue, halbwertszeitverlängerte FIX-Präparate sind seit kurzem zugelassen und haben bereits Eingang in die Routineversorgung gefunden. Alle Präparate mit verlängerter Halbwertszeit sind in Tabelle 1 zusammengefasst:</p> <p>Tabelle 1: Neue Arzneimittel bei Hämophilie B</p> <table border="1" data-bbox="147 807 1283 1109"> <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>Nonacog beta pegol</td> <td>X</td> <td>(X)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Nonacog beta pegol ist ein rekombinantes humanes Faktor IX-Molekül (rFIX), kovalent verbunden mit einem Polyethylenglycol (PEG)-Molekül. Die Pharmakokinetik von Nonacog beta pegol wurden im Vergleich zu herkömmlichen plasmatischen und rekombinanten FIX-Produkten untersucht. Dabei zeigt sich eine höhere In-vivo-Recovery (maximale Plasmakonzentration nach intravenöser Injektion), eine 5fach verlängerte Halbwertszeit und, daraus resultierend, eine 8-10 fach höhere Exposition (AUC) [5]. Eine ähnliche Verbesserung pharmakokinetischer</p>	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)	Nonacog beta pegol	X	(X)		
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)	Nonacog beta pegol	X	(X)																	

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Eigenschaften wurde auch bei Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa erreicht, es gibt jedoch keine vergleichenden Studien dieser drei Produkte untereinander.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Nonacog</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate festgelegt. Dies entspricht nicht mehr dem aktuellen Stand. Mit Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa stehen bereits zwei halbwertzeitverlängerte FIX-Produkte zur Verfügung, die Eingang in die Regelversorgung gefunden haben. Die 5fach verlängerte Halbwertzeit dieser Präparate ermöglicht bei vielen Patienten eine effektive Prophylaxe, die mit herkömmlichem FIX nicht immer durchführbar ist. Dies gilt insbesondere für kleine Kinder und Patienten mit schlechtem Venenstatus. Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa wurden von der EMA als Orphan Drugs zugelassen.</p>	<p>Zusammenfassend liegt wenig Evidenz für die Behandlung von Hämophilie B vor. Sowohl hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit als auch zur Frage des Nebenwirkungsprofils oder des Sicherheitsrisikos wurden keine evidenzgesicherten Angaben dazu gefunden, dass eine Therapie mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten regelhaft in der Prophylaxe von Blutungen oder Behandlung der Hämophilie B vorzuziehen ist. Direkt vergleichende Studien von plasmatischen und rekombinanten Faktor IX Präparaten liegen nicht vor.</p> <p>Aus den vorliegenden G-BA Beschlüssen zur Nutzenbewertung der beiden niedrigfrequenten rekombinanten Faktor-IX-Präparate (Wirkstoffe Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa) lassen sich ebenfalls keine Aussagen zur vergleichenden Wirksamkeit, Sicherheit und zum vergleichenden Nebenwirkungsprofil gegenüber anderen rekombinanten oder plasmatischen Faktor-IX-Präparaten ableiten, da keine vergleichenden Studien vorlagen.</p>

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

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)																				
							In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor IX-Präparate als gleichwertig anzusehen und kommen somit gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.																				
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Basis des Dossiers sind die randomisierte Studie NN7999-3747 und die anschließende Extensionsstudie NN7999-3775, siehe Tabelle 2. Randomisiert wurden zwischen 2 Dosierungen von Nonacog beta pegol. Die Studien wurden in Peer-Review-Journals publiziert [6, 7].</p> <p><i>Tabelle 2: Design der Zulassungsstudien zu Nonacog beta pegol</i></p> <table border="1" data-bbox="264 1114 1339 1382"> <thead> <tr> <th data-bbox="264 1114 389 1193">Studie</th> <th data-bbox="389 1114 530 1193">Alter der Patienten</th> <th data-bbox="530 1114 757 1193">Therapie-phase</th> <th data-bbox="757 1114 931 1193">Indikation</th> <th data-bbox="931 1114 1151 1193">Arm</th> <th data-bbox="1151 1114 1211 1193">n</th> <th data-bbox="1211 1114 1339 1193">Primäre Endpunkte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="264 1193 389 1382">999-3747</td> <td data-bbox="389 1193 530 1382">13-70 Jahre</td> <td data-bbox="530 1193 757 1382">52 Wochen</td> <td data-bbox="757 1193 931 1382">Prophylaxe 1x/Woche</td> <td data-bbox="931 1193 1151 1382">Arm 1 10 I.E./kg Körpergewicht</td> <td data-bbox="1151 1193 1211 1326">29</td> <td data-bbox="1211 1193 1339 1382" rowspan="2">Inzidenz Hemmkörper gegen FIX</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td data-bbox="931 1326 1151 1382">Arm 2</td> <td data-bbox="1151 1326 1211 1382">30</td> </tr> </tbody> </table>						Studie	Alter der Patienten	Therapie-phase	Indikation	Arm	n	Primäre Endpunkte	999-3747	13-70 Jahre	52 Wochen	Prophylaxe 1x/Woche	Arm 1 10 I.E./kg Körpergewicht	29	Inzidenz Hemmkörper gegen FIX					Arm 2	30	<p>Da in beiden Studien alle Patienten mit Nonacog beta pegol behandelt wurden und ein Kontrollarm zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs fehlt, zieht der pharmazeutische Unternehmer einen Vorher-nachher-Vergleich zum Nachweis eines Zusatznutzens heran. Zusätzlich zu dem Vorher-nachher-Vergleich stellt der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis eines Zusatznutzens auf die absolute Höhe der Effekte in den einarmigen Studien mit Nonacog beta pegol ab, um darzustellen, dass im Sinne einer bisher in der Versorgungsrealität noch nicht erreichten Verbesserung ein dramatischer Effekt für Nonacog beta pegol bei bestimmten Endpunkten vorliegt.</p> <p>Beide Ansätze zum Nachweis eines Zusatznutzens können für die Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt</p>
Studie	Alter der Patienten	Therapie-phase	Indikation	Arm	n	Primäre Endpunkte																					
999-3747	13-70 Jahre	52 Wochen	Prophylaxe 1x/Woche	Arm 1 10 I.E./kg Körpergewicht	29	Inzidenz Hemmkörper gegen FIX																					
				Arm 2	30																						

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

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)
					40 I.E./kg Körpergewicht			werden (nähere Erläuterungen finden sich in den Tragenden Gründen zum Beschluss von Nonacog beta pegol)
			28 Wochen	Bedarf	Arm 3 40 oder 80 I.E./kg Körpergewicht	15		
NN7999-3775	13-70 Jahre		vorzeitige Beendigung der Studie aufgrund nicht ausreichender Studienmedikation	Prophylaxe 1x/Woche	Arm 1 10 I.E./kg Körpergewicht	21	Inzidenz von Hemmkörpern gegen FIX	
					Arm 2 40 I.E./kg Körpergewicht	52		
					Arm 3 80 I.E./kg Körpergewicht	2		
				Bedarf	Arm 4 40 I.E./kg Körpergewicht	5		
Es liegt keine randomisierte Studie zum Vergleich von Nonacog mit einem oder								

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

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)
	mehreren, anderen FIX-Präparaten vor.	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Die Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie B, die nicht mit HIV infiziert sind, ist heute mit der Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung vergleichbar [4]. Die Senkung der Mortalität ist kein sinnvoller, primärer Endpunkt in Studien zur Prophylaxe und Therapie bei Hämophilie-B-Patienten.</p>	Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Nonacog beta pegol nach §35a SGB V.
	<p>4. 3. 2. Morbidität</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"> - die Verhütung von Blutungen - die Behandlung von Blutungen, deren Komplikationen und Folgeschäden - die Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen 	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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

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 Integration des Hämophilen in ein normales soziales Leben.</p> <p>Ein akzeptierter Messparameter der prophylaktischen Wirksamkeit von Hämophilie-B-Präparaten ist die mediane Anzahl annualisierter Blutungsepisoden. Ergebnisse zu Nonacog sind in Tabelle 3 zusammengestellt.</p> <p>Tabelle 3: Wirksamkeit von Nonacog beta pegol</p> <table border="1" data-bbox="264 882 1339 1276"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie</th> <th rowspan="2">Alter</th> <th rowspan="2">Therapieziel</th> <th rowspan="2">Dosis</th> <th rowspan="2">N</th> <th colspan="2">annualisierte Blutungsrate</th> </tr> <tr> <th>Mittel</th> <th>Median</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">7999-3747 Illins et al., 2014 [5]</td> <td rowspan="3">13-70 Jahre</td> <td rowspan="2">Prophylaxe</td> <td>10 I.E.</td> <td>30</td> <td>4,56</td> <td>2,93</td> </tr> <tr> <td>40 I.E.</td> <td>29</td> <td>2,51</td> <td>1,04</td> </tr> <tr> <td>Bedarf</td> <td></td> <td>15</td> <td>-</td> <td>15,58</td> </tr> <tr> <td>7999-3775 Jung et al., 2016 [6]</td> <td>13-70 Jahre</td> <td>Prophylaxe</td> <td>10 I.E.</td> <td>21</td> <td>1,84</td> <td>1,36</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>Prophylaxe</td> <td>40 I.E.</td> <td>52</td> <td>1,84</td> <td>1,00</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die annualisierten Blutungsraten unter Prophylaxe liegen im Bereich der Ergebnisse</p>	Studie	Alter	Therapieziel	Dosis	N	annualisierte Blutungsrate		Mittel	Median	7999-3747 Illins et al., 2014 [5]	13-70 Jahre	Prophylaxe	10 I.E.	30	4,56	2,93	40 I.E.	29	2,51	1,04	Bedarf		15	-	15,58	7999-3775 Jung et al., 2016 [6]	13-70 Jahre	Prophylaxe	10 I.E.	21	1,84	1,36			Prophylaxe	40 I.E.	52	1,84	1,00	
Studie	Alter						Therapieziel	Dosis	N	annualisierte Blutungsrate																															
		Mittel	Median																																						
7999-3747 Illins et al., 2014 [5]	13-70 Jahre	Prophylaxe	10 I.E.	30	4,56	2,93																																			
			40 I.E.	29	2,51	1,04																																			
		Bedarf		15	-	15,58																																			
7999-3775 Jung et al., 2016 [6]	13-70 Jahre	Prophylaxe	10 I.E.	21	1,84	1,36																																			
		Prophylaxe	40 I.E.	52	1,84	1,00																																			

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

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>anderer FIX-Präparate oder niedriger. Die Dosierung 40 I.E. kg/KG wirkt effektiver als die Dosierung von 10 I.E./kg KG.</p> <p>Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wird die Auflösung von Zielgelenken im intraindividuellen Vergleich der Zeit vor der Studie versus der Zeit in der Studie ausgewertet. Diese Parameter sind relevant für den einzelnen Patienten, können aber nicht im Vergleich gegenüber anderen FIX-Präparaten ausgewertet werden.</p> <p>Da die annualisierte Blutungsrate nicht nur vom Faktorprodukt und seiner Dosierung, sondern auch von Basischarakteristika der Patientenpopulation abhängt (Gelenkstatus bei Einschluss, Alter, Vorbehandlung), sind Blutungsraten über Studien hinweg nicht vergleichbar. Um einen Zusatznutzen eines Präparates gegenüber einem anderen Präparat zu zeigen, müssen deshalb grundsätzlich parallel vergleichende, randomisierte Studien durchgeführt werden. Dies gilt aufgrund der Seltenheit der Hämophilie B als schwer machbar.</p>	
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Bei den Studienpatienten traten unter Nonocog beta pegol keine Hemmkörper gegen Faktor IX auf. Bei einem Patienten wurden bindende Antikörper ohne inhibitorischen Effekt gegen Nonacog beta pegol und bei zwei Patienten Antikörper gegen das Wirtszellprotein vom Ovar des chinesischen Hamsters (Chinese Hamster Ovary, CHO) nachgewiesen. Auch die Häufigkeit von Nebenwirkungen wäre nur in direkt vergleichenden Studien mit anderen FIX-Produkten vergleichbar.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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

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>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Nonacog beta pegol ist ein weiteres, hoch wirksames Präparat zur Prophylaxe und zur Bedarfsbehandlung von Patienten mit Hämophilie B. Die Wirksamkeit liegt mindestens im Bereich anderer FIX-Präparate, vielleicht ist sie höher. Die Rate inhibitorischer Antikörper bei vorbehandelten Patienten ist erwartungsgemäß niedrig.</p> <p>Die Attraktivität von Nonacog beta pegol ist die längere Halbwertszeit mit der Möglichkeit der Verlängerung der Infusionsintervalle auf 7 Tage. Dies kann für Patienten einen relevanten Vorteil darstellen. In bestimmten Situationen, z.B. bei Säuglingen und Patienten mit schlechtem Venenstatus, wird eine Prophylaxe, die nur einmal wöchentlich gegeben werden muss, für Patienten und Leistungserbringer erst mit dem wöchentlichen Infusionsintervall praktikabel.</p> <p>Darüber hinaus ist ein Zusatznutzen von Nonacog beta pegol allerdings mangels vergleichender Studien nicht zuverlässig quantifizierbar.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol vor. Der G-BA betrachtet die dargelegten Ergebnisse insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Zusatznutzen von Nonacog beta pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten zu können. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4. Auflage, Dtschl. Ärzteblatt 105:A2121, 2008.
2. Deutsches Hämophileregister, Stand vom 7. 2. 2018. <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)
5. Negrier C, Knobe K, Tiede A et al.: Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia B. Blood 118:2695-2701, 2011. DOI: [10.1182/blood-2011-02-335596](https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-335596).
6. Collins PW, Young G, Knobe K et al.: Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. Blood 124:1880-1886, 2014. DOI: [10.1182/blood-2014-05-573055](https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-573055)
7. Young G, Collins PW, Colberg T K et al.: Nonacog beta pegol (N9-GP) in haemophilia B: A multinational phase III safety and efficacy extension trial (paradigmTM4). Thromb Res 141:69-76, 2016. DOI: [10.1016/j.thromres.2016.02.030](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.02.030)

Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Nonacog beta pegol

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. März 2018
von 11.00 Uhr bis 11.51 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Bajcic
Frau Dr. Schmid

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

Herr Dr. Dr. Bassus
Frau Dr. Schubert
Frau Dr. Thiele
Herr Dr. Wirz

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Shire Deutschland GmbH:**

Herr Brückmann
Herr Dr. Keßel

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Swedish Orpan Biovitrum GmbH:**

Herr Zucca

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Herr Killer
Frau Dr. Strunz

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V. (GTH):**

Herr PD Dr. Klamroth

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Für diejenigen, die jetzt in der ersten Anhörung für heute dabei sind, noch einmal herzlich willkommen zur Anhörung zu Refixia, Verfahren nach § 35a. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 26. Januar 2018. Zu dieser IQWiG-Bewertung haben zum einen Novo Nordisk als verantwortlicher pharmazeutischer Unternehmer und zum anderen die DGHO Stellungnahmen abgegeben, zudem als weitere pharmazeutische Unternehmer CSL Behring, Shire und Swedish Orphan Biovitrum GmbH – Sobi – sowie der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss, weil wir wieder Wortprotokoll führen, zunächst die Anwesenheit feststellen. Es müssten von Novo Nordisk, also vom pharmazeutischen Unternehmer, Herr Dr. Bassus, Frau Dr. Schubert, Frau Dr. Thiele und Herr Dr. Wirz da sein – jawohl –, dann von CSL Behring Herr Dr. Bajcic und Frau Dr. Schmid – ja –, weiter Herr Professor Wörmann von der DGHO – ja. Herr Privatdozent Dr. Klamroth fehlt noch. Ferner müssten Herr Brückmann und Herr Dr. Keßel von Shire anwesend sein – ja. Frau Försterling von Swedish Orphan Biovitrum ist abgemeldet. Herr Zucca von Swedish Orphan ist anwesend. Herr Rasch und Herr Werner vom vfa sind auch noch da. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Herr Professor Klamroth kommt nicht; er ist in der Klinik gebunden. Er ist leider Berliner. Das heißt, er hat mir eine Mail geschickt, dass er leider nicht teilnehmen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön, dann können wir Herrn Prof. Klamroth von der Teilnehmerliste streichen. – Dann sind alle anwesend. Wir führen Wortprotokoll, also der übliche geschäftsleitende Hinweis: Bitte Mikrofon benutzen; wenn Sie das Wort ergreifen, und Fachgesellschaft oder Unternehmen nennen, zu dem Sie gehören.

Zwei, drei Punkte möchte ich adressieren, bevor wir dem pU die Gelegenheit geben, einführend zur Dossierbewertung Stellung zu nehmen. Dies ist zum einen die Frage nach dem Sicherheitsprofil, und zwar insbesondere: Wie wird das Sicherheitsrisiko einer PEG-Akkumulation im Gehirn eingeschätzt, insbesondere bei Kindern und bei langjähriger Behandlung? Welche Langzeitdaten liegen zur Einschätzung dieses Risikos vor? Hier haben wir ja eben auch wieder die Situation gehabt, dass es in der EMA hierzu Diskussionen gegeben hat, die sich im Kern mit folgender Frage beschäftigten: Ist derzeit überhaupt ein positives Nutzen-Risiko-Profil belegt, oder ist es noch nicht belegt? Das sollte eben auch hier bei dieser Anhörung, genau wie bei der vorangegangenen auch schon, doch sicherlich erörtert werden, daneben natürlich auch alle anderen Fragen, die aus Ihrer Sicht relevant sind. – Wer fängt an? – Frau Dr. Thiele.

Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit zur Stellungnahme, die Novo Nordisk hier sehr gerne wahrnimmt. Für die fachliche Diskussion, insbesondere für die Fragen, die Sie gerade aufgeworfen haben, Herr Professor Hecken, begleitet mich Frau Dr. Schubert. Sie war zuständig für die Erstellung des Dossiers, ist also auch in den angewendeten methodischen

Verfahren versiert. Ferner sind die beiden Herren, Dr. Wirz und Dr. Bassus, beide Mediziner, in der klinischen Datenlage für dieses Produkt sehr versiert.

Bevor wir hier aber in die Diskussion einsteigen, will ich gerne noch ein paar wenige Worte zu dem Verfahren sagen; denn für uns als Novo Nordisk ist das ein spezieller Fall. Nonacog beta pegol ist ein langwirksames Faktor-IX-Produkt zur Behandlung in der Indikation Hämophilie B, einer sehr seltenen Erkrankung. Dieses Produkt war schon weit vor Inkrafttreten des AMNOG in Form von kurz wirksamen rekombinanten und plasmatischen Faktoren auf dem Markt. Aufgrund dieser Tatsache haben wir dann auch das Studienprogramm in Novo Nordisk 2010 initiiert. Dabei sind wir davon ausgegangen, dass nach Inkrafttreten des AMNOG kein AMNOG-Verfahren erforderlich werden wird. Wir haben diesbezüglich, genau 2016 im Frühjahr, den G-BA befragt und erhielten dann am 4. April 2016 die Antwort, dass dieses Produkt nicht AMNOG-pflichtig wäre. Im Verlauf der Diskussion zum AMVSG hat sich die Situation dann deutlich geändert, und wir haben im Frühjahr 2017 wiederholt eine Anfrage beim G-BA gestartet und bekamen dann am 11. Mai 2017 die Information, ja, es ist ein AMNOG-Verfahren zu durchlaufen, wenn die EMA eine Zulassung mit komplettem Unterlagenschutz erteilt, was ja dann im AMVSG das Neue war. Diese Zulassung wurde von der EMA erteilt; gleichzeitig wurde die Orphan-Drug-Designation, die ebenfalls für dieses Produkt vorgelegen hatte, zurückgezogen.

Wie Ihnen sicherlich bekannt ist, gibt es zwei weitere langwirksame Faktor-IX-Produkte am Markt, die unter diesem Orphan-Drug-Status vom G-BA bewertet wurden und damit per Gesetzeskraft einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bekommen haben. Wir akzeptieren als Novo Nordisk, dass wir jetzt in einer anderen Situation sind. Man kann sagen, Pech gehabt, wer zuletzt kommt, mahlt zuletzt; aber wir sehen natürlich trotzdem, dass hiermit eine Ungleichbehandlung der drei Faktor-IX-Präparate am Markt stattfindet. Wie gesagt, wir akzeptieren, dass formaljuristisch vom G-BA kein Zusatznutzen anerkannt werden kann, weil die Studienlage nicht entsprechend AMNOG-konform aufgesetzt wurde. Ich habe aber auch schon erwähnt, dass wir 2010 in die Planung des Studienprogramms gegangen sind, als noch überhaupt nicht über AMNOG gesprochen wurde, und nachdem wir 2016 erfahren hatten, dass wir keine AMNOG-Pflicht hätten, sahen wir natürlich auch davon ab, mit unserem Head Quarter entsprechende Studien zu planen.

Wir haben die Situation auch im Beratungsgespräch mit Ihnen erörtert, und wir akzeptieren formaljuristisch, wie gesagt, dass kein Zusatznutzen erteilt werden kann. Dennoch sehen wir hier eine Ungleichbehandlung, gerade wenn alle drei Faktorpräparate am Markt sind, auch im Hinblick auf das Arzteinformationssystem, in dem dann diejenigen Produkte, die mit Orphan-Drug-Status und nicht quantifizierbarem Zusatznutzen belegt worden sind, faktisch eine höhere Evidenzlage aufweisen als unser Produkt, das dann sicherlich mit einer niedrigeren Evidenz ohne einen Zusatznutzen in die Versorgungsrealität eingeht.

Ich möchte auch an diesem Punkt darauf hinweisen, dass wir ganz deutlich sehen, dass es weg von den plasmatischen und rekombinanten kurzwirksamen Faktoren hin zu langwirksamen Faktor-IX-Präparaten geht. Novo Nordisk ist in diesem Zusammenhang sehr daran interessiert, hier auch einen wirtschaftlichen Beitrag für die Versorgungsrealität zu leisten.

Das wäre das, was ich als Erstes noch einmal sagen wollte. Wenn Sie nichts dagegen haben, würde ich das Wort an Herrn Dr. Bassus geben, der Ihnen ganz kurz – er wird sich

nicht lange damit aufhalten – noch einmal einen Überblick über die Situation in der Hämophilie B und die klinischen Daten zu Nonacog beta pegol geben wird. Anschließend würde dann Frau Dr. Schubert auf die Kritik des IQWiG hinsichtlich des nun nicht adjustierten Vergleichs bzw. des Vorher-Nachher-Vergleichs, den wir gewählt haben, eingehen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Gestatten Sie mir nur, dazu zwei Bemerkungen zu machen. Sie haben sich auf die Ungleichbehandlung hier berufen oder haben sie in den Raum gestellt. Artikel 3 gebietet selbstverständlich, Gleiches gleich und Ungleiches entsprechend seiner Eigenart ungleich zu behandeln. Hier haben wir eben die Situation, dass es eine Gesetzesänderung gegeben hat, und zwar eine Gesetzesänderung, die Produkte und Wirkstoffe, die vorher einer Bewertung nicht unterzogen wurden, wenn sie eben das Kriterium „komplett neuer Unterlagenschutz“ erfüllen, nunmehr der Nutzenbewertung unterwirft. Vor diesem Hintergrund ist aus meiner Sicht – darüber brauchen wir wohl auch keine Habilitation anzufertigen – eine solche Gesetzesänderung eine hinreichende Legitimation für eine veränderte Sichtweise hier im G-BA.

Der Umstand, dass die anderen Mitbewerber einen Orphan-Status haben und die EMA bei Ihnen keinen solchen erkannt hat, ist ein Faktum, das eben im Regelungsbereich der EMA liegt. Da kann man sagen, Pech gehabt; denn der nicht quantifizierbare Zusatznutzen, der eben in den beiden anderen Verfahren erteilt worden ist, wurde ja auch auf einer relativ dünnen Evidenzlage erteilt.

Was das Arztinformationssystem angeht, von dem wir gar nicht wissen, wie es am Ende aussieht – daran wird ja gebastelt –, wird jedoch sicherlich zu erwarten sein, dass durchaus sehr differenziert dargestellt wird, wer welche zVT hat und wer gegenüber welchem Präparat bei welchen Endpunkten dann einen Vorteil hat. Auf diese Weise kann sich im weiteren Verlauf sicherlich einiges relativieren und revidieren. Faktum ist aber, dass eben die Frage Orphan oder nicht Orphan eine ist, die an anderer Stelle adressiert werden muss. Die Dossierbewertung ist hier aus unserer Sicht durch das AMVSG oder die Unterwerfung unter das AMNOG eben nicht nur gerechtfertigt, sondern auch zwingend geboten. Also, vor diesem Hintergrund: Pech gehabt – so fasse ich es zusammen –; aber einen Verstoß gegen Artikel 3 sehe ich nicht. – Bitte schön, Frau Thiele.

Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk): Herr Professor Hecken, das habe ich auch gar nicht in Abrede gestellt. Mir ist das völlig klar –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich wollte nur noch einmal klarmachen, dass Sie es nicht in Abrede gestellt haben.

Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk): Okay, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann haben wir das jetzt auch noch protokolliert, und dann ist das ja schön. – So, jetzt machen wir weiter. – Herr Bassus, bitte.

Herr Dr. Bassus (Novo Nordisk): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Bevor ich jetzt die Studiendaten zu Nonacog beta pegol in Kürze darstelle, möchte ich kurz die Krankheit Hämophilie B darstellen. Hämophilie B ist eine angeborene Blutgerinnungsstörung, bei der der Gerinnungsfaktor XI entweder vermindert oder

funktionsunfähig im Blut vorliegt. Charakteristisch für die Erkrankung sind spontane Blutungen, vor allem in die Gelenke. Bei insuffizienter Behandlung mit wiederholten Gelenkblutungen kann es sich zu einer chronischen destruierenden Gelenkerkrankung entwickeln, der sogenannten hämophilen Athropathie. In den letzten Jahren oder Jahrzehnten war das Ziel der Behandlung, dass man durch prophylaktische Gabe zweimal pro Woche die Faktor-Talspiegel auf über 1 Prozent hält oder zu halten versucht. Die Langzeitergebnisse haben aber gezeigt, dass diese Spiegel nicht ausreichend sind, dauerhaft Zielgelenke zu verhindern. Das hat dazu geführt, dass sich jetzt immer mehr Experten dazu äußern, dass wahrscheinlich höhere Spiegel notwendig sind. In letzter Zeit sind mehrere Publikationen erschienen, bei denen höhere Talspiegel von etwa 15 bis 20 Prozent in Erwägung gezogen werden, um eben diese Gelenksblutungen zu verhindern oder zu vermeiden.

Nun zu Nonacog beta pegol. Es ist ein rekombinanter halbwegszeitverlängerter humaner Gerinnungsfaktor IX. Unter dem Namen Refixia ist der Wirkstoff für die Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten von zwölf Jahren und älter mit Hämophilie B zugelassen. Grundsätzlich wurde das Produkt entwickelt, um mit weniger Injektionen dauerhaft höhere Faktorspiegel zu erreichen. Dass dies gelungen ist, kann man am pharmakokinetischen Profil von Nonacog beta pegol sehen. Das Präparat hat eine sehr hohe Wiederfindungsrate oder Recovery von circa zwei internationalen Einheiten pro Deziliter. Das bedeutet: Wenn ich mit einem Unit pro Kilogramm Körpergewicht therapiere, habe ich eine Erhöhung der Faktoraktivität von 2 Prozent im Blut. Das ist im Vergleich zu allen anderen auf dem deutschen Markt befindlichen Faktor-IX-Produkten deutlich erhöht. Egal, ob halbwegszeitverlängert oder nicht, haben die anderen Produkte eben eine Recovery von 0,8 bis 1,2. Das bedeutet: Bei der gleichen Dosierung habe ich etwa die doppelten Peak-Spiegel für das Nonacog beta pegol. Zudem hat es eine vier- bis fünffach verlängerte Halbwertszeit gegenüber normalen Faktor-IX-Produkten.

In der pivotalen Phase-III-Studie, Paradigm 2, wurde bei einer wöchentlichen Gabe von 40 Units pro Kilogramm Körpergewicht durchschnittlich ein Talspiegel von über 25 Prozent beobachtet. Weiterführende Analysen haben gezeigt, dass an 5,6 von 7 Tagen der Faktor-IX-Spiegel sogar im Bereich von über 40 Prozent lag. Diese kontinuierlich hohen Spiegel sind sehr wahrscheinlich mitverantwortlich für die niedrigere annualisierte Blutungsrate, kurz ABR genannt. Im Paradigm 2 wiesen die Patienten nach zwölf Monaten eine mediane Blutungsrate von eins und für spontane Blutungen eine Rate von null auf. Bis zum Ende der Verlängerungsstudie, Paradigm 4, also nach insgesamt 24 Monaten Behandlung, sank die mediane Blutungsrate auf 0,5; die spontane Blutungsrate blieb bei null. Dies bedeutet, dass der mittlere Patient nur noch alle zwei Jahre eine Blutung hatte und über die Hälfte der Patienten keine spontane Blutung in diesem Zeitraum aufwies. Kam es zu Blutungen, konnten diese in Paradigm 2 sehr effektiv mit einer Gabe Nonacog beta pegol behandelt werden; in über 98 Prozent der Fälle war eine Dosis ausreichend, die Blutung zu stillen. Im perioperativen Einsatz wurden 13 Eingriffe mit hämostatischem Erfolg durchgeführt. Hier ist besonders zu erwähnen, dass etwa in den ersten 14 Tagen nur ein Viertel der Dosierungen, also der Injektionen, und der Gesamtmenge gegenüber nicht halbwegszeitverlängerten Produkten benötigt wurde.

Nun zu einem Ergebnis, das wir für das bedeutsamste aus den Studien Paradigm-2- und Paradigm-4 halten, nämlich zur Auflösung von Zielgelenken. Als Zielgelenke werden

Gelenke definiert oder bezeichnet, in die es innerhalb von sechs Monaten wenigstens dreimal blutet. Man kann sich gut vorstellen, dass Patienten mit solchen Zielgelenken nach wenigen Jahren ein völlig zerstörtes Gelenk haben; meistens endet das Ganze in der Therapie, dass man ein künstliches Kniegelenk oder Sprunggelenk einsetzen muss, also in einer Gelenkersatztherapie.

Im Paradigm 2 hatten 13 Patienten zu Baseline insgesamt 20 Zielgelenke. Nach zwölf Monaten Behandlungszeit hatten nur noch zwei Patienten ein Zielgelenk; bei den anderen 18 Zielgelenken blutete es weniger als zweimal pro Jahr in das Gelenk, und das ist per definitionem eine Auflösung des Zielgelenkes. Diese 13 Patienten wurden in Paradigm 4 noch einmal zwölf Monate mit Nonacog beta pegol weiterbehandelt. Zum Abschluss hatte keiner der 13 Patienten mehr ein Zielgelenk, und es gab nur eine einzige Blutung in diese 20 Zielgelenke in dem gesamten Zeitraum von zwölf Monaten. Das ist eigentlich ein sehr großer Erfolg für die Gelenksgesundheit und eben auch die Mobilität des Patienten.

Abschließend sei noch die Lebensqualität angesprochen. Sie wurde durch den generischen Fragebogen EQ-5D und dem für die Hämophilie entwickelten Erwachsenenfragebogen Haem-A-QoL untersucht. Mit beiden Fragebögen konnte in den Studien Paradigm 2 und Paradigm 4 eine Verbesserung des Gesamt-Scores beobachtet werden. Vor allem werteten die Patienten ihre Behandlung als eine signifikante Verbesserung der Mobilität und Reduktion der Schmerzen im EQ-5D-Fragebogen; zudem zeigten sie eine deutliche Verbesserung der Dimensionen Familie, Eltern und Gesundheit im Haem-A-QoL-Fragebogen für Erwachsene. Interessant ist auch, dass die Patienten am Ende von Paradigm 2 auf einen Lebensqualitätsindex kamen, der mit der britischen Allgemeinbevölkerung vergleichbar ist.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Behandlung mit Nonacog beta pegol durch konstant hohe Faktoraktivitätslevel einen effektiven Schutz gegen Blutungen bietet, insbesondere die spontane Blutungsrate vermindert, das Risiko der Entwicklung und Progression von Zielgelenken reduziert und die Auflösung von Zielgelenken fördert sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität in wichtigen Dimensionen verbessert, und dies mit einer Dosierung pro Woche. – Damit möchte ich das Wort wieder abgeben. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht weiter? – Frau Schubert, bitte.

Frau Dr. Schubert (Novo Nordisk): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Sie haben die Geschichte von Refixia im AMNOG gehört, haben gehört, dass es hier Limitationen gibt, die einfach darauf zurückzuführen sind, dass das Produkt in einer Orphan-Indikation angewendet wird, aber keinen Orphan-Status hat und dass die Zulassung keine Vergleichsstudien erforderlich macht, sondern sich allein der Pharmakokinetik zuwendet. Deshalb sind wir im Rahmen der Nutzenbewertung auf zwei Studien limitiert, nämlich die Studien, die mein Kollege Herr Dr. Bassus schon erwähnt hat, die pivotale Studie Paradigm 2, und die Verlängerungsstudie Paradigm 4. Beide haben keinen Komparator-Arm. Hieraus leitet sich auch ab, dass wir keinen direkten oder indirekten Vergleich vornehmen konnten, da kein Komparator-Arm zur Verfügung steht. Daher konnten wir dies als Methodik nicht nachweisen.

Ein nicht adjustierter Vergleich erschien uns wegen der vorliegenden Heterogenität bezüglich der Patientenbilder und -eigenschaften auch nicht angebracht. Ein historischer Vergleich war in einem anderen Verfahren in dieser Indikation bereits gescheitert. Was blieb uns?

Der Vorher-Nachher-Vergleich war eine mögliche Herangehensweise. Hierbei stellt jeder Patient seine eigene Kontrolle dar. Betrachtet haben wir prophylaktisch vorbehandelte Patienten. Diese Patienten waren mit der zVT behandelt, denn egal wie, die Hämophilie B wird immer durch eine Faktor-IX-Gabe behandelt. Das heißt diese Patienten hatten die zVT und wurden im Rahmen unserer Studien mit der Intervention behandelt, mit Refixia, sodass ein guter Vergleich der Patientenentwicklung durch die Studie möglich war, also dessen, was vorher war, vor der Studie, und was in Bezug patientenrelevanter Endpunkte nachher war. Natürlich ist das kein Parallelgruppendesign; hierin liegt die Limitation, und das ist uns auch bewusst. Trotzdem meinen wir, dass eben aufgrund der Heterogenität der Patienten dieser Vorher-Nachher-Vergleich durchaus sinnvoll und akzeptabel ist.

Einen weiteren Ansatz haben wir gemacht, indem wir absolute Effekte für patientenrelevante Endpunkte betrachtet und hierfür eine systematische Literaturrecherche angestellt haben, um die absoluten Effekte, die Behandlungseffekte, die durch unser Produkt erzeugt werden, darstellen zu können. Diese beiden Ansätze sind von uns gewählt worden, weil sie für uns sinnvoll waren und auch gut dokumentiert haben, wie die Behandlungseffekte unter Refixia aussehen, natürlich unter Einberechnung der Limitationen. – Ich bedanke mich recht herzlich für Ihre Aufmerksamkeit und gebe das Wort zurück.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Dann stelle ich eine erste Frage an Herrn Wörmann zu seiner Stellungnahme, bevor anschließend Herr Kaiser fragen wird.

Sie haben ausgeführt, dass längere Halbwertszeit und dadurch mögliche verlängerte Infusionsintervalle für bestimmte Patientengruppen – Säuglinge, Patienten mit schlechtem Venenstatus – ein relevanter Vorteil sein können. Sie haben des Weiteren gesagt, dass unter der Behandlung mit Refixia keine Hemmkörper auftraten, sagen dann aber – damit sind wir eben bei den Limitationen –, dass Zusatznutzen mangels vergleichender Studien nicht zuverlässig quantifizierbar sei und dass – ebenfalls ganz wichtig – für den Endpunkt Blutungsrate grundsätzlich RCTs notwendig seien, da Blutungsraten auch von den Basischarakteristika der Patientenpopulation abhängen.

Außerdem ist sehr lang zum Endpunkt „Auflösung von Zielgelenken“ vorgetragen worden. Da sagen Sie – das empfinde ich als spannend, und darüber müssten wir sprechen –, dass dieser Endpunkt zwar patientenrelevant sei, aber keinen Vergleich mit Studien bei anderen FIX-Präparaten ermögliche.

Die letzte Anmerkung, die Sie machen, bezieht sich auf die zVT. Sie sagen eben, dass die herkömmlichen plasmatischen oder rekombinanten FIX-Produkte, die als zVT bestimmt sind, nicht mehr angemessen seien; vielmehr müssten Ihrer Meinung nach die neuen, hier auch bewerteten Präparate eigentlich Gegenstand der zVT sein.

Mich würde also jetzt zunächst einmal interessieren: Was machen wir und wie sehen wir uns die Auflösung von Zielgelenken an, und was ist aus Ihrer Sicht dann möglicherweise zu den jedenfalls von der EMA adressierten Sicherheitsbedenken zu sagen? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO/GTH): Ich vertrete jetzt auch die Thrombose- und Hämostaseforschung. – Der erste Punkt ist folgender: Wir halten grundsätzlich die Zulassung für sinnvoll, auch die Neuzulassungen, auch die Nutzenbewertung für sinnvoll; wir halten es für ein neues Präparat. Dass Compliance und Adhärenz in der Hämophilie ein großes Thema ist, haben wir hier auch schon öfter thematisiert.

Kann man die Patienten behandeln? Bei den jungen haben Sie die Limitation schon erwähnt. Aber auch bei den älteren steht die Frage: Machen sie das? Sie haben andere Dinge im Kopf, als sich immer wieder spritzen zu lassen oder Infusionen zu kriegen. Insofern sind Compliance und Adhärenz ein großes Thema in der Community. Die Diskussion, weswegen wir die zVT angesprochen haben, bezieht sich eben auf folgende Grundfrage: Wenn einer gut zurechtkommt, gut substituierbar ist, hohe Compliance hat, keine Probleme hat, dass Infusionen gegeben werden können, dann kann man eines der bisherigen plasmatischen oder rekombinanten Präparate nehmen. Wenn dies ein Problem ist, dann neigen die Kollegen heute eher dazu, zu den längeren Halbwertszeitpräparaten zu gehen; da haben wir Alprolix und Idelvion hier schon besprochen. Die Unterschiede: Das eine ist Albumin-gebunden, das andere ist FC-Fusionsprotein-gebunden; hier ist es PEG.

Das alles sind sinnvolle und nicht für die Hämophilie neu erfundene Wege, eine längere Halbwertszeit zu generieren. Ja, und wir sind höchst beeindruckt, wie hoch die Erfolgsrate hierbei ist. Jetzt kann man sagen, das ist wirksamer, aber das ist vielleicht nicht so, sondern eher, dass es wirklich funktioniert, längere Halbwertszeit und hohe Compliance, und entsprechend gute Ergebnisse dabei herauskommen.

Zum Thema Endpunkte: Auflösung von Zielgelenken ist ein individuell hoch wichtiges Thema, weil in der Tat gerade bei den Kindern und Jugendlichen Athropathie das Invalidenthema ist. Das ist das, warum sie langfristig beschränkt oder in ihrer Beweglichkeit eingeschränkt sind. Insofern macht es Sinn, das zu tun. Aber auch die hier bewerteten Präparate sind nach annualisierten Blutungsraten besprochen worden. Also, es ist für uns jetzt ganz schwierig, dem Kollegen einen Rat zu geben, welches von den drei Präparaten er einsetzen soll. Dazu müssen wir irgendwie einen gleichen Komparator haben, und deswegen haben wir in unserer Stellungnahme eben so herausgezogen oder ausgerechnet, wie die annualisierten Blutungsraten sind. Das heißt nicht, dass der Endpunkt für Morbidität, also konkret Auflösung von Zielgelenken, nicht sehr, sehr sinnvoll ist. Aber wenn wir eine Vergleichbarkeit haben wollen, dann, so haben wir gedacht, wären die annualisierten Blutungsraten das Geeignete. Also, es spricht nicht gegen das hier Angewendete; aber es ist eben ein sehr individualisierter, präparatebezogener Endpunkt.

Ganz, ganz grundsätzlich haben wir das Problem, dass es in dem finanziell sehr lukrativen Bereich der Hämophiliepräparate keine wirkliche Tradition für randomisierte Studien gibt. Das wird dadurch gefördert, dass die EMA es nicht fordert. In der Community setzt man sich dann eben so fort, wie es bisher geht, weil man die Präparate auch so zur Verfügung hat; also nimmt man den leichteren Weg. Natürlich wäre es für uns sinnvoll, gerade die jetzt drei Präparate in einem Head-zu-Head-Vergleich gegeneinander zu vergleichen, um zu schauen: Wo wird weniger gebraucht? Wo ist vielleicht sogar in finanzieller Hinsicht eine Ersparnis hinzubekommen? Setzt es sich fort, dass die Ergebnisse so gut sind, annualisierte Blutungsraten niedrig sind und – noch nicht erwähnt – sehr, sehr niedrige Hemmkörperraten bestehen, also sehr wenige Hemmkörper? Die Präparate scheinen alle gut verträglich zu sein; aber welches dann wirklich überlegen ist, bei welchem man längere Abstände hat,

vielleicht ein bisschen Geld spart, das ist offen, und das können wir aus den indirekten Vergleichen nicht entnehmen.

Darf ich den letzten Punkt mit der Presseerklärung noch ansprechen? – Polyethylenglykol ist grundsätzlich ein Thema; aber auch das wird nicht für die Hämophilie erfunden. Also, ich weiß alleine drei: Da ist Adenosin-Desaminase, an Polyethylenglykol gebunden, das ist eine angeborene Immundefizienz, bei der Kinder über längere Zeit damit behandelt werden. Wir kennen es aus der Onkologie bei der Asparaginase; da wird die PEG-Asparaginase bei der akuten lymphatischen Leukämie eingesetzt. Die meiste Erfahrung besteht vielleicht bei Hepatitis C in Bezug auf PEG-Interferon, was auch bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt wurde, wobei es nach meinem Wissen bisher keine Sicherheitsbedenken bestanden. Insofern würden wir von uns aus erst einmal aus den Erfahrungen aus anderen Entitäten bei den Kindern keine Signale sehen.

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

Herr Dr. Kaiser: Ich habe zunächst noch einen Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die beiden bereits bewerteten Präparate mit Orphan-Drug-Status mit der längeren Halbwertszeit sind ja Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es stand dem Hersteller also völlig frei, gegenüber diesen einen Vergleich zu machen und zu sagen, sie sind zumindest gleichwertig oder sind besser oder was auch immer. Das Problem ist ja, dass das nicht gemacht worden ist. Der G-BA hat übrigens auch in die Richtung beraten, dass genau ein solcher Vergleich sinnvoll gewesen wäre, wenn Sie den hätten machen wollen. Sie haben es nur leider nicht gemacht.

Ich komme jetzt aber noch einmal zu den Inhalten und zu den Aussagen zum Zusatznutzen. Zunächst einmal ist mir aufgefallen – und dann kann man fast schon Schluss machen –, dass Sie, Frau Thiele, gesagt haben, man könne hier sowieso keinen Zusatznutzen nachweisen; und Sie akzeptierten das. Das widerspricht erstens ein wenig den Äußerungen, die Sie im Dossier gemacht haben, und zweitens auch den Äußerungen Ihres Kollegen und Ihrer Kollegin, die im Nachhinein gekommen sind; denn Sie wollen auf Basis dieses Vorher-Nachher-Vergleichs dann eben doch sagen: Ja, wir haben irgendwie einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

In diesem Zusammenhang interessieren mich dann schon noch einmal zwei Dinge. Das eine ist: Wir haben ja dargelegt, warum der Vorher-Nachher-Vergleich hier eben nicht sinnvoll ist, und zwar deswegen, weil das, was Sie unter Studienbedingungen sehen, überhaupt nichts Besonderes ist. Das, was Sie an Blutungsraten unter Studienbedingungen sehen, ist das, was Sie auch bei anderen Präparaten unter Studienbedingungen sehen. Das ist auch das, was die DGHO in ihrer Ausführung gemacht hat. Das heißt, es ist genau sinnvoll, diese Dinge unter Studienbedingungen zu vergleichen. Sie haben sich dagegen entschieden, eine systematische Recherche zur Vergleichstherapie zu machen; das ist Ihre Sache. Es ist auch nicht so, dass das IQWiG und der G-BA sich ganz grundsätzlich solche Vergleiche aus einer einarmigen Studie nicht angeschaut hätten; vielmehr haben sie sich angeschaut, ob sie irgendwie heranzuziehen sind oder nicht. Das haben Sie nicht gemacht. Das heißt, Sie haben noch nicht einmal eine Möglichkeit gegeben, auch für IQWiG und G-BA, das zu beurteilen.

Sehr interessant ist, dass Sie jetzt auch als Reaktion auf unsere Dossierbewertung eine Tabelle eingefügt haben, Tabelle 1 in Ihrer Stellungnahme, in der Sie beschrieben haben, wie diejenigen Patienten, für die eine allein auf Basis der Frequenz möglicherweise adäquate prophylaktische Vorbehandlung vor Studienbeginn gegeben war – das sind übrigens nur acht in der gesamten Studie –, eigentlich bezüglich ihrer Blutungsrate vor Studienbeginn waren. Dort sieht man, dass Sie bezüglich Russland – das ist die Hälfte der Patienten – und bezüglich des westlichen Teils von Europa hierbei erhebliche Unterschiede haben. Das heißt, Sie zeigen eigentlich mit dieser Tabelle auf, dass genau das, was Sie gemacht haben, überhaupt nicht sinnvoll ist, weil hier nämlich ein ganz großer Versorgungskontext aus der Vorbehandlung mit hineinkommt. Sie haben eine annualisierte Blutungsrate bei den russischen Patienten zwischen 20 und 30 und bei den westeuropäischen um 4 bis 5. Das zeigen Sie mit dieser Tabelle.

Ich habe aber zu Ihrer Stellungnahme noch zwei Fragen. In dieser Tabelle 1 sind nur sieben Patienten; Sie selber schreiben in Ihrem Dossier, dass es acht Patienten gibt: Wo ist der achte?

Meine zweite Frage lautet wie folgt: Sie schreiben auf der Seite 42 – da geht es jetzt noch einmal um die Zielgelenke –, Sie hätten eine systematische Recherche zum Auftreten von Zielgelenksblutungen respektive der Auflösung von Zielgelenksblutungen für die Vergleichstherapie – so muss es ja sein – gemacht, weil Sie nämlich beschreiben, das sei bisher so noch nicht erreicht worden. Können Sie mir sagen, welche systematische Recherche das ist, wo Sie das gemacht haben und wo sie beschreiben ist? Die ist mir nicht bekannt.

Nur als Hinweis auch noch dazu: In den Unterlagen, die der G-BA auch zu den vorhergehenden Verfahren online gestellt hat, sehen Sie auch „Blutungsraten unter Studienbedingungen, bezogen auf Gelenke“. Sie haben bei den Präparaten, die bewertet worden sind, im Median teilweise null Blutungen. Null! Null Blutungen bedeutet: Sie werden ebenfalls einen ganz großen Anteil von Auflösungen von Zielgelenken haben. Sie bewegen sich im gleichen Rahmen mit der Zielgelenksauflösung, weil durch das, was Sie machen, indem Sie Patienten, die nicht unter Studienbedingungen behandelt werden, jetzt unter Studienbedingungen behandeln, womit genau dieser möglicherweise bestehende Studienvorteil „systematische Behandlung“ hineinkommt. Bei den russischen Patienten sehen Sie das ganz dramatisch, bei den europäischen sehen Sie das nicht so deutlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Schubert oder Herr Bassus; das ist mir egal. – Frau Schubert, bitte.

Frau Dr. Schubert (Novo Nordisk): Zum einen: Der Vorher-Nachher-Vergleich wurde deshalb angestrengt, weil wir durchaus gesehen haben, dass die prophylaktisch vorbehandelten Patienten eigentlich dem Standard nach behandelt wurden. Man kann aus den Patientendaten der von uns ausgesuchten Patienten mit prophylaktischer Vorbehandlung nicht nachweisen, dass diese nicht nach Vorgabe jeweils behandelt worden wären. Das IQWiG hat in seiner Beurteilung geschrieben, dass sich aus den Angaben über die Applikationsfrequenz für die Patienten nicht genau herauslesen lasse, ob diese Frequenz fachinformationsgerecht war. Wir haben dort einen Punkt „Other“; hier sind alle Patienten gelandet, die sich unter den vorgegebenen Antworten quasi nicht wiedergefunden haben, weil sie eine andere Frequenz haben. Wenn man dort die Dosierung betrachtet, dann sieht

man durchaus, dass diese Patienten nach einem Schema alle drei bis vier Tage, sozusagen alternierend, behandelt wurden. Nur ließ sich das unter diesen CRF-Eintragungsmöglichkeiten nicht unterbringen. Das heißt, diese Patienten sind schon vorbehandelt worden.

Bei den russischen Patienten sieht man in Bezug auf die Blutungshäufigkeiten vor Studienbeginn – deshalb auch unsere Tabelle – natürlich, dass sehr viele Blutungen eingetragen sind. Wir nehmen an und es gibt auch keinen Beweis dagegen, dass diese Patienten trotzdem, natürlich entsprechend den dortigen Umständen, behandelt wurden, dass aber die Dokumentation der Blutungsraten vor der Studie sicherlich nicht optimal war. Was man aber sieht, ist der Umstand, dass die Patienten aus UK und Deutschland durchaus sehr „realistische“ Werte zeigen. Da hat die Dokumentation funktioniert, und da lässt sich ganz eindeutig ablesen, dass sie richtig behandelt wurden und sie auch im Rahmen der Studie eine Verbesserung erfahren haben. Der Vorher-Nachher-Vergleich wurde von uns natürlich auch gerade deshalb angestrengt: Wir haben 13 Länder, 39 Zentren, sehr, sehr unterschiedliche Patienten, und von daher ist es immer besser, einen Patient in seiner Karriere in der Studie zu betrachten, als alle in einen Topf zu werfen. – Das wäre das eine.

Die Literaturrecherche haben wir in den Datenbanken durchlaufen lassen und geguckt: Welche Werte haben absolute Effekte für die patientenrelevanten Endpunkte? Wir konnten dort für uns sagen, dass eine Zielgelenksauflösung zu dem Zeitpunkt in dieser Höhe bisher nicht beschrieben war. Von daher müssten Sie mir noch einmal sagen, was Sie genau über diese Literaturrecherche weiter wissen möchten. – Das war es soweit, vielen Dank.

Herr Dr. Kaiser: Ich erinnere noch einmal an eine Frage, die ich auch gestellt habe und die Sie nicht beantwortet haben: Was ist mit dem achten Patienten, der eine dokumentierte drei- oder viertägige Frequenz hat? Ich fragte danach, weil Sie in der Tabelle nur sieben Patienten haben; das ist aber vielleicht noch ein anderer Punkt.

Zu den Aussagen, die Sie gerade gemacht haben: Alles das, was Sie beschreiben, ist, dass Sie den Vorher-Nachher-Vergleich noch viel, viel weniger verwenden können, als wir bisher überhaupt dachten, weil Sie jederzeit, bei allen Dingen, die irgendwie nicht so richtig passen, sagen, na ja, das ist vielleicht ein bisschen ungünstig gewesen, die haben vielleicht die Blutungsrate in Russland nicht so richtig dokumentiert, und das ist vielleicht nicht so eine gute Qualität, und dann passte das vielleicht nicht genau ins CRF herein, obwohl die eigentlich alle drei bis vier Tage hatten. Sie beschreiben, dass die Qualität der Datenerhebung vor Studienbeginn nicht ausreichend ist, um einen Vergleich zu machen, während eine Datenerhebung während der Studie selbstverständlich eine angemessene Qualität hat – denn die Studie führen Sie durch, um eine Zulassung zu bekommen –, und die Datenerhebung während der Studie Ihrer potenziellen Vergleichspräparate wäre eben genauso. Das heißt, Sie hätten mit einer gleichen Qualität von Datenerhebung arbeiten können. Ganz unabhängig davon, was methodisch an diesem Vorher-Nachher-Vergleich problematisch ist, arbeiten Sie mit schlechter Qualität der Datenerhebung versus gute Qualität der Datenerhebung. Aber es sei nur noch einmal gesagt: Das, was Sie in der Studie sehen, ist überhaupt kein Unterschied zu dem, was Sie in anderen Präparaten sehen.

Zu der Recherche, weil Sie danach auch noch einmal gefragt haben: In Ihrer Stellungnahme beschreiben Sie, dass Sie solche Effekte, von denen Sie sprechen, also wenig Zielgelenksblutungen, praktisch keine mehr, so noch nicht gesehen haben. Wenn man auf

die Bewertung des G-BA schaut, dann sieht man eben im Median null Blutungen. Null Blutungen in Gelenke bedeutet: Es muss auch eine Auflösung von Zielgelenken geben. Meine Frage ist: Von welcher Recherche sprechen Sie? Ich frage also noch gar nicht, ob diese Recherche korrekt durchgeführt worden ist, sondern danach, von welcher Recherche Sie sprechen. Wo ist diese Recherche dokumentiert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schubert, bitte.

Frau Dr. Schubert (Novo Nordisk): Die sollte in unserem Dossier sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Sie haben gerade von Ihrer Recherche im Dossier gesprochen, dass Sie – das ist auch in Ihrem Dossier beschrieben – eine systematische Recherche zu Ihrem Präparat gemacht haben. Wenn Sie eine systematische Recherche zu der Vergleichstherapie gemacht hätten, dann hätten Sie doch einen Vergleich systematisch mit der Vergleichstherapie angestellt. Sie haben doch gerade keine systematische Recherche zur Vergleichstherapie durchgeführt, weil Sie von vornherein gesagt haben, dass ein systematischer Vergleich mit Studien zur Vergleichstherapie aus Ihrer Sicht gar nicht geeignet war. Ich verstehe es nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schubert. – Ja, Frau Thiele.

Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk): Okay. – Herr Dr. Kaiser, ich denke, wir hatten Folgendes ganz deutlich gesagt: Wir waren davon ausgegangen, dass wir hier nicht ins AMNOG gehen müssen. Wir mussten kurzfristig ins AMNOG gehen. Meines Erachtens ist das, was Frau Schubert eben gerade dargestellt hat, der Versuch, hier – obwohl wir wissen, dass wir formal-juristisch keinen Zusatznutzen bekommen – dem AMNOG irgendwie gerecht zu werden. Wir sehen natürlich auch, dass die Evidenz sehr dünn ist. Wir sehen das allerdings auch bei den beiden anderen Orphan Drugs. Von daher können wir jetzt hier leider keine weiteren Auskünfte geben. Insbesondere zu dem achten Patienten, den Sie suchen, habe ich mich eben gerade noch einmal bei meinem Kollegen erkundigt: Auch hier müssen wir leider passen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Müller.

Herr Müller: Ich frage jetzt den Unternehmer auch noch einmal zu dem Aspekt der PEG-Akkumulation. Wir wissen natürlich, dass es auch jetzt schon andere Produkte gibt, die ebenfalls PEG haben, zum Beispiel das PEG-Interferon. Aber es fällt doch hier auf, dass sowohl die Zulassung als auch – Zum Beispiel hören wir von den französischen Institutionen, dass sie diese Frage jetzt sehr ernst nehmen. Sie haben ja von der EMA auch die Auflage einer Sicherheitsstudie bekommen. Ich frage noch einmal ganz konkret nach, damit wir uns damit noch einmal befassen können: Was machen Sie da, und welche Daten liegen zurzeit vor? Wie lange sind Patienten zurzeit nachbeobachtet, die das Produkt bekommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wirz.

Herr Dr. Wirz (Novo Nordisk): Sie sprechen als Erstes den Punkt an, wie lange Patienten schon behandelt sind. – Sie sind bis zu fünf Jahre behandelt, und dabei handelt es sich um Kinder.

Folgendes haben wir gemacht: Wir haben aus den Tiermodellen sozusagen ein PK-Modell gemacht, einmal ein Pharmakokinetikmodell für PEG. Darin haben wir festgestellt oder berechnet, dass es ungefähr zwei Jahre dauert, bis man einen Steady State erreicht. Also, nach zwei Jahren erreicht man diesen Steady State im Plexus Choroideus, und darum ging es meines Erachtens vor allem bei all den Diskussionen. Wir haben also Patienten, die schon länger auf diesem Steady State sind.

Zu den Kinderstudien müsste ich noch sagen, dass die EMA uns nicht dazu verpflichtet hat, diese zu beenden, weil bis jetzt keine Hinweise auf PEG-spezifische unerwünschte Wirkungen entstehen, was immer sie auch sein könnten; man weiß das nicht so genau, was man da genau suchen sollte. Man geht aber davon aus, dass man etwas Neurologisches suchen würde.

Was wir mit der EMA diskutieren – wir sind dabei, das zu finalisieren –, ist die Frage, wie diese Sicherheitsstudie aussehen soll. Im Moment sieht es so aus, dass wir da einfach möglichst viele Patienten, die behandelt werden, einschließen, und spezifisch so gut wie möglich auch neurologische Untersuchungen machen, dass wir weiterhin PEG-Plasmaspiegel messen, um noch einmal nachzuweisen, dass wir diesen Steady State erreichen. Wie gesagt, auch die Kinderstudien laufen weiter. Da ist jetzt in der Diskussion, dass sie länger weiterlaufen, als eigentlich geplant war, und dass wir dort ebenfalls diese neurologischen Untersuchungen vornehmen und so gut wie möglich auch PEG-Plasmaspiegel messen. Die Diskussionen mit der EMA halten im Moment noch an.

Aber ich will noch einmal sagen, dass wir klinisch überhaupt keine Hinweise auf irgendwelche unerwünschten Nebenwirkungen gefunden haben, die man bei anderen vergleichbaren Präparaten – ich spreche da von Faktor-IX-Präparaten – gesehen hätte. Das Sicherheitsprofil ist also vergleichbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Reicht das, Herr Müller?

Herr Müller: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Patientenvertretung, Herr Kalnins.

Herr Kalnins: Ich habe mehrere Nachfragen, darunter eine an das Pharmaunternehmen. An sich ist die Halbwertszeit ja sehr ähnlich wie bei den anderen Produkten, die bereits auf dem Markt sind. Wie erklärt ihr euch den genannten höheren Peak-Spiegel? Kommt er eventuell nur dadurch zustande, dass, wenn man intravasal/extravasal Faktor IX misst, eben dadurch ein höherer Spiegel zustande kommen kann? Anderenfalls verstehe ich das nicht ganz.

Die andere Frage bezieht sich auf PEG. Wir als Patientenvertretung sind, wie gesagt, absolut skeptisch bei Anwendung bei Kindern und sind auch der Meinung, dass auch bei Jugendlichen Kontrollen hinsichtlich der Höhe von PEG und in Bezug darauf stattfinden sollten, ob nicht doch irgendwo Ablagerungen geschehen. Wir sind der Meinung, dass es einfach mit verbindlich sein soll, dass dies untersucht werden sollte; auch wenn es bereits angewendet ist. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? Wer möchte? – Herr Wirz.

Herr Dr. Wirz (Novo Nordisk): Dann fange ich mit dem PEG an. In den momentanen Studien, den kontrollierten Studien, haben wir Patienten bis zwölf Jahre eingeschlossen. Wie gesagt, da werden wir weiter beobachten. Wir sind auch dabei, noch bessere Instrumente zu entwickeln, wie wir spezifisch auf neurologische Nebenwirkungen schauen können, weil da die Hauptbedenken waren. Es ist bei Nicht-Tiermodellen extrem schwierig, Gewebeproben zu nehmen und da zu schauen, ob wir irgendwo etwas finden würden. Also, wir sind da wirklich darauf angewiesen, Laborwerte zu messen und festzustellen, wie gut die Nieren funktionieren und wie gut die Leber funktioniert. Wir schauen sehr genau auf diese neurologischen Dinge, aber wir können schlecht Biopsien in Patienten machen und die Gewebe anschauen, um zu sehen, wo etwas ist. Also müssen wir da indirekte Zeichen heranziehen.

Herr Dr. Bassus (Novo Nordisk): Kurzes Statement zur Halbwertszeit. Es ist genauso, wie Sie vermutet haben, dass das Refixia wahrscheinlich intravasal bleibt und deshalb einen höheren Peak hat, auch eine sehr hohe AOC im Vergleich zu beiden anderen Produkten und deshalb über die Zeitdauer auch einen größeren Faktorschutz hat. Wo das extravasale bleibt, wissen wir im Moment nicht; dazu gibt es keine Untersuchung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Noch weitere Nachfragen? Patientenvertretung? – Okay. – Weitere Fragen aus der Runde sehe ich nicht. – Möchten Sie noch einmal kurz zusammenfassen, Frau Thiele?

Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk): Uns war durchaus klar, dass sehr viele Fragen offenbleiben. Wir denken, dass dies für die anderen Wettbewerbsprodukte ebenso der Fall ist. Die Evidenzlage ist bedauerlicherweise – das hat Herr Dr. Kaiser ja gesagt – sehr dünn.

Noch einmal zurück zu dem, was ich nicht als Vorwurf bezeichnen will, zu der Tatsache, dass wir dahin gehend beraten worden sind, Vergleichsstudien zu Alprolix und Idelvion durchzuführen: Das war natürlich insofern in der Kürze der Zeit ein bisschen schwierig, nachdem wir im Frühjahr 2016 mitgeteilt bekamen, dass wir eben nicht AMNOG-pflichtig sind. Ansonsten hätten wir das sicherlich etwas anders aufgesetzt.

Die Situation ist jetzt, wie sie ist. Nichtsdestotrotz sehen wir die gleiche Evidenzlage; das hat Herr Wörmann ja auch eindrucksvoll unterstrichen. Ich möchte hier noch einmal betonen, dass Novo Nordisk durchaus in der Lage ist, sich Gedanken zu einer wirtschaftlichen Versorgung mit dem Produkt zu machen. Ich hoffe, dass Sie das in Ihrer Beurteilung berücksichtigen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese zusammenfassende Stellungnahme, danke für die Beantwortung der Fragen, die erfolgt ist, soweit es auf Basis der limitierten Evidenz, die ich Ihnen gar nicht schuldhaft vorwerfe – das hat auch sonst niemand gemacht –, möglich war. Wir werden das dann eben zu werten haben. – Danke, dass Sie da waren. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 11.51 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2017-B-054 Nonacog beta pegol

Stand: Mai 2017

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

Nonacog beta pegol Zur Behandlung der Hämophilie B

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

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

nicht angezeigt

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

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

- Albutrepenonacog alfa (Anlage XII – Nutzenbewertung nach §35a SGB V, Beschluss vom 01. Dezember 2016)
- Eftrenonacog alfa (Anlage XII – Nutzenbewertung nach §35a SGB V, Beschluss vom 15. Dezember 2016)

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Handelsname ATC-Code	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nonacog beta pegol ATC-Code Refixia®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung/Zulassungsantrag: „Refixia® ist indiziert für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel).“
Faktor-IX-Präparate	
Plasmatische Präparate	
AlphaNine® Berinin® Mononine® Octanine® B02BD04	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) <i>bzw.</i> Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel)
Haemonine® B02BD04	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). Haemonine wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 6 Jahren und älter.
Immunine® B02BD04	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). IMMUNINE ist für die Anwendung in allen Altersgruppen – bei Kindern älter als 6 Jahre bis hin zu Erwachsenen – indiziert. Die Anwendung von IMMUNINE bei Kindern unter 6 Jahren kann nicht empfohlen werden, da hierzu nur unzureichende Daten vorliegen.
Rekombinante Präparate	
BeneFix® Nonacog alfa B02BD09	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel). BeneFIX kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Rixubis Nonacog gamma B02BD29	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitalem Faktor-IX-Mangel). RIXUBIS ist für Patienten aller Altersgruppen indiziert.
Alprolix Eftrenonacog alfa B02BD34	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). ALPROLIX kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.
Idelvion Albutrepenona cog alfa B02BD33	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Haemophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel). IDELVION kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.
Kombination verschiedener Gerinnungsfaktoren	
Beriplex® Cofact® B02BD01	Kombinationspräparate aus den Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X Behandlung von Blutungen und perioperative Vorbeugung bei erblichem Mangel an einem der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, wenn kein gereinigtes spezifisches Gerinnungsprodukt zur Verfügung steht.
Prothromplex® B02BD01	Kombinationspräparat aus den Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X Behandlung und perioperative Prophylaxe von Blutungen bei angeborenem Mangel von Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, wenn das gereinigte, spezifische Gerinnungsfaktoren-Konzentrat nicht zur Verfügung steht. Prothromplex NF 600 ist indiziert für Erwachsene. Da nur unzureichende pädiatrische Daten vorliegen, kann die Anwendung von Prothromplex NF 600 bei Kindern nicht empfohlen werden.
Feiba NF® B02BD03	Eine mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing- Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-B-Patienten mit FIXInhibitor

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Weitere Präparate

NovoSeven®
Eptacog alfa
B02BD08

Rekombinanter Faktor VIIa

NovoSeven® wird angewendet zur Behandlung von Blutungen und Prophylaxe von Blutungen im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen bei folgenden Patientengruppen:

- bei Patienten mit angeborener Hämophilie mit Hemmkörpern gegen Blutgerinnungsfaktoren VIII oder IX > 5 Bethesda-Einheiten (BE)
- bei Patienten mit angeborener Hämophilie, bei denen mit einem starken Anstieg des Hemmkörpers bei Verabreichung von Faktor VIII oder Faktor IX zu rechnen ist
[...]

Quelle: Lauer-Taxe, Fachinformation, AMIS

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Systematische Recherche:	6
Indikation:	6
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse.....	8
Cochrane Reviews	10
Systematische Reviews	15
Leitlinien.....	20
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	25
Cochrane Library	25
Literatur:.....	27

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Hämophilie B durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 28.04.2017 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 255 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 10 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

„Für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel)“

Abkürzungen:

aPCC	Activated prothrombin complex concentrate
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BD	Bodily Pain

BU	Bethesda units
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
ED	Exposure days
EQ-5D	EuroQoL-5-Dimension
EQ-VAS	EuroQoL Visual Analogue Scale
FEIBA NF	Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity, Nanofiltered
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GH	General Health
GIN	Guidelines International Network
h	hour
HA	Haemophilia A
HB	Haemophilia B
HRQoL	health-related quality of life
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
m	Month
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NS	Not significant
OD	on-demand treatment
PCC	Prothrombin complex concentrates
PCS	Physical Component Summary
Pro-FEIBA	Prophylaxis with Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity
rFVIIa	recombinant factor VII
rFVIX	recombinant factor IX
rFVIXFc	recombinant FVIXFc
RP	Role-Physical
SD	standard deviation
SF	Social Functioning
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
tiw	thrice-weekly
TRIP	Turn Research into Practice Database
VAS	Visual analogue scale
Vs.	Versus
VT	Vitality
VWD	Von Willebrand Disease
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

<p>G-BA, 2016 [6]. 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 – Eftrenonacog alfa vom 15. Dezember 2016</p>	<p>Fazit: Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. Mai 2016): Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). ALPROLIX kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.</p> <p>Ausmaß des Zusatznutzens: Nicht quantifizierbar</p>
<p>G-BA, 2016 [5]. 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 – Albutrepenonacog alfa</p>	<p>Fazit: 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.</p> <p>Ausmaß des Zusatznutzens: nicht quantifizierbar</p>
<p>IQWiG, 2015 [8]. Therapie von Hämophilie-Patienten (Rapid Report, A13-07)</p>	<p>Fragestellung/Ziele:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Eine Kartierung der Evidenzlage in der langfristigen Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B mit Faktorpräparaten. 2) Nutzenbewertung der prophylaktischen gegenüber einer anlassbezogenen Therapiestrategie in der langfristigen Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. <p>Methoden: Systematische Literaturrecherche, Ein- und Ausschlusskriterien, Selektion relevanter Studien, Datenextraktion</p> <p>Ergebnis:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Für Hämophilie B nur 2 Studien identifiziert: (siehe Anlage 1) <ul style="list-style-type: none"> • Valentino 2014 HB: hochfrequente versus niedrigfrequente Standardprophylaxe mit Faktor 3090A1-400-WW (Valentino 2014 HB) <p style="font-size: small;">Pfizer. Study comparing on-demand treatment with two prophylaxis regimens of BeneFIX In patients with severe hemophilia B: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.08.2011 [Zugriff: 17.06.2014]. URL:</p>

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00364182>.

Shafer F, Smith L, Vendetti N, Rendo P, Carr M. Lack of seasonal variation in bleeding and patient-assessed pain patterns in patients with haemophilia B receiving on-demand therapy. *Haemophilia* 2014; 20(3): 349-353.

Valentino LA, Rusen L, Elezovic I, Smith LM, Korth-Bradley JM, Rendo P. Multicentre, randomized, open-label study of on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in haemophilia B subjects. *Haemophilia* 2014; 20(3): 398-406.

Wyeth. A multicenter, open-label study to compare on-demand treatment with 2 prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX (BeneFIX) reformulated drug product (rFIX-R) in subjects with severe hemophilia B: study 3090a1-400-WW (B1821002); final report [unveröffentlicht]. 2011.

- Lindvall 2012: Hämophilie A und B: Standardprophylaxe vs. alternatives prophylaktisches Therapieregime;
Lindvall K, Astermark J, Björkman S, Ljung R, Carlsson KS, Persson S et al. Daily dosing prophylaxis for haemophilia: a randomized crossover pilot study evaluating feasibility and efficacy. *Haemophilia* 2012; 18(6): 855-859.

2) keine Studien zu dieser Fragestellung für Hämophilie B identifiziert

Suche nach LL: Von den Leitlinien wurden ausschließlich Empfehlungen zur schweren Hämophilie A angegeben. Spezifische Empfehlungen zur Hämophilie B liegen nicht vor.

Fazit:

nur 2 Studien schlossen Patienten mit Hämophilie B ein (Vergleich unterschiedlicher prophylaktischer Therapieregime), allerdings liegen zur Hämophilie B für viele Fragestellungen keine Daten vor:

[...] Für den Vergleich der prophylaktischen gegenüber der anlassbezogenen Behandlung mit Faktor IX bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Hämophilie B liegen keine Daten vor.[...]

Cochrane Reviews

<p>Coppola A et al., 2015 [3].</p> <p>Treatment for preventing bleeding in people with haemophilia or other congenital bleeding disorders undergoing surgery (Review)</p>	<p>Fragestellung</p> <p>To assess the effectiveness and safety of different haemostatic regimens (type, dose and duration, modality of administration and target haemostatic levels) administered in people with haemophilia or other congenital bleeding disorders for preventing bleeding complications during and after surgical procedures.</p>
	<p>Methodik</p> <p>Population: Children and adults with a known CBD (Congenital bleeding disorders, any severity) undergoing any surgical intervention, with any follow up available.</p> <p>Intervention/Komparator: Any haemostatic treatment regimen compared to no treatment or to another active regimen.</p> <p>Endpunkt</p> <p><i>Primary outcomes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortality • Blood loss assessed objectively <ul style="list-style-type: none"> ○ during surgery <ul style="list-style-type: none"> ▪ by variation of haemoglobin levels ▪ by transfusion requirement (number of red blood cell (RBC) units infused) ○ after surgery <ul style="list-style-type: none"> ▪ by variation of haemoglobin levels ▪ by transfusion requirement (number of RBC units infused) • Need for re-intervention <p><i>Secondary outcomes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Need for additional unplanned dosing of the drug under study • Need for alternative haemostatic treatment • Haemostatic effectiveness (as assessed and rated by the surgeon or the treating physician) • Achievement of sustained target haemostatic levels (as measured by lab test during or after surgery) • Duration of replacement treatment • Concentrate consumption • Thromboembolic adverse events • De novo inhibitor development <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): last search: 20 November 2014 (No restrictions on dates, language, publication type or status)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 RCTs (davon 2 relevant für Hämophilie B), n=53</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: <i>Cochrane Risk of Bias tool</i></p>

Ergebnisdarstellung

Pruhti 2007:

- Open-label multicentre RCT
- 24 male participants with congenital haemophilia A or B with inhibitors undergoing elective major surgery
[Anmerkung: unklarer Anteil Patienten mit Hämophilie B]
- Age: median (range) 37.4 (10 - 67) years and 26.7 (11 - 53) years in the 2 treatment inhibitor groups
- Bolus infusion: 90 µg/kg rFVIIa every 2 hours during surgery through day 5, then every 4 hours for days 6 - 10
- Continuous infusion: 50 µg/kg/hour through day 5, then 25 µg/kg/hour for days 6 - 10
- Sample size not sufficient for adequate statistical power in either efficacy and safety analysis
- Unclear to high risk of bias

Shapiro 1998:

- 29 males with haemophilia and inhibitors (25 haemophilia A, 3 haemophilia B, 1 acquired FVIII inhibitor) undergoing elective surgeries (11 major, 18 minor)
[Anmerkung: geringer Anteil Patienten mit Hämophilie B]
- Age: range 0 - 40 years (0 - 4, n = 9; 5 - 16, n = 13; 17 - 40, n = 7)
- Haemostatic treatment with rFVIIa as IV bolus at 35 µg/kg or 90 µg/kg,
- Low risk of bias

Endpunkte:

Need for additional unplanned dosing of the drug under Study: Not statistically significant

Need for alternative haemostatic treatment: Not statistically significant

Haemostatic effectiveness (as assessed and rated by the surgeon or the treating physician)

- = primary efficacy end-point in the included trials
- Pruhti 2007: all time-point efficacy assessments were comparable in the two treatment groups
- Shapiro 1998: no difference in the percentage of participants with satisfactory haemostasis was found between the low-dose and high-dose rFVIIa groups in the intra-operative period, at wound closure and in the following 24 hours

Duration of replacement treatment

- Pruhti 2007: median duration of rFVIIa treatment was similar in the bolus and continuous infusion arms
- Shapiro 1998: clear reduction in the number of days of dosing (and

	<p>consequently of drug injections) required in the high-dose group than in the low-dose group in participants undergoing major surgery. In minor surgery participants, the number of days dosing was similar in both groups</p> <p><i>Thromboembolic adverse events</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • [...] one participant in the low-dose rFVIIa arm reported a thrombosis of the right internal jugular vein on day three following central venous catheter placement (Shapiro 1998). • In the Pruthi trial, one participant receiving rFVIIa bolus infusion for left total knee arthroplasty developed thrombosis of the left popliteal vein and the proximal peroneal vein on POD 10. [...] no site used pharmacological thromboprophylaxis (Pruthi 2007). <p>Referenzen</p> <p>Pruthi RK, Mathew P, Valentino LA, Sumner MJ, Seremetis S, Hoots WK, et al. Haemostatic efficacy and safety of bolus and continuous infusion of recombinant factor VIIa are comparable in haemophilia patients with inhibitors undergoing major surgery. Results from an open-label, randomized, multicenter trial. <i>Thrombosis and Haemostasis</i> 2007;98:726–32.</p> <p>Shapiro AD, Gilchrist GS, Hoots WK, Cooper HA, Gastineau DA. Prospective, randomised trial of two doses of rFVIIa (NovoSeven) in haemophilia patients with inhibitors undergoing surgery. <i>Thrombosis and Haemostasis</i> 1998;80 (5):773–8.</p> <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>There is insufficient evidence from randomised controlled trials to assess the most effective and safe haemostatic treatment to prevent bleeding in people with haemophilia</p> <p>Hinweise durch FB Med</p> <p>Col:</p> <p>Dr Antonio Coppola paid lecturer or board member to Bayer, Biotest and Kedrion in the previous 36 months.</p> <p>Dr Matteo Nicola Dario Di Minno paid lecturer or board member and received funds for researches unrelated to the present study from Pfizer, Bayer and Novo Nordisk in the previous 36 months.</p> <p>Dr Jerzy Windyga received fees as speaker, board member, or consultant and funding for clinical trials not related to the present study from Baxter, Bayer, Biogen Idec, CSL Behring, GlaxoSmithKline, LFB, Novo Nordisk, Octapharma and Pfizer in the previous 36 months.</p> <p>Dr Antonella Tufano: none known.</p> <p>Dr Cindy Yeung: none known.</p>
<p>Matino D et al., 2015 [9].</p> <p>Recombinant factor VIIa concentrate versus plasma-derived</p>	<p>Fragestellung</p> <p>To determine the clinical effectiveness of recombinant factor VIIa concentrate compared to plasma-derived concentrates for treating acute bleeding episodes in people with haemophilia and inhibitors</p> <p>Methodik</p> <p>Population: Children and adults with haemophilia, of all degrees of severity diagnosed by decreased blood levels of functional procoagulant FVIII or FIX and with FVIII or FIX inhibitors of any titre.</p>

<p>concentrates for treating acute bleeding episodes in people with haemophilia and inhibitors (Review)</p> <p>+</p> <p>Golestani, M., et al, 2014 [7].</p> <p>Comparison of bypassing agents in bleeding reduction in treatment of bleeding episodes in patients with haemophilia and inhibitors</p>	<p>Intervention/Komparator: Recombinant FVIIa concentrate (rFVIIa) compared to human plasma-derived concentrates (high-dose human or recombinant FVIII or FIX concentrate; PCCs; aPCC). Comparisons with animal-derived products were excluded.</p> <p>Endpunkte:</p> <p><i>Primary outcomes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Early cessation of bleeding measured by <ul style="list-style-type: none"> ○ changes on any subjective or objective pain and mobility scale or ○ by the volume of haematoma assessed radiologically at any point in the first 48 hours <p><i>Secondary outcomes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Number of participants requiring additional or alternative treatment • Number of participants with adverse effects (thromboses; allergic reactions) • Correction of abnormal haemostatic laboratory test results <p>Suchzeitraum/Datenbanken: Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): most recent search: 23 September 2015 (No restrictions on dates, language, publication type or status)</p> <p>Studiendesigns: Randomised (RCTs) and quasi-randomised controlled clinical trials.</p>
	<p>Ergebnisse</p> <p>1 relevante Studie: Young 2008:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Open-label cross-over multicentre 3-tier RCT. • Age: mean 19.5 years (range 1 - 54 years). • The comparison between rFVIIa and aPCC was open label, while the comparison between the two different rFVIIa regimens was concealed • Outcome assessor was blinded. • Individuals with severe haemophilia A and B with inhibitor (the number of participants with A and B was not separately specified). A total of 42 were randomised, with 21 completing all 3 arms of treatment • Activated rrF VII (NovoSeven®) 90mcg/kg as IV bolus administered at 0, 3 and 6 hours. Activated recombinant factorVII (NovoSeven®) 270mcg/kg as single IVbolus (followed by 2 placebo infusions) aPCC (FEIBA®) 75 IU/kg as a single IV bolus <p><u>Ergebnisse:</u></p> <p><i>changes on any subjective or objective pain and mobility scale:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • no significant difference between the treatment groups <p><i>Number of participants requiring additional or alternative Treatment:</i></p>

- A total of eight bleeding episodes for aPCC, two for rFVIIa 270mcg/kg and two for rFVIIa 90mcg/ kg x 3 doses required additional medication.
- The difference between rFVIIa 270 mcg/kg versus aPCC was statistically significant (P = 0.032). The efficacy difference between the aPCC treatment group and the rFVIIa 90 mcg/kg x 3 doses did not reach statistical difference (P = 0.069).

Referenzen

Young G, Shaffer FE, Rojas P, Seremetis S. Single 270 mcg/kg -dose rFVIIa versus standard 90 mcg/kg – dose rFVIIa and APCC for home treatment of joint bleeds in haemophilia patients with inhibitors: a randomized comparison. Haemophilia 2008;14(2):287–94.

Anmerkungen/Fazit der Autoren:

We would like to highlight that we found a relevant difference in treatment efficacy independent of the drug used, i.e. aPCC or rFVIIa, [...] (... 40% in the Young trial)

However, there is a need for further, well-designed, adequately-powered, randomised controlled trials to assess the relative benefits and risks of using recombinant factor VIIa compared to human plasma derived concentrates in people with haemophilia with inhibitors.

Systematische Reviews

<p>Oladapo AO et al., 2015 [10].</p> <p>Health-related quality of life assessment in haemophilia patients on prophylaxis therapy: a systematic review of results from prospective clinical trials</p>	<p>Fragestellung</p> <p>The objective was to examine the methods of HRQoL assessment, summarize the current evidence and to assess whether the findings support the use of prophylaxis in improving HRQoL in haemophilia.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Population: subjects had congenital haemophilia A or B, including those with inhibitors</p> <p>Intervention: prophylaxis in haemophilia</p> <p>Komparator: keine Angaben</p> <p>Endpunkt: HRQoL was measured quantitatively using a validated instrument.</p> <p>Suchzeitraum: (Aktualität der Recherche): PubMed, EMBASE und ClinicalTrials.gov published up to May 15, 2014</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 15 publications (10 full-text articles and 5 conference abstracts) of 13 clinical trials</p> <hr/> <p>Ergebnisdarstellung</p> <p>RCTs zu Patienten mit Hämophilie B</p> <hr/> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; font-size: small;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">First author, year study region(s)</th> <th style="text-align: left;">Description</th> <th style="text-align: left;">Treatment</th> <th style="text-align: left;">Subjects</th> <th style="text-align: left;">HRQoL assessment</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="vertical-align: top;">Windyga [18,23] Europe, Asia and Latin America</td> <td style="vertical-align: top;">Multicentre, controlled, Phase 1/3 trial with 2 comparisons: • Randomized, blinded PK crossover comparison of BAX326 and a licensed comparator rFIX • Randomized (open-label) → OD or prophylaxis for 6 m (or >50 EDs) PK was re-evaluated in subjects receiving prior PK testing</td> <td style="vertical-align: top;">rFIX (nonacog gamma; BAX326; Rixubis®; Baxter Healthcare Corporation, Westlake Village, CA, USA) • Prophylaxis: 40-60 IU kg⁻¹ biw • OD: per body weight and desired FIX rise</td> <td style="vertical-align: top;">Open-label phase: • Total, n = 73 • Severe (53.4%) or moderately severe HB • Median age, 33.5 y • % with ≥1 target joint at study entry: 65.8%</td> <td style="vertical-align: top;">SF-36v2 at baseline and at week 26 HRQoL outcomes: • Prophylaxis, n = 53 • OD, n = 13 Sub-analyses: • 42 subjects who switched to prophylaxis from intermittent prophylaxis/OD • 23 subjects with zero bleeding events</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">Wyrwich, (abstract) and Wyrwich, (abstract) [21,24,27] B-LONG Europe, North America, Australia, Latin America, Asia, Africa</td> <td style="vertical-align: top;">Multicentre, open-label, non-randomized, Phase 2/3 study Patients treated with prior prophylaxis → Group 1 or Group 2. Those treated OD could enrol in any group. Patients requiring major surgery could enter Group 4.</td> <td style="vertical-align: top;">rFIXFc (eftrenonacog alfa; Alprolix™, Biogen Idec, Weston, MA, USA) • Group 1: 50 IU kg⁻¹ qw • Group 2: 100 IU kg⁻¹ at 10-day intervals with intervals adjusted as needed • Group 3-OD: 20-100 IU kg⁻¹ • Group 4: rFIXFc for perioperative care</td> <td style="vertical-align: top;">• Total, n = 115 • Severe HB • Mean age, 33.6 y • % with ≥1 target joint at study entry: NR</td> <td style="vertical-align: top;">EQ-5D and Haem-A-QoL at baseline and week 26 51 subjects treated with prophylaxis completed the Haem-A-QoL at both baseline and at week 26: • Individualized interval prophylaxis, n = 13 • Weekly prophylaxis, n = 38</td> </tr> </tbody> </table> <hr/> <p>Ergebnisse:</p>	First author, year study region(s)	Description	Treatment	Subjects	HRQoL assessment	Windyga [18,23] Europe, Asia and Latin America	Multicentre, controlled, Phase 1/3 trial with 2 comparisons: • Randomized, blinded PK crossover comparison of BAX326 and a licensed comparator rFIX • Randomized (open-label) → OD or prophylaxis for 6 m (or >50 EDs) PK was re-evaluated in subjects receiving prior PK testing	rFIX (nonacog gamma; BAX326; Rixubis®; Baxter Healthcare Corporation, Westlake Village, CA, USA) • Prophylaxis: 40-60 IU kg ⁻¹ biw • OD: per body weight and desired FIX rise	Open-label phase: • Total, n = 73 • Severe (53.4%) or moderately severe HB • Median age, 33.5 y • % with ≥1 target joint at study entry: 65.8%	SF-36v2 at baseline and at week 26 HRQoL outcomes: • Prophylaxis, n = 53 • OD, n = 13 Sub-analyses: • 42 subjects who switched to prophylaxis from intermittent prophylaxis/OD • 23 subjects with zero bleeding events	Wyrwich, (abstract) and Wyrwich, (abstract) [21,24,27] B-LONG Europe, North America, Australia, Latin America, Asia, Africa	Multicentre, open-label, non-randomized, Phase 2/3 study Patients treated with prior prophylaxis → Group 1 or Group 2. Those treated OD could enrol in any group. Patients requiring major surgery could enter Group 4.	rFIXFc (eftrenonacog alfa; Alprolix™, Biogen Idec, Weston, MA, USA) • Group 1: 50 IU kg ⁻¹ qw • Group 2: 100 IU kg ⁻¹ at 10-day intervals with intervals adjusted as needed • Group 3-OD: 20-100 IU kg ⁻¹ • Group 4: rFIXFc for perioperative care	• Total, n = 115 • Severe HB • Mean age, 33.6 y • % with ≥1 target joint at study entry: NR	EQ-5D and Haem-A-QoL at baseline and week 26 51 subjects treated with prophylaxis completed the Haem-A-QoL at both baseline and at week 26: • Individualized interval prophylaxis, n = 13 • Weekly prophylaxis, n = 38
First author, year study region(s)	Description	Treatment	Subjects	HRQoL assessment												
Windyga [18,23] Europe, Asia and Latin America	Multicentre, controlled, Phase 1/3 trial with 2 comparisons: • Randomized, blinded PK crossover comparison of BAX326 and a licensed comparator rFIX • Randomized (open-label) → OD or prophylaxis for 6 m (or >50 EDs) PK was re-evaluated in subjects receiving prior PK testing	rFIX (nonacog gamma; BAX326; Rixubis®; Baxter Healthcare Corporation, Westlake Village, CA, USA) • Prophylaxis: 40-60 IU kg ⁻¹ biw • OD: per body weight and desired FIX rise	Open-label phase: • Total, n = 73 • Severe (53.4%) or moderately severe HB • Median age, 33.5 y • % with ≥1 target joint at study entry: 65.8%	SF-36v2 at baseline and at week 26 HRQoL outcomes: • Prophylaxis, n = 53 • OD, n = 13 Sub-analyses: • 42 subjects who switched to prophylaxis from intermittent prophylaxis/OD • 23 subjects with zero bleeding events												
Wyrwich, (abstract) and Wyrwich, (abstract) [21,24,27] B-LONG Europe, North America, Australia, Latin America, Asia, Africa	Multicentre, open-label, non-randomized, Phase 2/3 study Patients treated with prior prophylaxis → Group 1 or Group 2. Those treated OD could enrol in any group. Patients requiring major surgery could enter Group 4.	rFIXFc (eftrenonacog alfa; Alprolix™, Biogen Idec, Weston, MA, USA) • Group 1: 50 IU kg ⁻¹ qw • Group 2: 100 IU kg ⁻¹ at 10-day intervals with intervals adjusted as needed • Group 3-OD: 20-100 IU kg ⁻¹ • Group 4: rFIXFc for perioperative care	• Total, n = 115 • Severe HB • Mean age, 33.6 y • % with ≥1 target joint at study entry: NR	EQ-5D and Haem-A-QoL at baseline and week 26 51 subjects treated with prophylaxis completed the Haem-A-QoL at both baseline and at week 26: • Individualized interval prophylaxis, n = 13 • Weekly prophylaxis, n = 38												

Windyga et al.:

- Within-group HRQoL changes at 6 m:
 - Prophylaxis: PCS significantly improved from baseline (mean change, 2.60; P = 0.019) with statistically and clinically meaningful mean improvements in BP (3.45; P = 0.015) and RP (3.47; P = 0.016). On Demand Treatment (OD): No significant changes
 - Sub-analyses: Patients switched to prophylaxis from intermittent prophylaxis/OD had statistically and clinically meaningful mean improvements
 - in PCS (3.21; P = 0.014),
 - BP (3.71; P = 0.026),
 - RP (4.43; P = 0.008),
 - VT (3.71; P = 0.04),
 - SF (5.06; P = 0.002) and
 - GH (3.40; P = 0.009).
- Subjects with zero bleeding events had statistically and clinically meaningful reduction in bodily pain (difference in mean BP, 4.19; P = 0.038) vs. subjects with ≥ 1 haemorrhages.

Wyrwich et al.: B-Long study

Analyses were reported for the total Haem-A-QoL score and Physical Health and Sports & Leisure domains only and were limited to only subjects treated with prophylaxis.

- Comparison of differences in Haem-A-QoL at baseline and at week 26 within treatment arms:
 - Weekly prophylaxis led to significant improvements from baseline
 - in the total score (n = 34; mean change \pm SD, -6.5 \pm 8.7; P = 0.0001)
 - and scores for Physical Health (n = 38; -12.9 \pm 17.6; P < 0.0001)
 - and Sports & Leisure (n = 30; -12.1 \pm 21.2; P = 0.0039),
 - whereas only Physical Health improved significantly with individualized interval prophylaxis (dosing starting at 10-day intervals; n = 13; -15.8 \pm 13.2; P < 0.001).

Referenzen

18 Windyga J, Lissitchkov T, Stasyshyn O et al. 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 \leq 2%) haemophilia B. Haemophilia 2014a; 20: 15–24.

23 Windyga J, Lin VW, Epstein JD et al. Improvement in health-related quality of life with recombinant factor IX prophylaxis in severe or moderately severe haemophilia B patients: results from the BAX326 Pivotal Study. Haemophilia 2014b; 20: 362–8.

27 Wyrwich KW, Krishnan S, Auguste P et al. Health-related quality of life data changes over time using Haem-A-QoL scores in the B-LONG clinical study of recombinant factor IX Fc fusion protein. Presented at the World Federation of Hemophilia (WFH) World Congress. 2014. Abstract no. P-M- 221. 2014.

24 Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. N Engl J Med 2013; 369: 2313–23.

21 Wyrwich K, Auguste P, vonMaltzahn R et al. Psychometric evaluation of health-related quality of life assessments from the Along and Blong hemophilia clinical trials. Presented at the 55th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition. 2013. Abstract number: 423. 2013.

Anmerkungen/Fazit der Autoren

	<p>Improvements in HRQoL following prophylaxis were observed with the EQ-VAS, SF-36 and haemophilia-specific instruments in adult patients and were associated with reduced pain, fewer restrictions in physical activities and better general health. [...] Despite study differences, consistent trends suggested that patients previously treated solely on-demand and those who experienced marked reductions in the frequency of bleeding with prophylaxis had a greater improvement in HRQoL. Conclusion: Contrary to findings of observational studies, the results from the majority of prospective trials using validated instruments showed positive trends for improved HRQoL with prophylaxis in adults.</p> <p><i>Hinweise zum Review:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Aufgrund der limitierten Evidenz wurde dieser SR trotz fehlender Qualitätsbewertung der Primärstudien in die Evidenzsynopse aufgenommen. Das Verzerrungspotential durch unterschiedliche methodische Qualität der Primärstudien kann nicht eingeschätzt werden.</i>
<p>Coppola A et al., 2012 [2].</p> <p>Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: a systematic review of prospective studies</p>	<p>Fragestellung</p> <p>A systematic review of the published literature data on thrombotic AEs of FVIII/FIX concentrates used for treatment of persons with haemophilia and VWD has been carried out and is reported here.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Population: patients with haemophilia A (HA), haemophilia B (HB) and von Willebrand Disease (VWD)</p> <p>Intervention: FVIII/FIX concentrates, no prothrombin complex concentrates (PCC) or bypassing agents (aPCC and rFVIIa)</p> <p>Komparator: k.A.</p> <p>Endpunkte: only thrombotic AEs reported as having a highly probable or possible causal relationship with product administration</p> <p>Suchzeitraum/Datenbanken: from 1990 until October 2011/ MEDLINE, EMBASE, SCOPUS, reference lists of all included studies manually searched</p> <p>Eingeschlossene Studien: prospective studies published in full in English and enrolling at least 10 patients</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Menschen (Gesamt): 71 studies/n = 5 579</p> <hr/> <p>Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • 15 studies on 748 patients with HB treated with FIX concentrates • type/brand of factor concentrate: plasma derived FIX concentrates (pdFIX)/Alphanine, Mononine, AimaFIX, FIX Grifols, Heamonine, NonaFact – recombinant FIX concentrate (rFIX)/BeneFIX

	<p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • number of arterial thrombosis: 0 • number of venous thromboembolism: 0 • number of thrombophlebitis: 11 (all reported in 3 studies, occurred at infusion sites; irritation or phlebitis (lacking further details) reported in nine patients from a single study receiving continuous infusion) • thrombotic AEs/patients (%):11/748 (1,47) • thrombotic AEs/infusions (%):1/17 642 (0,006) - only data from studies reporting total number of concentrate infusions are considered (8 HB) • thrombotic AEs/total AEs (%):2/104 (1,92) - only data from studies providing total number of AEs considered (12 HB) <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Data from prospective studies over the last 20 years suggest that the risk of thrombotic AEs from factor concentrate administration is small and mainly represented by superficial thrombophlebitis. These findings support the high degree of safety of products currently used for replacement treatment.</p> <p><i>Hinweise zum Review: Col disclosed, no funding information</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Aufgrund der limitierten Evidenz wurde dieser SR trotz fehlender Qualitätsbewertung der Primärstudien in die Evidenzsynopse aufgenommen. Das Verzerrungspotential durch unterschiedliche methodische Qualität der Primärstudien kann nicht eingeschätzt werden.</i> • <i>Alter der Patienten in Studien zu Hämophilie B nicht identifizierbar.</i>
<p>Franchini M et al., 2012 [4]</p> <p>Non-thrombotic-, non-inhibitor-associated adverse reactions to coagulation factor concentrates for treatment of patients with</p>	<p>Fragestellung</p> <p>The aim of this systematic review was to screen the published literature data to evaluate the types and frequencies of non-thrombotic-, non-inhibitor associated adverse reactions to coagulation factor concentrates in patients with hemophilia A, hemophilia B and von Willebrand's disease.</p> <p>Methodik</p> <p>Population: patients with haemophilia A (HA), haemophilia B (HB) and von Willebrand Disease VWD</p> <p>Intervention: k.A.</p> <p>Komparator: k.A.</p> <p>Endpunkte: AEs (having at least a reasonable possibility of a causal relationship between the event and product administration) and laboratory test results (hematology, chemistry, FVIII inhibitor)</p>

<p>hemophilia and von Willebrand's disease: a systematic review of prospective studies</p>	<p>Suchzeitraum/Datenbanken: from 1990 until September 2011/ MEDLINE, EMBASE, SCOPUS, reference lists of all included studies manually searched</p> <p>Eingeschlossene Studien: prospective studies published in full in English and enrolling at least 10 patients</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Menschen (Gesamt): 65 studies/n = 5 467</p>
	<p>Ergebnisdarstellung (11 studies on 578 patients with HB)</p> <ul style="list-style-type: none"> • type/brand of factor concentrate: plasma derived FIX concentrates (pdFIX)/AlphaNine, Mononine, AimaFIX, Heamonine – recombinant FIX concentrate (rFIX)/BeneFIX • 102 AEs recorded in hemophilia B • 2 SAE occurred in hemophilia B patients (most hemorrhagic, minority allergic/anaphylactic reactions and severe febrile episodes and venous access catheter complications) • 100 (14.3%) NSAEs occurred in hemophilia B patients (most frequent local or systemic allergic and other acute reactions, less frequent bleeding, minority venous access catheter complications) • total of 79 AEs among 14 462 infusions (0.55%) in hemophilia B recorded • difference in rate of AEs according to each bleeding disorder was not statistically significant • difference in rate of AEs between studies utilizing recombinant and plasma derived concentrates was not statistically significant [517 AEs/420 893 infusions (0.12%) vs. 79 AEs/34 047 infusions (0.23%)]
	<p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>On the whole, these data confirm the high degree of safety of the products currently used for replacement therapy.</p> <p><i>Hinweise zum Review:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Col disclosed, no funding information</i> • <i>Aufgrund der limitierten Evidenz wurde dieser SR trotz fehlender Qualitätsbewertung der Primärstudien in die Evidenzsynopse aufgenommen. Das Verzerrungspotential durch unterschiedliche methodische Qualität der Primärstudien kann nicht eingeschätzt werden.</i> • <i>Alter der Patienten nicht identifizierbar.</i>

Leitlinien

<p>Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation, 2016 [1].</p> <p>AHCDO</p> <p>Guidelines for the management of haemophilia in Australia</p>	<p>This document contains several practice statements regarding the clinical management of people with haemophilia</p>
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> • The NBA and AHCDO agreed that the World Federation of Hemophilia (WFH) Guidelines for the management of hemophilia (2nd edition) 5 provided a good basis upon which to develop Australian guidance. <p>Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia 2013;19(1):e1-47.</p> <p>(Anmerkung zur LL: Die WFH Leitlinie konnte auf Grund fehlender Angaben zur Methodik nicht in die Synopse aufgenommen werden, u.a. fehlen Angaben zur Literaturrecherche oder Konsentfindung.)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Each chapter of the WFH guidelines was reviewed by at least two AHCDO members, who were asked to appraise the chapter, assess the need for a systematic review and draft additional content. These reviewers were asked to be mindful of the Australian setting, the sustainability of products, the appropriateness of treatment regimens and the need for a consensus approach. • Upon completion of the evidence profile tables, evidence statements were developed for each question and its associated comparisons and outcomes. [...] • The revised chapters were then reviewed for consistency, consolidated and circulated to nominated clinical experts as well as to Haemophilia Foundation Australia in a 'critical friends' consultation process. • Suchzeitraum: Februar 2015; EMBASE, Cochrane Library • LoE: GRADE • GoR: [...] To ensure consistency of the evidence statements across different questions and outcomes, a standard sentence format was applied in which the strength of the statement reflected the quality of the underlying evidence. <p><i>Sonstige methodische Hinweise</i></p> <p><i>Leitlinie entspricht keiner S3-Leitlinie, wurde aber wegen fehlender höherwertiger Evidenz in die Synopse aufgenommen.</i></p>
	<p>Freitext/Empfehlungen/</p> <p>1.6 Prophylactic factor replacement therapy</p> <p>1.6.1 Prophylaxis is the treatment by intravenous injection of factor concentrate in order to prevent anticipated bleeding [...]</p> <p>1.6.2 Prophylaxis was conceived from the observation that patients with moderate haemophilia with clotting factor level above 1</p>

international unit (IU)/dl seldom experience spontaneous bleeding and have much better preservation of joint function than those with a lower level of clotting factor.²⁷⁻²⁸

1.6.3 Prophylaxis prevents bleeding and joint destruction, and should be the goal of therapy, to preserve normal musculoskeletal function.²⁸⁻²⁹

1.6.4 Prophylactic replacement of clotting factor has been shown to be useful even when factor levels are not maintained above 1 IU/dl at all times.²⁹⁻³¹

1.6.5 It is unclear whether all patients should remain on prophylaxis indefinitely as they transition into adulthood. Some data suggest that a proportion of young adults can do well without prophylaxis;³² however, more studies are needed before a clear recommendation can be made.³³

1.6.6 In patients with repeated bleeding, particularly into target joints, short-term prophylaxis for 4–8 weeks can be used to interrupt the bleeding cycle. This prophylaxis may be combined with intensive physiotherapy or synoviorrhesis.³⁴⁻³⁵

1.6.7 Prophylaxis does not reverse established joint damage; however, it does decrease frequency of bleeding, and it may slow progression of joint disease and improve quality of life. [...]

Referenzen

27 Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Prejs R, Grobbee DE, et al. (2001). Changes in treatment strategies for severe haemophilia over the last 3 decades: effects on clotting factor consumption and arthropathy, *Haemophilia* 7(5):446–452. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11554930>

28 Aronstam A, Arblaster PG, Rainsford SG, Turk P, Slattery M, Alderson MR, et al. (1976). Prophylaxis in haemophilia: a double-blind controlled trial, *British Journal of Haematology* 33(1):81–90. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.1976.tb00973.x/abstract>

29 Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. (2007). Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia, *The New England Journal of Medicine* 357(6):535–544. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa067659#t=abstract>

30 Feldman BM, Pai M, Rivard GE, Israels S, Poon MC, Demers C, et al. (2006). Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study, *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 4(6):1228–1236. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1538-7836.2006.01953.x/abstract>

31 Petrini P (2001). What factors should influence the dosage and interval of prophylactic treatment in patients with severe haemophilia A and B?, *Haemophilia* 7(1):99-102. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2516.2001.00471.x/abstract>

32 Fischer K, Van Der Bom JG, Prejs R, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Grobbee DE, et al. (2001). Discontinuation of prophylactic therapy in severe haemophilia: incidence and effects on outcome, *Hemophilia* 7(6):544-550. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2516.2001.00560.x/abstract>

33 Hay CRM (2007). Prophylaxis in adults with haemophilia, *Hemophilia* 13(s2):10-15. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2516.2007.01500.x/abstract>

34 Kavakli K, Aydogdu S, Taner M, Duman Y, Balkan C, Karapinar DY, et al. (2008). Radioisotope synovectomy with rhenium186 in haemophilic synovitis for elbows,

ankles and shoulders, Hemophilia 14(3):518-523.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2516.2008.01691.x/abstract>

35 Luchtman-Jones L, Valentino LA and Manno C (2006). Recombinant therapy workshop participants. Considerations in the evaluation of hemophilia patients for short-term prophylactic therapy: a paediatric and adult case study, Hemophilia 12(1):82-86. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2516.2005.01171.x/abstract>

HAEMOSTATIC AGENTS

4.1 Clotting factor concentrates

4.1.1 The WFH strongly recommends the use of viral-inactivated plasma-derived or recombinant concentrates in preference to cryoprecipitate or FFP for the treatment of haemophilia and other inherited bleeding disorders.¹¹⁴⁻¹¹⁵ [...]

Purity

[...]

4.1.15 For treatment of FIX deficiency, a product containing only FIX is more appropriate than prothrombin complex concentrates (PCCs), which also contain other clotting factors (e.g. factors II, VII and X), some of which may become activated during manufacture.

Products containing activated clotting factors may predispose to thromboembolism.

Recombinant FIX (rFIX) is available in Australia for the management of FIX deficiency, and is the preferred product to be used in this patient population. PCCs should be used only in emergency situations where recombinant product is not available.¹²⁰⁻¹²¹ [...]

FIX concentrates

4.1.36 rFIX concentrates are the treatment of choice for haemophilia B.

4.1.38 FIX concentrates fall into two classes:

- pure FIX concentrates, which may be plasma derived or recombinant
- FIX concentrates that also contain factors II, VII, IX and X (i.e. PCC).

4.1.39 The use of a pure FIX concentrate is preferable to the use of PCC for the treatment of haemophilia B.¹²⁰⁻¹²¹ Prothrombinex HT, the only PCC currently available in Australia, should only be used for the treatment of haemophilia B where emergency replacement of FIX is required and a pure FIX concentrate is not available.

4.1.40 Pure FIX products are free of the risks of thrombosis or disseminated intravascular coagulation, which may occur with large doses of PCCs.

[...] 4.1.50 Allergic reactions may occur with infusions of FIX concentrates in patients with anti-FIX inhibitors. In such patients, infusions may need to be covered with hydrocortisone.¹³⁰ Changing the brand of clotting factor concentrate sometimes reduces symptoms.

Referenzen

114 Evatt BL, Austin H, Leon G, Ruiz-Saez A and De Bosch N (1999). Haemophilia therapy: assessing the cumulative risk of HIV exposure by cryoprecipitate, *Haemophilia* 5(5):295–300. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2516.1999.00317.x/abstract>

115 Farrugia A (2008). *Guide for the assessment of clotting factor concentrates*, 2nd ed, World Federation of Hemophilia, Montreal.

120 Kim HC, McMillan CW, White GC, Bergman GE, Horton MW and Saidi P (1992). Purified factor IX using monoclonal immunoaffinity technique: clinical trials in hemophilia B and comparison to prothrombin complex concentrates, *Blood* 79(3):568–575. <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/79/3/568.full.pdf>

121 Lippi G and Franchini M (2008). Pathogenesis of venous thromboembolism: when the cup runneth over, *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 34(8):747–761. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0029-1145257.pdf>

130 Shibata M, Shima M, Misu H, Okimoto Y, Giddings JC and Yoshioka A (2003). Management of haemophilia B inhibitor patients with anaphylactic reactions to FIX concentrates, *Haemophilia* 9(3):269–271. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2516.2003.00772.x/abstract>

6.2 Inhibitors

6.2.1 In haemophilia, ‘inhibitors’ refer to immunoglobulin G (IgG) antibodies that neutralise clotting factors.

6.2.2 In the current era, in which clotting factor concentrates have been subjected to appropriate viral inactivation, inhibitors to FVIII or FIX are considered to be the most severe treatment-related complication in haemophilia.

6.2.9 Inhibitors are much less frequently encountered in haemophilia B, occurring in less than 5% of affected individuals.²²²

Management of bleeding

6.2.21 Choice of treatment product should be based on titre of inhibitor, records of clinical response to product, and site and nature of bleed.^{224; 227}

6.2.25 Alternative agents include bypassing agents such as rFVIIa and PCC, including APCC.

6.2.26 The efficacy of two doses of rFVIIa and one dose of APCC for management of joint bleeding has been shown to be essentially equivalent.²²⁸

6.2.27 Some patients respond better to one agent than the other, highlighting the need to individualise therapy.²²⁸⁻²²⁹

Allergic reactions in patients with haemophilia B

6.2.31 Up to 50% of haemophilia B patients with inhibitors may have severe allergic reactions, including anaphylaxis, to FIX administration. Such reactions can be the first symptom of inhibitor development.

6.2.32 Newly diagnosed haemophilia B patients, particularly those with a family history or with genetic defects predisposed to inhibitor development, should be treated in a clinic or hospital setting capable of treating severe allergic reactions during the initial 10–20 treatments with FIX concentrates. Reactions can occur later, but may be less severe.^{118; 230}

Referenzen

	<p>118 Recht M, Pollmann H, Tagliaferri A, Musso R, Janco R and Neuman WR (2011). A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe allergic reactions to factor IX in subjects with haemophilia B, <i>Haemophilia</i> 17(3):494–499. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2516.2011.02436.x/abstract</p> <p>222 Bolton-Maggs PHB and Pasi KJ (2003). Haemophilias A and B, <i>Lancet</i> 361(9371):1801–1809. http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(03)13405-8/abstract</p> <p>224 Hay CRM, Brown S, Collins PW, Keeling DM and Liesner R (2006). The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation, <i>British Journal of Haematology</i> 133(6):591–605. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2006.06087.x/full</p> <p>227 Teitel J, Berntorp E, Collins P, D'Oiron R, Ewenstein B, Gomperts E, et al. (2007). A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors, <i>Haemophilia</i> 13(3):256–263. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2516.2007.01449.x/abstract</p> <p>228 Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, Gringeri A, Gilbert SA, Waters J, et al. (2007). A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study, <i>Blood</i> 109(2):546–551. http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/109/2/546.full.pdf</p> <p>229 Chitlur M, Warriar I, Rajpurkar M and Lusher JM (2009). Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997-2006), <i>Haemophilia</i> 15(5):1027–1031. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2516.2009.02039.x/abstract</p> <p>230 Coppola A, Di Minno MND and Santagostino E (2010). Optimizing management of immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A and inhibitors: towards evidence-based approaches, <i>British Journal of Haematology</i> 150(5):515–528. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2010.08263.x/full</p>
--	---

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am **24.04.2017**

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Hemophilia B] explode all trees
#2	(Haemophil*:ti,ab,kw or hemophil*:ti,ab,kw) and b:ti,ab,kw
#3	Haemophil*:ti or hemophil*:ti
#4	factor:ti,ab,kw and IX:ti,ab,kw and deficien*:ti,ab,kw
#5	Christmas:ti,ab,kw and disease*:ti,ab,kw
#6	(Plasma Thromboplastin Component Deficien*):ti,ab,kw
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6
#8	#7 Publication Year from 2012 to 2017, in Cochrane Reviews (Reviews only) and Technology Assessments

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 24.04.2017

#	Suchfrage
#1	Hemophilia B[MESH]
#2	(haemophil*[Title/Abstract] OR hemophil* [Title/Abstract]) AND b[Title/Abstract]
#3	Haemophil*[Title] OR hemophil*[Title]
#4	factor[Title/Abstract] AND IX[Title/Abstract] AND deficien*[Title/Abstract]
#5	Christmas[Title/Abstract] AND disease*[Title/Abstract]
#6	Plasma Thromboplastin Component Deficien*[Title/Abstract]
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6
#8	(#7) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract]))))
#9	(#8) AND ("2012/04/01"[PDAT] : "2017/04/30"[PDAT])
#10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 24.04.2017

#	Suchfrage
#1	Hemophilia B[MESH]
#2	(haemophil*[Title/Abstract] OR hemophil* [Title/Abstract]) AND b[Title/Abstract]
#3	Haemophil*[Title] OR hemophil*[Title]
#4	factor[Title/Abstract] AND IX[Title/Abstract] AND deficien*[Title/Abstract]
#5	Christmas[Title/Abstract] AND disease*[Title/Abstract]
#6	Plasma Thromboplastin Component Deficien*[Title/Abstract]

#	Suchfrage
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6
#8	(#7) AND (Guideline[Publication Type] OR Practice Guideline[Publication Type] OR Consensus Development Conference[Publication Type] OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type] OR guideline*[Title] OR recommendation*[Title])
#9	(#8) AND ("2012/04/01"[PDAT] : "2017/04/30"[PDAT])
#10	(#9) NOT ((comment[Publication Type] OR letter[Publication Type])

Literatur:

1. **Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation.** Guidelines for the management of haemophilia in Australia [online]. Melbourne (AUS): Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation; 2016. [Zugriff: 27.04.2017]. URL: <https://www.blood.gov.au/system/files/HaemophiliaGuidelines-interactive-updated-260317v2.pdf>.
2. **Coppola A, Franchini M, Makris M, Santagostino E, Di Minno G, Mannucci PM.** Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: a systematic review of prospective studies. *Haemophilia* 2012;18(3):e173-187.
3. **Coppola A, Windyga J, Tufano A, Yeung C, Di Minno MND.** Treatment for preventing bleeding in people with haemophilia or other congenital bleeding disorders undergoing surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2015(2):Cd009961. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009961.pub2/abstract>.
4. **Franchini M, Makris M, Santagostino E, Coppola A, Mannucci PM.** Non-thrombotic-, non-inhibitor-associated adverse reactions to coagulation factor concentrates for treatment of patients with hemophilia and von Willebrand's disease: a systematic review of prospective studies. *Haemophilia* 2012;18(3):e164-172.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Albutrepenonacog alfa vom 1. Dezember 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2776/2016-12-01_AM-RL-XII_Albutrepenonacog_D-227_BAnz.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Eftrenonacog alfa vom 15. Dezember 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2804/2016-12-15_AM-RL-XII_Eftrenonacog-alfa_D-233_BAnz.pdf.
7. **Golestani M, Eshghi P, Rasekh HR, Cheraghali AM, Salamzadeh J, Imani A.** Comparison of bypassing agents in bleeding reduction in treatment of bleeding episodes in patients with haemophilia and inhibitors. *Iran Red Crescent Med J* 2014;16(12):e24551.
8. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Therapie von Hämophilie-Patienten; Rapid Report; Auftrag A13-07 [online]. 28.05.2015. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 27.04.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 305). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-07_Rapid-Report_Therapie-von-Haemophilie-Patienten.pdf.
9. **Matino D, Makris M, Dwan K, D'Amico R, Iorio A.** Recombinant factor VIIa concentrate versus plasma-derived concentrates for treating acute bleeding episodes in people with haemophilia and inhibitors. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2015(12):Cd004449. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004449.pub4/abstract>.
10. **Oladapo AO, Epstein JD, Williams E, Ito D, Gringeri A, Valentino LA.** Health-related quality of life assessment in haemophilia patients on prophylaxis therapy: a

systematic review of results from prospective clinical trials. *Haemophilia*
2015;21(5):e344-358.