



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

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	4
3. Bürokratiekosten	11
4. Verfahrensablauf	11
5. Beschluss	13
6. Anhang	21
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	21
B. Bewertungsverfahren	27
1. Bewertungsgrundlagen	27
2. Bewertungsentscheidung	27
2.1 Nutzenbewertung	27
2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels	27
2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	27
2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27
2.1.4 Therapiekosten	27
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	28
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	29
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	33
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	34
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	34
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	35
5.1 Stellungnahme: Swedish Orphan Biovitrum GmbH	35
5.2 Stellungnahme: Novo Nordisk Pharma GmbH	80

5.3	Stellungnahme: CSL Behring GmbH	85
5.4	Stellungnahme: Baxalta, now part of SHIRE	93
5.5	Stellungnahme: GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie.....	98
5.6	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	118
5.7	Stellungnahme: BDDH-Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen e.V.	125
D.	Anlagen.....	135
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	135

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

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

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Eftrenonacog alfa ist der 15. Juni 2016. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 2. Juni 2016 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

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

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

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. September 2016 zusammen mit der Bewertung des IQWiG 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 seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G16-06) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Eftrenonacog alfa nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Eftrenonacog alfa (Alprolix®) gemäß Fachinformation

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

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Eftrenonacog alfa wie folgt bewertet: Es liegt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

Begründung:

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

Zur Bewertung des Zusatznutzens wurden die offenen, multizentrischen Studien B-LONG, Kids B-LONG und B-YOND eingeschlossen.

In die Studie B-LONG wurden 123 männliche Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie B mit $\leq 2\%$ endogener FIX-Aktivität eingeschlossen, die mit einem rekombinanten oder einem aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX Präparats vorbehandelt waren. Patienten mit einer Restaktivität Faktor IX über 2% wurden nicht untersucht. Die Patienten konnten vor Aufnahme in die Studie nach Bedarf oder mit Routineprophylaxe behandelt werden. Die Patienten wurden nach Einschätzung des Arztes in die Studienarme

- 1) wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe (50 I.E./ kg Körpergewicht alle 7 Tage),
- 2) individualisierte Intervallprophylaxe (100 I.E./ kg Körpergewicht alle 10 Tage),
- 3) Bedarfsbehandlung (Behandlung erfolgt bei Auftreten von Blutungsereignissen (spontan oder traumainduziert) mit einer Dosis von ungefähr 20 bis 100 IU/kg Körpergewicht) oder
- 4)“Perioperatives Management“, sofern ein chirurgischer Eingriff geplant war, eingeteilt.

Patienten, die zuvor ein prophylaktisches Therapieregime erhalten hatten, konnten nur in den Studienarm 1 oder 2 aufgeteilt werden. Patienten aus Studienarm 4 konnten nach chirurgischem Eingriff in die Studienarme 1 bis 3 wechseln. Trat während der Studie die Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs auf, so war ein Wechsel aus den Studienarmen 1 bis 3 in den Studienarm 4 möglich. Anpassungen der Dosierung waren in den Studienarmen 1 (Dosisanpassung) und 2 (Anpassungen des Dosierungsintervalls) in Abhängigkeit von den pharmakokinetischen Messungen möglich.

In die Studie Kids-B-LONG wurden 15 Kinder unter 6 Jahren und 15 Kinder im Alter von 6 bis unter 12 Jahren mit schwerer Hämophilie B eingeschlossen. Die Patienten wurden zuvor im Rahmen einer Routine –Prophylaxe mit Faktor IX – Präparaten behandelt. In der Studie betrug die wöchentlich zu verabreichende Dosis Eftrenonacog alfa 50 – 60 I.E. je kg Körpergewicht. Dosisanpassungen waren je nach Ansprechen der Behandlung möglich.

In die Studie B-YOND wurden Patienten eingeschlossen, die vormals in den Studien B-LONG, Kids-B-LONG oder an einer anderen Studie mit Eftrenonacog alfa teilgenommen haben. Die Patienten erhielten ihr zuvor verabreichtes Therapieregime weiter fort.

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

Da aus den Studien keine vergleichenden Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableitbar sind, werden im Folgenden die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten der vorgelegten Studien dargestellt.

Mortalität

In der Kategorie Mortalität sind keine Ereignisse aufgetreten.

Morbidität

Zur Ableitung eines Zusatznutzens zog der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung die im Vergleich zu anderen etablierten Faktor-IX- Präparaten verlängerte Halbwertszeit von Eftrenonacog alfa heran und das dadurch verlängerte Dosierungsintervall.

Die darauf zurückzuführenden Endpunkte in Bezug auf den Faktorverbrauch („FIX-Verbrauch in der Prophylaxe“, „Anzahl Infusionen pro Monat“, „Dosis pro Infusion“) werden als nicht per se patientenrelevant eingeschätzt und werden nicht für die Ableitung von Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzen herangezogen.

Sollten diese Faktoren relevant für Patienten sein, so sollte sich dies sowohl über die Endpunktkategorien Sicherheit und Lebensqualität als auch über die Blutungsrate, widerspiegeln.

Annualisierte Blutungsrate (ABR)

Blutungen sind in Abhängigkeit von Ausmaß und Häufigkeit patientenrelevant.

Während der Studie wurden die Anzahl der Blutungen, sowie Art und Lokalisation mittels elektronischen Patiententagebuchs vom Patienten, von dessen Erziehungsberechtigten oder, während einer Hospitalisierung, vom Chirurg oder Untersucher erfasst. Es wurden nur Blutungen erfasst, die einer Behandlung bedurften, jedoch lag keine Definition vor, wann eine Blutung als behandlungsbedürftig einzuschätzen war und von wem diese Einschätzung vorgenommen wurde.

Zu den Blutungsereignissen liegen Ergebnisse aus allen Studien (B-LONG, Kinds B-LONG, B-YOND) vor. Die meisten bewertbaren Blutungsereignisse sind jeweils in der Gruppe unter Bedarfsbehandlung aufgetreten. Die Blutungsrate wird im Rahmen einer Bedarfsbehandlung u.a. als Ausdruck der Erkrankungsschwere angesehen und ist für die Beurteilung der Vermeidung von Blutungsereignissen nicht geeignet und deshalb zur Beurteilung des Zusatznutzens ungeeignet. Auch der Vergleich der Blutungsraten zwischen Prophylaxe und Bedarfsbehandlung ist für die Nutzenbewertung zur Ableitung von Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa nicht relevant, da es sich um einen Vergleich von unterschiedlichen Therapieregimen handelt. Die erhobenen Daten zu den Blutungsereignissen in der Prophylaxe sind in allen Patientengruppen unabhängig vom Alter durch eine hohe Variabilität gekennzeichnet unter den Patienten: Beispielsweise liegt der Median (min; max) für den Endpunkt „Gesamt-ABR“ für die wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe bei 2,95 (0,0; 12,8) [B-LONG] und 1,09 (0,0; 5,6) [Kids-B-LONG]. Ob diese Unterschiede patientenindividuelle Charakteristika (z.B. Krankheitsschwere) widerspiegeln oder Behandlungseffekte darstellen, kann nicht beurteilt werden.

Lebensqualität

Für die Messung der Lebensqualität wurde in der Studie B-LONG der Fragebogen Haemo-QoL und Heam-A-QoL und in der Studie Kids-B-LONG der Fragebogen CHO-KLATEingesetzt. Es sind keine Ergebnisse zum Haemo-QoL und Heam-A-QoL aus der Studie B-YOND verfügbar. In der Studie B-LONG haben zu wenige Patienten den Haemo-QoL-Fragebogen ausgefüllt, sodass keine validen Daten zu diesem Fragebogen aus dieser Studie verfügbar sind.

Aus der Studie B-LONG liegen Informationen zur Lebensqualität erhoben mittels Haem-A-QoL standen von 26 Patienten aus Studienarm 1 (n=33, wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe) und von 13 Patienten aus Studienarm 2 (n=15, individualisierte Intervallprophylaxe) vor.

Eine Veränderung des Haem-A-QoL-Werts im Zeitverlauf wurde als klinisch relevant eingeschätzt, wenn sie größer ist als die höchste Responseschwelle der Spanne, als möglicherweise klinisch relevant, wenn sich die Veränderung in der Spanne der Responseschwellen befindet und eine Veränderung wird als klinisch nicht relevant eingeschätzt, wenn sie kleiner ist als die niedrigste Responseschwelle der Spanne. Für die Patienten in Studienarm 1 (wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe) zeigte sich für den Gesamtscore des Haem-A-QoL

ein Median der Veränderung zu Baseline in Woche 26 von -6,82 und zu Woche 52 von -5,60. Bei mehr als der Hälfte der Studienteilnehmer ist diese Veränderung als möglicherweise klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität einzustufen.

In Studienarm 2 (individualisierte Intervallprophylaxe) lag die mediane Veränderung zu Baseline in Woche 26 bei -5,83. In Woche 52 lag die Veränderung bei mehr als der Hälfte der Studienteilnehmer unter der klinischen Relevanzschwelle.

Für die Domänen „Körperliche Gesundheit“ und „Sport und Freizeit“ ist die Responseschwelle für die mediane Veränderung zu Baseline bei -10,00. Auch wenn für einen Teil der Studienteilnehmer in den Studienarmen 1 und 2 zu Woche 26 eine klinisch relevante, bzw. möglicherweise klinisch relevante Änderung zu Baseline vorlag, so lagen die Werte zu Woche 52 in beiden Domänen und in beiden Studienarmen bei mehr als der Hälfte der Studienteilnehmer unterhalb der klinischen Relevanzschwelle.

Bei der Beurteilung der Ergebnisse ist jedoch zu berücksichtigen, dass im Verlauf der Studie der Rücklauf erheblich sank, und zwar von 78,8 % auf 45,5 % in Studienarm 1 und von 86,6 % auf 66,6 % in Studienarm 2. Valide Aussagen zur Lebensqualität lassen sich aus der geringen Rücklaufquote somit nicht ableiten.

In der Kids-B-LONG-Studie wurde die Lebensqualität mittels des CHO-KLAT erhoben. Es zeigte sich jedoch keine Veränderung der Lebensqualität, laut Einschätzung der Bezugspersonen verschlechterte sich die Lebensqualität im Laufe der Studie sogar leicht. Eine Beurteilung der klinischen Relevanz dieser Veränderung ist aufgrund der fehlenden Responsechwelle nicht möglich.

Nebenwirkungen

Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wurden in allen vorgelegten Studien erfasst. Zu der studienübergreifend am häufigsten berichteten UE zählt die Nasopharyngitis. In keiner der Studien sind allergische Reaktionen oder thrombotische Ereignisse aufgetreten, die als SUE gewertet wurden. Bei keinem der Teilnehmer wurden Hemmkörper gebildet. Allerdings beziehen sich die Schlussfolgerungen auf vorbehandelte Patienten, die ein geringeres Risiko gegenüber dem Auftreten von Hemmkörpern haben als therapienaive Patienten. Nicht vorbehandelte Patienten wurden bisher nicht untersucht. In der B-LONG Studie wurden zu Baseline bei 3 von insgesamt 121 Patienten nicht neutralisierende Antikörper gegen Eftrenonacog alfa gemessen, und bei einem weiteren Patienten entwickelten sie sich im Verlauf der Studie. In der Kids-B-LONG Studie traten zu Baseline nur bei einem Patienten nicht neutralisierende Antikörper auf. Nicht neutralisierende Antikörper können zu teils schweren Immunantworten führen und weisen möglicherweise auf ein immunogenes Potential des Wirkstoffes hin. Es ist jedoch keine Aussagen dahingehend getroffen werden, inwiefern die Antikörperbildung vergleichbar zu anderen FIX- Präparaten ist.

Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens lassen sich aus den Ergebnissen bei den Nebenwirkungen nicht ableiten.

Fazit

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

als auch über die Blutungsrate, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden, widerspiegeln.

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

Aufgrund der methodischen Limitationen der Studien sowie der insgesamt eingeschränkten Evidenzgrundlage stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Eftrenonacog alfa auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

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

Der G-BA legt dem Beschluss die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen zugrunde.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Alprolix® (Wirkstoff: Eftrenonacog alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. August 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004142/WC500207015.pdf

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei zuvor unbehandelten Patienten ist nicht erwiesen, es liegen keine Daten vor.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Eftrenonacog alfa soll durch in der Behandlung der Hämophilie erfahrene Fachärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

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

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

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

Der Verbrauch wird gemäß der jeweiligen Fachinformation pro Injektion für die relevanten Altersgruppen (< 6 Jahre, 6 bis <12 Jahre, 12 bis < 18 Jahre und Erwachsene) berechnet.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht eines männlichen Erwachsenen von 84,3 kg, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“², angenommen.

Für das zugrundeliegende Durchschnittsgewicht (kg) in der jeweiligen männlichen Altersgruppe unter 18 Jahren wurde der Mittelwert der Altersgruppe verwendet: 12 bis unter 18 Jahre: 61,7 kg; 6 bis unter 12 Jahre: 32,4 kg; unter 6 Jahre: 15 kg.

Für Kinder unter 12 Jahren wird die empfohlene Anfangsdosierung von 50-60 I.E./kg alle 7 Tage zu Grunde gelegt. Bei der Langzeitprophylaxe bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren sind die empfohlenen Behandlungsregimes zu Beginn entweder 50 I.E./kg einmal wöchentlich, wobei die Dosis an das Ansprechen des Patienten angepasst wird, oder 100 I.E./kg einmal alle 10 Tage, wobei das Dosierungsintervall an das Ansprechen des Patienten angepasst wird. Die höchste zur Prophylaxe empfohlene Dosis ist 100 I.E./kg. Die Kostendarstellung erfolgt exemplarisch auf Basis der Behandlungsregime 50 I.E./kg einmal wöchentlich und 100 I.E./kg einmal alle 10 Tage zur Langzeitprophylaxe.

Bei Kindern unter 12 Jahren können höhere Dosen oder häufigere Gaben notwendig sein. Da das Arzneimittel nach Rekonstitution nur maximal 6 Stunden stabil ist und daher nicht aufbewahrt werden kann, muss der Verwurf berücksichtigt werden.

Behandlungsdauer:

Behandlungsdauer bei Patienten mit Hämophilie B (Prophylaxe)³:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Eftrenonacog alfa	wöchentlich oder alle 10Tage ⁴	kontinuierlich	1	37 - 52

² 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]

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

⁴ Laut Fachinformation ist das Dosierungsintervall an das Ansprechen des Patienten anzupassen.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke ⁵ (I. E./ Durchstech-flasche)	Empfohlene Dosis/ kg KG	Dosierung pro Injektion (I. E.) ⁶	Jahresdurchschnittsverbrauch ⁷ (Durchstechflasche)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Eftrenonacog alfa	250	50 I. E./ Woche bis	<u>Erwachsene</u> 4215 - 8430	148 - 156
	500		<u>12 - < 18 Jahre</u> 3085 - 6170	104 - 111
	1 000	<u>6 - < 12 Jahre</u> 1 620 – 1 944		52 - 156
	2 000			<u>< 6 Jahre</u> 750 - 900
3 000	50-60 I.E./ 7 Tage			

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

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

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; 6 bis unter 12 Jahre: 32,4 kg; unter 6 Jahre: 15 kg.

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (nach Wirkstärke ⁸)
Eftrenonacog alfa	654,50 € (250 I.E.) 1309,00 € (500 I.E.) 2618,00 € (1000 I.E.) 5236,00 € (2000 I.E.) 7854,00 € (3000 I.E.)

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2016

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

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

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. September 2016 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Oktober 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 24. Oktober 2016 statt.

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

⁸ Die Preise setzen sich aus dem Herstellerabgabepreis zuzüglich der Mehrwertsteuer zusammen.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Dezember 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. September 2016	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	18. Oktober 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. Oktober 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	1. November 2016 15. November 2016 29. November 2016	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Dezember 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Dezember 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 5. Januar 2017 (BAnz AT 01.02.2017 B1), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Eftrenonacog alfa wie folgt ergänzt:**

Eftrenonacog alfa

Beschluss vom: 15. Dezember 2016
In Kraft getreten am: 15. Dezember 2016
BAnz AT 13.02.2017 B2

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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ausmaß des Zusatznutzens:

Nicht quantifizierbar

Studienergebnisse:

Erwachsene (Studien B-LONG und B-YOND)

Mortalität				
Es traten keine Todesfälle auf.				
Morbidität				
Endpunkt	Studie B-LONG			
	Studienarm 1: Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe N=61	Studienarm 2: Individualisierte Intervallprophylaxe N=26	Studienarm 3: Bedarfsbehandlung N=27	
<u>Annualisierte Blutungsrate</u>				
Median (Min; Max)	2,95 (0,0; 12,8)	1,38 (0,0; 8,9)	17,69 (2,2; 41,6)	
RR [95%-KI] ¹⁾ p-Wert	0,17 [0,11;0,24] <0,001	0,13 [0,08;0,20] <0,001		
<u>Annualisierte Blutungsrate nach Art der Blutung</u>				
ABR spontan Median (Min; Max)	1,04 (0,0; 10,8)	0,88 (0,0; 6,2)	11,78 (0,0; 40,3)	
ABR traumainduziert Median (Min; Max)	0,99 (0,0; 5,2)	0,00 (0,0; 8,4)	2,21 (0,0; 29,4)	
Endpunkt	Studie B-YOND ²⁾			
	Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe N=50	Individualisierte Intervallprophylaxe N=30	Personalisierte Prophylaxe N=13	Bedarfsbehandlung N=15
<u>Annualisierte Blutungsrate</u>				
ABR, Median (Min; Max)	2,28 (0,0; 25,4)	2,25 (0,0; 30,1)	2,42 (0,0; 15,7)	11,27 (0,0, 39,2)
Lebensqualität				
Endpunkt	Studie B-LONG			
	Studienarm 1: Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe Median (Min; Max) N=33	Studienarm 2: Individualisierte Intervallprophylaxe Median (Min; Max) N=15		
<u>Haem-A-QoL³⁾</u>				
<u>Haem-A-QoL-Gesamtscore</u>				
Baseline	N=26	27,58 (10,9; 63,1)	N=13	25,57 (7,7; 67,9)
Woche 52	N=15	24,36 (4,5; 63,7)	N=10	16,58 (4,4; 63,0)
<u>Veränderung zu Baseline</u>				
Woche 52		-5,60 (-24,4; 9,6) ⁴⁾		-3,31 (-11,6; 4,9) ⁴⁾

Nebenwirkungen				
Endpunkte	Studienarm 1: Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe N=63	B-LONG Studienarm 2: Indi- vidualisierte Inter- vallprophylaxe N=29	Studienarm 3: Bedarfs- behandlung N=27	B-YOND Patienten aus B-LONG N=93
<u>Auftreten von Hemmkörpern</u>				
Inzidenz ^{5), 6)} [95%-KI] ⁷⁾	0 [0; 5,7]	0 [0; 12,8] ⁵⁾	0 [0; 12,8]	-
<u>Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase</u>				
<u>Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)</u>				
UE	45 (71,4)	23 (79,3)	20 (74,1)	71 (76,3)
Schwere UE	1 (1,6)	4 (13,8)	1 (3,7)	13 (14,0)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	1 (1,6)	0	1 (3,7)	0
SUE	5 (7,9)	4 (13,8)	4 (14,8)	21 (22,6)
<u>Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase (UE mit Inzidenz ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm), n (%)</u>				
Infektionen und parasi- täre Erkrankungen	28 (44,4)	13 (44,8)	7 (25,9)	37 (39,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	15 (23,8)	6 (20,7)	5 (18,5)	26 (28,0)
Erkrankungen des Nervensystems	8 (12,7)	7 (24,1)	2 (7,4)	17 (18,3)
Allgemeine Erkrankun- gen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (9,5)	3 (10,3)	3 (11,1)	13 (14,0)
Erkrankungen der Nie- ren und Harnwege	1 (1,6)	1 (3,4)	0	11 (11,8)

¹⁾ Risk Ratios wurden anhand adjustierter ABR berechnet. ABR wurde dabei mittels negativem binomialem Regressionsmodell für die individuelle Studiendauer der Studienteilnehmer adjustiert.

²⁾ Datenschnitt vom 17.10.2014.

³⁾ Vorbehandlung: Prophylaxe.

⁴⁾ Median zu Baseline für zur Verfügung stehende Patienten: nicht berichtet.

⁵⁾ Population bezieht sich lediglich auf Studienteilnehmer, die Eftrenonacog alfa als 15K-Produkt erhielten. Personen, die das 5K-Produkt erhielten, wurden nicht einbezogen; dies betraf 2 Patienten aus Studienarm 2.

⁶⁾ Inzidenz über den gesamten Zeitraum der Studie.

⁷⁾ Berechnet mittels exakter Clopper-Pearson-Methode.

Abkürzungen: ABR: annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; n. b.: nicht berichtet; RR: Risk Ratio; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse

Kinder (Studien Kids B-LONG [1 bis 11 Jahre]¹⁾ und B-YOND [3 bis 10 Jahre]¹⁾)

Mortalität				
Es traten keine Todesfälle auf				
Morbidität				
Endpunkt	Studie Kids B-LONG			
	< 6 Jahre N=15		6 bis < 12 Jahre N=15	
<u>Annualisierte Blutungsrate²⁾</u>				
Median (Min; Max)	1,09 (0,0; 5,6)		2,13 (0,0; 10,0)	
<u>Annualisierte Blutungsrate nach Art der Blutung</u>				
ABR spontan Median (Min; Max)	0,00 (0,0; 2,9)		0,00 (0,0; 3,1)	
ABR traumainduziert Median (Min; Max)	0,00 (0,0; 5,6)		1,06 (0,0; 9,6)	
<u>EQ-5D-Y³⁾</u>				
EQ-5D-VAS				
Baseline, Median (Min; Max)	N=10	97,5 (48; 100)		
Woche 50, Median (Min; Max)	N=8	96,5 (70; 100)		
Veränderung zu Baseline				
Woche 50, Median (Min; Max)	-0,5 (-18; 52) ⁴⁾			
Lebensqualität				
Endpunkt	Studie Kids B-LONG			
	<u>CHO-KLAT</u>			
	N	Selbsteinschätzung durch Patienten	N	Einschätzung durch Proxy
<u>CHO-KLAT-Gesamtscore⁵⁾</u>				
Baseline, Median (Min; Max)	15	76,6 (56; 96)	12	84,2 (64; 92)
Woche 50, Median (Min; Max)	12	79,0 (67; 92)	11	78,2 (66; 98)
Veränderung zu Baseline				
Woche 50, Median (Min; Max)	-1,3 (-7; 17) ⁶⁾		-2,5 (-15; 9) ⁷⁾	

Nebenwirkungen			
Endpunkt	Studie Kids B-LONG		Studie B-YOND ⁸⁾
	< 6 Jahre N=15	6 bis < 12 Jahre N=15	Patienten aus Kids B- LONG N=23
<u>Auftreten von Hemmkörpern</u>			
Inzidenz ⁹⁾ [95%-KI] ¹⁰⁾	0 [0;21,8]	0 [0;21,8]	-
<u>Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase</u>			
<u>Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)</u>			
UE	12 (80,0)	14 (93,3)	17 (73,9)
Schwere UE	2 (13,3)	0	0
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0	0	0
SUE	3 (20,0)	1 (6,7)	2 (8,7)
<u>Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase</u>			
<u>(UE mit Inzidenz ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm), n (%)</u>			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (60,0)	10 (66,7)	9 (39,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (53,3)	3 (20,0)	4 (17,4)
Erkrankungen des Ner- vensystems	0	2 (13,3)	1 (4,3)
Allgemeine Erkrankun- gen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (33,3)	1 (6,7)	2 (8,7)
Erkrankungen der Nie- ren und Harnwege	n. b. ¹¹⁾	n. b. ¹¹⁾	0

¹⁾ Alter zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung der Studie Kids B-LONG

²⁾ Annualisierte Blutungsrate wird für Kinder in der Studie B-YOND aufgrund inhomogener Anzahl der Patienten innerhalb der Studienarme nicht dargestellt.

³⁾ Ergebnisse der visuellen Analogskala des EQ-5D-Y in der Studie Kids B-LONG. Laut Dossier Modul 4 beruhen die Angaben auf Selbstangaben durch das Kind/den Jugendlichen (N=13).

⁴⁾ Median zu Baseline für zur Verfügung stehende Patienten (n=8): 92,5.

⁵⁾ Es erfüllten N=15 Studienteilnehmer das Mindestalter von 5 Jahren.

⁶⁾ Median zu Baseline für zur Verfügung stehende Patienten (n=12): 79,0.

⁷⁾ Median zu Baseline für zur Verfügung stehende Patienten (n=11): 83,3.

⁸⁾ Datenschnitt vom 17.10.2014.

⁹⁾ Inzidenz über den gesamten Zeitraum der Studie.

¹⁰⁾ Konfidenzintervall mittels exakter Clopper-Pearson-Methode berechnet.

¹¹⁾ Inzidenz < 3 %.

Abkürzungen: ABR: annualisierte Blutungsrate; Max: Maximum; Min: Minimum; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berichtet; UE: Unerwünschte Ereignisse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

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

ca. 580 – 660 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Alprolix® (Wirkstoff: Eftrenonacog alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. November 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004142/WC500207015.pdf

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei zuvor unbehandelten Patienten ist nicht erwiesen, es liegen keine Daten vor.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Eftrenonacog alfa soll durch in der Behandlung der Hämophilie erfahrene Fachärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten¹:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel: Eftrenonacog alfa (Alprolix®)	
Erwachsene	578.578,00 € - 823.361,00 €
12 - < 18 Jahre	442.442,00 € - 605. 412,50 €
6 - < 12 Jahre	238.238,00 € - 272.272,00 €
< 6 Jahre	102.102,00 € - 136.136,00 €

Stand Lauer-Tabax: 15. November 2016

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

¹ Die Preise unterliegen nicht der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV).

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 15. Dezember 2016 in Kraft.

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

Berlin, den 15. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

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)
Eftrenonacog alfa**

Vom 15. Dezember 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 5. Januar 2017 (BAnz AT 01.02.2017 B1), wie folgt zu ändern:

I.

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

Eftrenonacog alfa

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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ausmaß des Zusatznutzens:

Nicht quantifizierbar

Studienergebnisse:

Erwachsene (Studien B-LONG und B-YOND)

Mortalität

Es traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Endpunkt	Studienarm 1: Wöchentliche Dosis-optimierte Prophylaxe N = 61	Studie B-LONG Studienarm 2: Individualisierte Intervallprophylaxe N = 26	Studienarm 3: Bedarfsbehandlung N = 27
Annualisierte Blutungsrate			
Median (Min; Max)	2,95 (0,0; 12,8)	1,38 (0,0; 8,9)	17,69 (2,2; 41,6)

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



RR [95 %-KI] ¹	0,17 [0,11; 0,24]	0,13 [0,08; 0,20]		
p-Wert	< 0,001	< 0,001		
Annualisierte Blutungsrate nach Art der Blutung				
ABR spontan Median (Min; Max)	1,04 (0,0; 10,8)	0,88 (0,0; 6,2)		11,78 (0,0; 40,3)
ABR traumainduziert Median (Min; Max)	0,99 (0,0; 5,2)	0,00 (0,0; 8,4)		2,21 (0,0; 29,4)
Studie B-YOND ²				
Endpunkt	Wöchentliche Dosis-optimierte Prophylaxe N = 50	Individualisierte Intervallprophylaxe N = 30	Personalisierte Prophylaxe N = 13	Bedarfs- behandlung N = 15
Annualisierte Blutungsrate				
ABR, Median (Min; Max)	2,28 (0,0; 25,4)	2,25 (0,0; 30,1)	2,42 (0,0; 15,7)	11,27 (0,0; 39,2)
Lebensqualität				
Studie B-LONG				
Endpunkt	Studienarm 1: Wöchentliche Dosis-optimierte Prophylaxe Median (Min; Max) N = 33		Studienarm 2: Individualisierte Intervallprophylaxe Median (Min; Max) N = 15	
Haem-A-QoL ³				
Haem-A-QoL-Gesamtscore				
Baseline	N = 26	27,58 (10,9; 63,1)	N = 13	25,57 (7,7; 67,9)
Woche 52	N = 15	24,36 (4,5; 63,7)	N = 10	16,58 (4,4; 63,0)
Veränderung zu Baseline				
Woche 52		-5,60 (-24,4; 9,6) ⁴		-3,31 (-11,6; 4,9) ⁴
Nebenwirkungen				
Endpunkte	Studienarm 1: Wöchentliche Dosis-optimierte Prophylaxe N = 63	B-LONG Studienarm 2: Individualisierte Intervallprophylaxe N = 29	Studienarm 3: Bedarfs- behandlung N = 27	B-YOND Patienten aus B-LONG N = 93
Auftreten von Hemmkörpern				
Inzidenz ^{5, 6} [95 % KI] ⁷	0 [0; 5,7]	0 [0; 12,8] ⁵	0 [0; 12,8]	-
Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)				
UE	45 (71,4)	23 (79,3)	20 (74,1)	71 (76,3)
Schwere UE	1 (1,6)	4 (13,8)	1 (3,7)	13 (14,0)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	1 (1,6)	0	1 (3,7)	0
SUE	5 (7,9)	4 (13,8)	4 (14,8)	21 (22,6)
Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase (UE mit Inzidenz ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm), n (%)				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	28 (44,4)	13 (44,8)	7 (25,9)	37 (39,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	15 (23,8)	6 (20,7)	5 (18,5)	26 (28,0)
Erkrankungen des Nervensystems	8 (12,7)	7 (24,1)	2 (7,4)	17 (18,3)



Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (9,5)	3 (10,3)	3 (11,1)	13 (14,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (1,6)	1 (3,4)	0	11 (11,8)

¹ Risk Ratios wurden anhand adjustierter ABR berechnet. ABR wurde dabei mittels negativem binomialem Regressionsmodell für die individuelle Studiendauer der Studienteilnehmer adjustiert.

² Datenschnitt vom 17. Oktober 2014.

³ Vorbehandlung: Prophylaxe.

⁴ Median zu Baseline für zur Verfügung stehende Patienten: nicht berichtet.

⁵ Population bezieht sich lediglich auf Studienteilnehmer, die Eftrenonacog alfa als 15K-Produkt erhielten. Personen, die das 5K-Produkt erhielten, wurden nicht einbezogen; dies betraf zwei Patienten aus Studienarm 2.

⁶ Inzidenz über den gesamten Zeitraum der Studie.

⁷ Berechnet mittels exakter Clopper-Pearson-Methode.

Abkürzungen: ABR: annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; n. b.: nicht berichtet; RR: Risk Ratio; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse

Kinder (Studien Kids B-LONG [1 bis 11 Jahre]¹ und B-YOND [3 bis 10 Jahre]¹)

Mortalität

Es traten keine Todesfälle auf

Morbidität

Endpunkt	Studie Kids B-LONG			
	< 6 Jahre N = 15	6 bis < 12 Jahre N = 15		
Annualisierte Blutungsrate ²				
Median (Min; Max)	1,09 (0,0; 5,6)	2,13 (0,0; 10,0)		
Annualisierte Blutungsrate nach Art der Blutung				
ABR spontan Median (Min; Max)	0,00 (0,0; 2,9)	0,00 (0,0; 3,1)		
ABR traumainduziert Median (Min; Max)	0,00 (0,0; 5,6)	1,06 (0,0; 9,6)		
EQ-5D-Y ³				
EQ-5D-VAS				
Baseline, Median (Min; Max)	N = 10	97,5 (48; 100)		
Woche 50, Median (Min; Max)	N = 8	96,5 (70; 100)		
Veränderung zu Baseline				
Woche 50, Median (Min; Max)		-0,5 (-18; 52) ⁴		
Lebensqualität				
Endpunkt				
Studie Kids B-LONG				
CHO-KLAT				
	N	Selbsteinschätzung durch Patienten	N	Einschätzung durch Proxy
CHO-KLAT-Gesamtscore ⁵				
Baseline, Median (Min; Max)	15	76,6 (56; 96)	12	84,2 (64; 92)
Woche 50, Median (Min; Max)	12	79,0 (67; 92)	11	78,2 (66; 98)



Veränderung zu Baseline			
Woche 50, Median (Min; Max)	-1,3 (-7; 17) ⁶		-2,5 (-15; 9) ⁷
Nebenwirkungen			
Endpunkt	Studie Kids B-LONG		Studie B-YOND ⁸
	< 6 Jahre N = 15	6 bis < 12 Jahre N = 15	Patienten aus Kids B-LONG N = 23
Auftreten von Hemmkörpern			
Inzidenz ⁹ [95 % KI] ¹⁰	0 [0; 21,8]	0 [0; 21,8]	-
Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)			
UE	12 (80,0)	14 (93,3)	17 (73,9)
Schwere UE	2 (13,3)	0	0
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0	0	0
SUE	3 (20,0)	1 (6,7)	2 (8,7)
Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase (UE mit Inzidenz ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm), n (%)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (60,0)	10 (66,7)	9 (39,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (53,3)	3 (20,0)	4 (17,4)
Erkrankungen des Nervensystems	0	2 (13,3)	1 (4,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (33,3)	1 (6,7)	2 (8,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	n. b. ¹¹	n. b. ¹¹	0

¹ Alter zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung der Studie Kids B-LONG.

² Annualisierte Blutungsrate wird für Kinder in der Studie B-YOND aufgrund inhomogener Anzahl der Patienten innerhalb der Studienarme nicht dargestellt.

³ Ergebnisse der visuellen Analogskala des EQ-5D-Y in der Studie Kids B-LONG. Laut Dossier Modul 4 beruhen die Angaben auf Selbstangaben durch das Kind/den Jugendlichen (N = 13).

⁴ Median zu Baseline für zur Verfügung stehende Patienten (n = 8): 92,5.

⁵ Es erfüllten N = 15 Studienteilnehmer das Mindestalter von 5 Jahren.

⁶ Median zu Baseline für zur Verfügung stehende Patienten (n = 12): 79,0.

⁷ Median zu Baseline für zur Verfügung stehende Patienten (n = 11): 83,3.

⁸ Datenschnitt vom 17. Oktober 2014.

⁹ Inzidenz über den gesamten Zeitraum der Studie.

¹⁰ Konfidenzintervall mittels exakter Clopper-Pearson-Methode berechnet.

¹¹ Inzidenz < 3 %.

Abkürzungen: ABR: annualisierte Blutungsrate; Max: Maximum; Min: Minimum; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berichtet; UE: Unerwünschte Ereignisse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
ca. 580 bis 660 Patienten



3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Alprolix® (Wirkstoff: Eftrenonacog alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. November 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004142/WC500207015.pdf

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei zuvor unbehandelten Patienten ist nicht erwiesen, es liegen keine Daten vor. Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Eftrenonacog alfa soll durch in der Behandlung der Hämophilie erfahrene Fachärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten¹:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel: Eftrenonacog alfa (Alprolix®)	
Erwachsene	578 578,00 € – 823 361,00 €
12 – < 18 Jahre	442 442,00 € – 605 412,50 €
6 – < 12 Jahre	238 238,00 € – 272 272,00 €
< 6 Jahre	102 102,00 € – 136 136,00 €

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2016

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Dezember 2016 in Kraft.

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

Berlin, den 15. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

¹ Die Preise unterliegen nicht der Arzneimittelpreisverordnung.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

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

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 2. Juni 2016 ein Dossier zum Wirkstoff Eftrenonacog alfa eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 13. September 2016 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

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

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

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

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

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

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.1.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

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.

Sie sind hier:

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



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Eftrenonacog alfa

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.06.2016
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.09.2016
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.10.2016
- **Beschlussfassung:** Mitte Dezember 2016
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2016-06-15-D-233)

- [Modul 1 \(489,3 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1536/2016-05-30_Modul1_Eftrenonacog-alfa.pdf)
- [Modul 2 \(670,5 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1537/2016-05-30_Modul2_Eftrenonacog-alfa.pdf)

- [Modul 3 \(1,2 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1538/2016-05-30_Modul3A_Eftrenonacog-alfa.pdf)
- [Modul 4 \(4,9 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1539/2016-05-30_Modul4A_Eftrenonacog-alfa.pdf)

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.09.2016 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA \(1,0 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1540/2016-06-15_Nutzenbewertung%20G-BA_Eftrenonacog_alfa_D-233.pdf)
- [Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG \(108,4 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1541/2016-06-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Eftrenonacog-alfa_D-233.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.10.2016
- Mündliche Anhörung: 24.10.2016
Bitte melden Sie sich bis zum 17.10.2016 [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 Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.10.2016** 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-%20Eftrenonacog%20alfa%20-%202016-06-15-D-23

3) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Eftrenonacog alfa - 2016-06-15-D-233*). 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 24.10.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 17.10.2016 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 Dezember 2016). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 24.10.2016 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 07.10.2016

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
Swedish Orphan Biovitrum GmbH	06.10.2016
Novo Nordisk Pharma GmbH	05.10.2016
CSL Behring GmbH	05.10.2016
Baxalta, now part of SHIRE	06.10.2016
GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	06.10.2016
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.10.2016
BDDH-Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen e.V.	06.10.2016

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Swedish Orphan Biovitrum GmbH						
Trilling, Hr. Dr.	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja
Schröder, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Zucca, Hr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Försterling, Fr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
CSL Behring GmbH						
Schuster, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Neudörfer, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Baxalta, now part of SHIRE						
Brondke, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Keßel, Hr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						
Koscielny, Hr. PD Dr. (DGHO)	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Datum	30.09.2016
Stellungnahme zu	Eftrenonacog alfa/ALPROLIX®
Stellungnahme von	Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gegenstand der vorliegenden Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Eftrenonacog alfa/ALPROLIX® gemäß § 35a SGB V durch den G-BA (Gemeinsamen Bundesausschuss) bzw. das IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) – Verfahrensnummer 2016-06-15-D-233.</p> <p>Das zu bewertende Arzneimittel Eftrenonacog alfa ist ein innovatives Faktor-IX-Präparat, das in seiner Wirkung gegenüber dem natürlichen Faktor IX verlängert ist¹. Die Zulassung durch die EMA erfolgte am 12.05.2016. Das Molekül wird in einer humanen Zelllinie rekombinant hergestellt.</p> <p>Die Bewertung der vorhandenen Evidenz² zur Wirksamkeit, Sicherheit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte durch die Swedish Orphan Biovitrum GmbH (nachfolgend Sobi genannt) mit dem Ergebnis, dass für Eftrenonacog alfa ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen besteht. Dies wurde im Dossier zum zu bewertenden Arzneimittel ausführlich dargelegt. Durch die nun veröffentlichte Nutzenbewertung durch den G-BA (Datum der Veröffentlichung: 15.09.2016) sieht sich Sobi in seiner Einschätzung generell bestätigt, zu einigen allgemeinen und spezifischen Aspekten soll im Rahmen dieser Stellungnahme jedoch die Darstellung einer abweichenden Einschätzung und/oder eine Klarstellung erfolgen.</p> <p><u>Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten</u></p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

¹ Die Einführung halbwertszeitverlängerter Präparate in der Hämophilie-Therapie stellt einen lang erwarteten Fortschritt in der Behandlung der Patienten dar [1]. Vor 2016, dem Jahr der Einführung von ALPROLIX® waren in Deutschland ausschließlich Faktor-IX-Produkte auf dem Markt, deren Wirkdauer näherungsweise dem natürlichen Faktor IX entspricht [2-10].

² Zulassungsstudien, die in Übereinstimmung der Richtlinie „Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products“ [11] durchgeführt wurden.

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Charakterisierung des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa</p> <ul style="list-style-type: none">1.1. Begründung des Orphan Drug Status1.2. Übersetzung der Eigenschaften von Eftrenonacog alfa in patientenrelevante Vorteile <p><u>Stellungnahme zu spezifischen Aspekten</u></p> <ul style="list-style-type: none">1. Kommentierung einzelner Aussagen des IQWiG-Bewertungsberichtes (Aussagen zum Orphan Drug-Status und zur Kostendarstellung)2. Beschreibung der molekularen Besonderheiten von Eftrenonacog alfa3. Patientenrelevante Endpunkte<ul style="list-style-type: none">3.1. Endpunkte, die im Herstellerdossier nicht berücksichtigt sind3.2. Dosis- und Applikationsintervalle3.3. Wirksamkeit im Rahmen von chirurgischen Eingriffen/im perioperativen Management3.4. Operationalisierung unerwünschter Ereignisse4. Definition der Hämophilie-B-Schweregrade5. Übertragbarkeit der Ergebnisse, Definition der Zielpopulation6. Einschätzung von Langzeitfolgen7. Bewertung des Zusatznutzens	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten	
<p>1. Charakterisierung des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa</p> <p>1.1. Begründung des Orphan Drug Status</p> <p>Das zu bewertende Arzneimittel Eftrenonacog alfa ist durch die EMA³ mit einem Orphan Drug-Status zugelassen worden. Nach § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt [12]. Dies wird im Rahmen der Verabschiedung des § 35a SGB V wie folgt begründet:</p> <p>„Wird für ein Arzneimittel ein Wirksamkeitsnachweis für die Behandlung einer seltenen Erkrankung durch die arzneimittelrechtliche Zulassung erbracht, ist dies als Zusatznutzen in diesem Anwendungsgebiet anzuerkennen. Es ist regelmäßig davon auszugehen, dass es für die Behandlung dieser Erkrankung keine therapeutisch gleichwertige Alternative gibt.“ [13]</p> <p>Diese Einschätzung der therapeutischen Alternativlosigkeit ergibt sich aus den Voraussetzungen, die erfüllt werden müssen, um als Orphan Drug nach Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen zu werden (s. Artikel 3 der genannten Verordnung):</p> <p>„Ein Arzneimittel wird als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesen, wenn der Investor nachweisen kann, daß</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.</p> <p>Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalender-</p>

³ European Medicines Agency

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>a) [...] und</p> <p>b) in der Gemeinschaft noch keine zufriedenstellende Methode für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung des betreffenden Leidens zugelassen wurde oder daß das betreffende Arzneimittel — sofern eine solche Methode besteht — für diejenigen, die von diesem Leiden betroffen sind, von erheblichem Nutzen sein wird.“ [14]</p> <p>Es handelt sich bei Arzneimitteln, die nach den Vorgaben dieser Richtlinie zugelassen werden, demgemäß entweder um Arzneimittel, die zur Behandlung einer Erkrankung eingesetzt werden, die bisher nicht therapiert werden kann oder um Arzneimittel, die einen erheblichen Nutzen haben („significant benefit“), den die bestehenden Behandlungsmethoden nicht haben – sie haben also einen zusätzlichen Nutzen, einen Zusatznutzen. Dies trifft für Eftrenonacog alfa zu.</p> <p>Im konkreten Fall vom Eftrenonacog alfa besteht der erhebliche Nutzen in einer wirksamen Behandlung (Prophylaxe, Bedarfsbehandlung, chirurgische Prophylaxe), die in der Prophylaxe mit größeren Injektionsintervallen erreicht werden kann. Dies ist die Grundlage für eine bessere Patientenversorgung („major contribution to patient care“ [15]).</p> <p>Die Tatsache, dass Eftrenonacog alfa für eine effektive Prophylaxe nur alle 1-2⁴ Wochen gegeben werden muss (im Gegensatz zu anderen Produkten, die in der Regel zweimal pro Woche gegeben werden), hat einen deutlich</p>	<p>monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.</p>

⁴ Die Angaben in der Fachinformation zu Eftrenonacog alfa sind eine initiale Behandlung mit Dosierungsintervallen von 7 bzw. 10 Tagen (je nach Dosierung), das mediane Dosierungsintervall betrug in der Gruppe mit intervalloptimierter Prophylaxe in der Studie B-LONG 12,53 Tage [\[16\]](#). Damit kann von einer Reduktion der Injektionshäufigkeit von 50 % und mehr ausgegangen werden.

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>positiven Effekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten und verbessert die Therapieadhärenz (und damit auch die Wirksamkeit):</p> <p>„The COMP concluded that the claim of a significant benefit of Alprolix in haemophilia B is justified because this medicine is given less frequently (once every 1 to 2 weeks) than other currently authorised treatments (which are given twice a week). This results in improved quality of life for patients and helps patients adhere to their treatment.” [17]</p> <p>Diese Einschätzung der EMA, die die Grundlage der Zulassung als Orphan Drug darstellt, sollte in der Bewertung des G-BA Berücksichtigung finden.</p> <p>1.2. Übersetzung der Eigenschaften von Eftrenonacog alfa in patientenrelevante Vorteile</p> <p>Basierend auf den langjährigen Erfahrungen mit bisherigen Therapieoptionen und dem beobachteten therapeutischen Bedarf nach Präparaten, die seltener appliziert werden müssen, wurde Eftrenonacog alfa entwickelt.</p> <p>Aus der Halbwertszeitverlängerung resultiert eine Verlängerung der Injektionsintervalle und damit ein direkter patientenrelevanter Zusatznutzen im Bereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, da die Belastung der Patienten durch die Therapie sinkt und die Therapieschemata besser im Alltag umgesetzt werden können.</p> <p>Im Bereich der Morbidität gibt es einen Zusatznutzen, der sich aus der Kausalkette</p>	<p>Aus den Ergebnissen zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen der vorgelegten Studien lassen sich Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa nicht ableiten. Für das Ausmaß des Zusatznutzens ist eine im Vergleich zu anderen etablierten Faktor-IX-Präparaten verlängerte Halbwertszeit von Eftrenonacog alfa und ein dadurch verlängertes Dosierungsintervall, nicht geeignet, da diese Endpunkte per se nicht als patientenrelevant angesehen werden. Sollten diese Faktoren relevant für Patienten sein, so sollte sich dies sowohl über die Endpunktkategorien Sicherheit und Lebensqualität als auch über die Blutungsrate, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden, widerspiegeln.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>verbesserte Pharmakokinetik mit längerer Halbwertszeit -> seltenere Injektionen und flexiblere Therapieschemata⁵ -> bessere Therapieadhärenz und besserer Schutz -> weniger Blutungsereignisse</p> <p>ergibt. Hierbei handelt es sich um einen langfristigen Effekt. Dies ist bei der Therapie von kleinen Kindern besonders evident: Gelenkeinblutungen, die bereits in den ersten Lebensjahren auftreten, können zu lebenslangen und gravierenden Beeinträchtigungen führen. Eine Reduktion der Blutungsereignisse senkt das Risiko für dauerhafte Gelenkschäden und auch das Auftreten lebensbedrohlicher Blutungen (Morbidität/Mortalität).</p> <p>Die Prophylaxe mit Eftrenonacog alfa könnte langfristig auch deshalb zu einer deutlichen Reduktion von Gelenkschäden führen (unabhängig von der Häufigkeit behandlungsbedürftiger Blutungsepisoden), weil die lange Aufrechterhaltung von Talspiegeln über 3 % und die gute extravasale Verfügbarkeit dazu führen können, dass auch subklinische Blutungen, die für den Krankheitsstatus des Patienten relevant sind, vermieden werden. Hierbei handelt es sich um pathophysiologische Überlegungen der Evidenzstufe V⁶.</p> <p>1.3. Fazit</p> <p>Die Aspekte, die den eigentlichen Zusatznutzen von Eftrenonacog alfa ausmachen, sind in der Darstellung des G-BA nicht (oder nicht</p>	<p>Eine intravenöse Injektion alle 2 bis 3 Tage kann vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung möglicherweise eine Einschränkung in der Lebensqualität bei bestimmten Patientengruppen, insbesondere bei Kindern, darstellen. In den vorgelegten Studien konnte jedoch durch die Reduktion der erforderlichen Injektionsfrequenz kein Nachweis einer klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität erbracht werden.</p> <p>Aufgrund der methodischen Limitationen der Studien sowie der insgesamt eingeschränkten Evidenzgrundlage stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Eftrenonacog alfa auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p>

⁵ Die Injektionshäufigkeit wird gegenüber Präparaten, die keine verlängerte Halbwertszeit aufweisen, um 50 % und mehr reduziert. Die Zeit, in der der Plasmaspiegel auf einem Niveau von über 1 – 3 % gehalten wird, wird verlängert, was in der Therapie größere Spielräume ermöglicht.

⁶s. Einstufung der Evidenz nach Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) [18].

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ausreichend) berücksichtigt. Der von der EMA festgestellte „significant benefit“ wird im Bewertungsbericht des G-BA nicht diskutiert.</p> <p>Der G-BA erkennt nicht nur die längere Halbwertszeit, sondern auch die längere Wirkdauer von Eftrenonacog alfa an: Es handelt sich bei Eftrenonacog alfa um ein „langwirkendes, vollständig rekombinantes Koagulationsfaktor-IX-Fc-Fusionsprotein (rFIXFc)“ (S. 9 des Bewertungsberichtes). Auch die Behandlungsfrequenzen anderer Präparate, die für „die prophylaktische Behandlung [...] in der Regel zwei- bis dreimal [...] pro Woche verabreicht werden“ müssen (ebenfalls S. 9 des Bewertungsberichtes), werden vom G-BA gesehen. Eine Einbettung dieser Beobachtungen in das therapeutische Gesamtbild, eine Gegenüberstellung mit den Applikationsfrequenzen von ALPROLIX® und eine Anerkennung der Patientenrelevanz wären wünschenswert gewesen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)

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)
1. Kommentierung einzelner Aussagen des IQWiG-Bewertungsberichtes		
IQWiG-Bericht S. 1	<p>Zitat: „Eftrenonacog alfa ist ein Medikament zur Behandlung der Hämophilie B und damit ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen ist.“</p> <p>Anmerkung: Der Ausführung wird nur in Teilen zugestimmt. Für die Zulassung als Orphan Drug bzw. die Zuerkennung eines Orphan-Drug-Status werden folgende Kriterien zugrunde gelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwere der Erkrankung • Existenz alternativer Methoden für Diagnose, Prävention oder Behandlung • Seltenheit der Erkrankung und/oder unzureichende Möglichkeiten, Investitionen wieder reinzuholen. <p>Die Zulassung als „Orphan Drug“ liegt damit nicht – wie unter dem Abschnitt „Allgemeine Aspekte“ bereits ausgeführt – <u>allein</u> an der Seltenheit und Schwere der Erkrankung. In diesem konkreten Fall wird der Orphan-Drug-Status durch die EMA mit der Verlängerung der Halbwertszeit gegenüber nicht halbwertszeitverlängerten Präparaten (= existierende alternative Methoden) begründet, was einen sogenannten „significant benefit“ darstellt. Die Verlängerung</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Halbwertszeit wird von der Zulassungsbehörde genau deshalb als zusätzlicher Nutzen, also Zusatznutzen, gegenüber anderen Faktor-IX-Präparaten (ohne Halbwertszeitverlängerung) gesehen, weil dies einen erheblichen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapieadhärenz der Patienten hat [17].</p> <p>Zum Zeitpunkt der Zulassung von Eftrenonacog alfa sind mehrere Faktor-FIX-Präparate als grundsätzliche Therapiealternativen bereits zugelassen gewesen. Erst 2015 ist ein weiteres rekombinantes Faktor-IX-Präparat zugelassen worden (RIXUBIS®), das die therapielevanten Vorteile von Eftrenonacog alfa nicht aufweist und somit von der EMA auch keinen Orphan Drug-Status zuerkannt bekommen hat [10]. Dennoch handelt es sich auch bei RIXUBIS® um ein Arzneimittel zur Behandlung der Hämophilie B.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eftrenonacog alfa ist ein Medikament zur Behandlung der Hämophilie B. Hämophilie B ist eine seltene, schwere Erkrankung, die unbehandelt zu schwerer Behinderung und Tod führt. Durch die Verlängerung der Halbwertszeit und die damit verbundenen selteneren Injektionen kann die Versorgung der Patienten maßgeblich verbessert werden („major contribution to patient care“ [15]). Dies wurde von der Zulassungsbehörde als „significant benefit“ eingestuft und führte zur Zulassung als Orphan Drug [17].</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG-Bericht S. 5 und 6	<p>Zitat:</p> <p>„Da für Eftrenonacog alfa in der Lauer-Taxe kein Apothekeneinkaufspreis ausgewiesen ist, ermittelt der pU diesen auf Basis des Herstellerabgabepreises unter Einbezug des Großhandelszuschlags. Von den ermittelten Kosten zieht er den Apothekenrabatt (1,77 €) sowie den Rabatt nach § 130a SGB V ab. Der G-BA hat in seinem Beschluss zu Efmorococog alfa zur Behandlung der Hämophilie A die Kosten von Faktor-VIII-Präparaten auf Basis des Direktbezugs (Herstellerabgabepreis zuzüglich Mehrwertsteuer) ermittelt [...]. Als Begründung hierfür nennt er ein aktuelles Urteil des Bundessozialgerichtes, wonach das Wirtschaftlichkeitsgebot auch in Bezug auf die Wahl des kostengünstigeren Bezugswegs zu beachten ist [...]. Auch für Eftrenonacog alfa würden bei Zugrundelegung des Herstellerabgabepreises zuzüglich Mehrwertsteuer entsprechend abweichende Kosten anfallen.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Einbeziehung des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V in vorangegangenen Beschlüssen unter Anwendung der Arzneimittelpreisverordnung erfolgte rein fiktiv und abweichend von den geltenden Regelungen für Gerinnungsfaktorpräparate, mit der alleinigen Zielsetzung Konsistenz zwischen den Verfahren zu schaffen:</p> <p>„Auch wenn die Gerinnungsfaktorpräparate nicht dem Geltungsbereich der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) unterliegen, wird der Ansatz gewählt, die Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung <i>näherungsweise</i> unter deren Anwendung zu bestimmen.“</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Zu den Jahrestherapiekosten sowie der Herleitung dieser wird auf den Beschluss sowie die Tragenden Gründe verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)

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>Dies folgt der alleinigen Zielsetzung, im Rahmen einer standardisierten Kostenberechnung Jahrestherapiekosten zu erhalten, die in verschiedenen Bewertungsverfahren mit vergleichbarer Problemstellung in einer analogen Art und Weise berechnet werden.“ [19] (S. 58, Modul 3 des Herstellerdossiers)</p> <p>Die durch den G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung von Efmoroctocog alfa vorgenommene Anpassung ist zu begrüßen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Keine, bzw. die Anmerkungen des IQWiG sollten durch den G-BA im Beschluss entsprechend Berücksichtigung finden.</p>	
2. Beschreibung der molekularen Eigenschaften von Eftrenonacog alfa		
G-BA-Bericht S. 9	<p>Zitat:</p> <p>„Eftrenonacog alfa ist ein langwirkendes, vollständig rekombinantes Koagulationsfaktor-IX-Fc-Fusionsprotein (rFIXFc). Es besteht aus humanem Koagulationsfaktor IX kovalent gebunden an die Fc-Domäne des humanen Immunglobulins G1 (IgG1). Durch diese Fusion soll die Halbwertszeit des Blutgerinnungsfaktors verlängert werden. Der Anteil FIX bewahrt die FIX-Koagulationsaktivität und die Fc-Komponente bindet an den neonatalen Fc-Rezeptor (FcRn). Die Fc-Komponente sorgt im Zusammenwirken mit FcRn für die lange Eliminationshalbwertszeit.“</p> <p>„Für die prophylaktische Behandlung müssen die FIX-Präparate in der Regel zwei- bis dreimal mal pro Woche verabreicht werden, um eine Reduktion der Blutungsepisoden zu erreichen“</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)

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>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA beschreibt die molekularen Besonderheiten von Eftrenonacog alfa korrekt, bezieht jedoch nicht die (auch im Dossier dargestellten) Studienergebnisse mit ein.</p> <p>Sobi möchte an dieser Stelle klarstellen: Es geht zu diesem Zeitpunkt nicht mehr um die Intention einer Halbwertszeitverlängerung („soll“), denn in einem direkten Vergleich mit dem konventionellen Faktor-IX-Präparat BeneFIX® wurde belegt, dass die Halbwertszeit tatsächlich <i>in vivo</i> verlängert ist (s. Abschnitt 4.3.2.3.3.13 Modul 4 des Herstellerdossiers [20]).</p> <p>Die veränderten pharmakokinetischen Eigenschaften ermöglichen längere Dosierungsintervalle von einer Applikation pro Woche und seltener (s. Abschnitt 4.3.2.3.3.2 Modul 4A des Herstellerdossiers), was sich auch in den Dosierungsangaben der Fachinformation von ALPROLIX® widerspiegelt [16]:</p> <p>„Bei der Langzeitprophylaxe gegen Blutungen sind die empfohlenen Behandlungsregime zu Beginn entweder:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 50 I.E./kg einmal wöchentlich, wobei die Dosis an das Ansprechen des Patienten angepasst wird, oder • 100 I.E./kg einmal alle 10 Tage, wobei das Dosierungsintervall an das Ansprechen des Patienten angepasst wird.“ [16] <p>In der Studie B-LONG betrug das mediane Dosierungsintervall (individualisiertes Intervall) 12,53 Tage, diese Information findet sich auch in der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels wieder [16].</p>	<p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)

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>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Formulierung sollte dahingehend angepasst werden, dass die Verlängerung der Halbwertszeit nicht nur beabsichtigt, sondern in klinischen Studien tatsächlich nachgewiesen wurde.</p> <p>Der Verweis auf die Applikationsfrequenz konventioneller Faktor-IX-Präparate sollte um den Hinweis ergänzt werden, dass die Frequenz bei Eftrenonacog alfa deutlich niedriger ist.</p>	
3. Patientenrelevante Endpunkte		
3.1 Endpunkte, die im Herstellerdossier nicht berücksichtigt sind		
G-BA-Be-richt, S. 25	<p>Zitat:</p> <p>Der G-BA merkt in Tabelle 7 auf S. 25 an, dass es sich bei den Endpunkten „Tage zwischen zwei behandlungsbedürftigen Blutungen“ und „Hospitalisierungen“ um Endpunkte handelt, die vom „pU als nicht bewertungsrelevant eingestuft“ wurden.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Formulierung des G-BA suggeriert, dass eine explizite Einstufung als „nicht bewertungsrelevant“ im Dossier stattgefunden hat. Dies ist nicht der Fall, Sobi hält sowohl die „Zeit zwischen zwei Blutungen“ als auch „Hospitalisierungen“ für patientenrelevante Endpunkte.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Angabe, dass die Endpunkte „Zeit zwischen zwei Blutungen“ als</p>	Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)

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)
	auch „Hospitalisierungen“ durch den pU als „nicht bewertungsrelevant eingestuft“ wurden, sollte entweder gestrichen oder zumindest dahingehend geändert werden, dass der pU sich nicht ausreichend deutlich zur Patientenrelevanz der beiden Endpunkte äußert.	
3.2 Dosis- und Applikationsintervalle		
G-BA- Be- richt, S. 25	<p>Zitat: „Der „Verbrauch des Studienmedikaments“, „Anzahl Injektionen und Dosis zur Behandlung einer Blutungsepisode“, „Dosierungsintervall“ und „PK-Parameter“ bilden Dosis- und/oder Applikationsintervalle ab, welche per se nicht patientenrelevant sind. Sollten diese Faktoren relevant für Patienten sein, so sollte sich dies sowohl über die Endpunktkategorien Sicherheit und Lebensqualität als auch über die Blutungsrate, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden, widerspiegeln.“</p> <p>Anmerkung: Insbesondere in der Hämophilie spielen Pharmakokinetik, Dosis- und Applikationsintervalle eine wichtige Rolle. Die Begründung diese seien „per se nicht relevant“ für die Nichtberücksichtigung von Endpunkten wird als nicht spezifisch genug gesehen.</p> <p>Unterschiede in Bezug auf Applikationsfrequenzen lassen direkte Aussagen zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität (Invasivität) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität („Burden of treatment“). 	<p><u>Fazit</u> Aus den Ergebnissen zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen der vorgelegten Studien lassen sich Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa nicht ableiten. Für das Ausmaß des Zusatznutzens ist eine im Vergleich zu anderen etablierten Faktor-IX-Präparaten verlängerte Halbwertszeit von Eftrenonacog alfa und ein dadurch verlängertes Dosierungsintervall, nicht geeignet, da diese Endpunkte per se nicht als patientenrelevant angesehen werden. Sollten diese Faktoren relevant für Patienten sein, so sollte sich dies sowohl über die Endpunktkategorien Sicherheit und Lebensqualität als auch über die Blutungsrate, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden, widerspiegeln.</p> <p>Eine intravenöse Injektion alle 2 bis 3 Tage kann vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung möglicherweise eine Einschränkung in der Lebensqualität bei bestimmten Patientengruppen, insbesondere bei Kindern, darstellen. In den vorgelegten Studien konnte jedoch durch die Reduktion der erforderlichen Injekti-</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)

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 resultierenden Aussagen zur Blutungsrate ergeben sich aus Pharmakokinetik, Dosis- und/oder Applikationsintervallen jedoch nicht direkt. Auf die aufgeführten Punkte soll im Folgenden eingegangen werden.</p> <p><u>Blutungsrate</u></p> <p>In der Ausführung des G-BA bleibt von einem medizinischen Standpunkt unklar, inwiefern ein längeres Applikationsintervall einen grundsätzlichen Einfluss auf die beobachtete Blutungsrate haben soll: Betrachtet man z. B. zwei Therapieoptionen, die bei optimierter Anwendung einen vergleichbaren Schutz bieten, die optimierte Anwendung jedoch deutlich unterschiedliche Applikationsintervalle erfordert, so kann bei Optimierung beider Therapien nicht erwartet werden, in Bezug auf die Blutungsraten signifikante Unterschiede zu beobachten. Andersherum spielt die Anzahl der benötigten Injektionen gerade in kritischen Situationen wie starken Blutungsepisoden und während operativer Eingriffe eine große Rolle.</p> <p>Hier wäre eine Erläuterung durch den G-BA wünschenswert gewesen.</p> <p><u>Geringere Invasivität</u></p> <p>Für eine Dauertherapie, die zur Prävention von Ereignissen eingesetzt wird, ist die Belastung der Patienten durch die Behandlung („burden of treatment“) ein direkt patientenrelevanter Faktor, da auch die Intervention den Gesundheitszustand des Patienten beeinflusst. Es ist hierbei zu beachten, dass alle Faktor-IX-Präparate intravenös verabreicht werden. Bei einer intravenösen Applikation</p>	<p>onsfrequenz kein Nachweis einer klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität erbracht werden.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)

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>handelt es sich um eine invasive Medikamentenapplikation. In der Bewertung des Potenzials einer medizinischen Methode durch den G-BA spielt das Ausmaß der Invasivität einer Methode eine tragende Rolle, da sich durch eine solche Applikation eine hohe Beeinträchtigung der Patienten ergibt, s. § 14 Abschnitt 3 Satz 1 des 2. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA:</p> <p>„Das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative kann sich etwa ergeben, wenn sie aufgrund ihres Wirkprinzips und der bisher vorliegenden Erkenntnisse mit der Erwartung verbunden ist, dass andere aufwändigere, für den Patienten invasivere oder bei bestimmten Patienten nicht erfolgreich einsetzbare Methoden ersetzt werden können, die Methode weniger Nebenwirkungen hat, sie eine Optimierung der Behandlung bedeutet oder die Methode in sonstiger Weise eine effektivere Behandlung ermöglichen kann“ [21].</p> <p>Die verschiedenen Aspekte, die ein Potenzial einer Methode ausmachen, werden allesamt durch Eftrenonacog alfa erfüllt. Es handelt sich in diesem Fall jedoch nicht um eine alleinige Bewertung eines Potenzials, sondern die Vorteile wurden in klinischen Studien nachgewiesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine effektive Behandlung ist mit einem weniger invasiven Therapieschema möglich (Reduktion der Injektionen um 50 % und mehr). • Dies führt zu einer Optimierung der Behandlung. • In der Hämophilie B ist eine Optimierung der Behandlung mit einer effektiveren Behandlung gleichzusetzen, weil eine 	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)

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>optimierte Prophylaxe derzeit die einzige Möglichkeit ist, Langzeitschäden zu verhindern.</p> <p>Es handelt sich bei der Hämophilie B um eine angeborene Erkrankung, von der naturgemäß auch sehr kleine Kinder betroffen sind, in diesen Fällen ist der venöse Zugang oft schwierig und die Belastung für Kinder und Eltern entsprechend hoch. Neben der Vermeidung von invasiven intravenösen Applikationen sollte dementsprechend berücksichtigt werden, dass der intravenöse Zugang bei Kindern oft den Einsatz zentraler Venenkatheter erfordert. Ein zentraler Venenkatheter ist ein chirurgisch-invasives Medizinprodukt einer hohen Risikoklasse [22]. Die Möglichkeit, dass ein solcher Eingriff durch die Einführung von Eftrenonacog alfa einigen Kindern erspart werden kann, ist ein direkt patientenrelevanter Vorteil.</p> <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></p> <p>Selbstverständlich schlägt sich – wie vom G-BA bemerkt – eine solche Belastung durch die Therapie, bzw. eine Verringerung der Belastung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nieder.</p> <p>Bei der Behandlung der Hämophilie B mit Eftrenonacog alfa handelt es sich um die Substitution des fehlenden oder mangelnden körpereigenen Gerinnungsfaktor IX. Dies ist eine spezielle Therapiesituation, die den Beleg von Wirksamkeit, Qualität und Unbedenklichkeit in speziell darauf ausgelegten Studien ermöglicht [11, 23]. Der durch die verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften resultierende Effekt, der sich letztendlich auch in einer erheblichen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität niederschlägt, ergibt sich aus den längeren Applikationsintervallen. Die</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)

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>Verringerung der Injektionshäufigkeit senkt direkt die Belastung durch die Therapie („burden of treatment“).</p> <p>Zum Nachweis der direkten Patientenrelevanz der längeren Applikationsintervalle werden im Dossier – zusätzlich zum evidenten Vorteil der Vermeidung invasiver Applikationen und Eingriffe – Aussagen aus einer Patientenbefragung herangezogen. Dies entspricht für diese spezifische Fragestellung der besten verfügbaren Evidenz. Dazu wird Folgendes ausgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Durchführung einer randomisierten kontrollierten Studie zum Vergleich zweier aktiver Interventionen mit unterschiedlichen Applikationsfrequenzen müsste unverblindet erfolgen. Durch die unterschiedlichen Therapieschemata wären für eine verblindete Durchführung in den Patientengruppen immer Placeboinjektionen notwendig. Eine Verblindung durch Double-dummy-Design ist jedoch gänzlich ungeeignet, um den bestehenden Vorteil auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität abbilden zu können, da Placebo-Injektionen den Vorteil zunichtemachen würden. • Eine unverblindete Erhebung von gesundheitsbezogener Lebensqualität ist als patientenberichteter Endpunkt in der Aussagekraft jedoch als ausgesprochen eingeschränkt zu werten.^{1,2} 	

¹ Das IQWiG äußert sich folgendermaßen zu diesem Punkt: „Da Angaben zu PROs aufgrund ihrer Natur subjektiv sind, sind offene Studien in diesem Bereich nur von eingeschränkter Validität. Für die Frage, ob sich aus offenen Studien ein Hinweis auf einen Nutzen einer Intervention bezüglich PRO ableiten lässt, ist

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)

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>In der vorliegenden Situation ist die beste verfügbare Evidenz heranzuziehen³, es besteht z. B. durchaus die Möglichkeit, den Einfluss der Applikationsintervalle auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten mit Ergebnissen aus Patientenbefragungen zu stützen. Eine solche Umfrage der DHG wurde im Dossier dargestellt (s. Abschnitt 4.3.2.3.5 des Herstellerdossiers). Es wurde gezeigt, dass die Patienten längere Injektionsintervalle als wesentliche Verbesserung ihrer Lebensumstände einschätzen: 64,1 % der befragten Patienten wünschen explizit eine Umstellung auf ein halbwertszeitverlängertes Präparat, diesem Anteil stehen lediglich 3,3 % gegenüber, die einen solchen Therapiewechsel nicht wünschen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Dosis- und/oder Applikationsintervalle sind Endpunkte, die sich auf gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten auswirken.</p>	

die Größe des beobachteten Effekts ein wichtiges Entscheidungskriterium. Es gibt empirische Evidenz für ein hohes Verzerrungspotenzial bezüglich subjektiver Endpunkte in offenen Studien“ (IQWiG-Methodenpapier, Version 4.2, S. 53) [24]

² Der G-BA selbst sieht folgende Limitationen für eine Erfassung patientenberichteter Endpunkte/Lebensqualität in klinischen Studien: Unverblindete Datenerhebung, Rücklauf gering und aufgrund fehlender Daten keine validen Ergebnisse ableitbar, Imbalance der Rücklaufquoten, Klinische Relevanz der Differenz nicht zu beurteilen [25]. Eine Studie zur Bewertung der Verbesserung der Lebensqualität in der Hämophilie-B-Behandlung müsste unverblindet erfolgen, schon in B-LONG waren die Rücklaufquoten deutlich unter den vom G-BA geforderten 80 % [25], eine validierte Schwelle für klinische Relevanz für die Bewertung eines Unterschieds zwischen zwei Gruppen gibt es für die verwendeten Fragebögen derzeit nicht. Es ist somit sehr unwahrscheinlich, dass der G-BA eine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in dem Rahmen, in dem sie theoretisch möglich wäre, für die Nutzenbewertung heranziehen würde.

³ s. AM-NutzenV § 5 Absatz 3 Satz 5: „Sofern es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe zu durchzuführen oder zu fordern, sind Nachweise der best verfügbaren Evidenzstufe einzureichen“ [18]

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)

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>Bei der intravenösen Gabe von Blutgerinnungsfaktoren handelt es sich um eine invasive Medikamentengabe. Im Vergleich zu Gerinnungsfaktoren, deren Halbwertszeit nicht verlängert ist, kann die Injektionshäufigkeit bei Eftrenonacog alfa um 50 % und mehr reduziert werden, es handelt sich damit um eine weniger invasive Behandlungsmethode.</p> <p>Die von den Patienten selbst eingestuften Einflussfaktoren auf ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität sollten berücksichtigt werden (DHG-Umfrage). Aspekte, die aus methodischen Gründen in entsprechenden Studien gar nicht nachgewiesen werden können, können auch auf Basis von Daten niedrigerer Evidenzstufe (z. B. Patientenbefragungen) in ihrer Relevanz beurteilt werden. Nach Einschätzung der Patienten haben längere Applikationsintervalle einen positiven Effekt auf ihre Lebensqualität und sind damit im vorliegenden Anwendungsgebiet ein patientenrelevanter Endpunkt.</p>	
G-BA-Bericht, S. 25	<p>Zitat: „„Zeit seit letzter Injektion bis zur Behandlung einer neuen Blutungsepisode“ wurde nicht als patientenrelevant eingestuft, da dieser Endpunkt direkt vom Dosierungsintervall abhängt und Dosierungsintervall nicht per se patientenrelevant ist.“</p> <p>Anmerkung: Sobi ist, wie bereits dargelegt, der Ansicht, dass es sich bei dem Dosierungsintervall um einen Endpunkt handelt, der für Patienten eine deutliche Relevanz hat. Daher stufen wir auch „die Zeit seit letzter Injektion bis zur Behandlung einer neuen Blutungsepisode“</p>	<p><u>Fazit</u> Aus den Ergebnissen zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen der vorgelegten Studien lassen sich Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa nicht ableiten. Für das Ausmaß des Zusatznutzens ist eine im Vergleich zu anderen etablierten Faktor-IX-Präparaten verlängerte Halbwertszeit von Eftrenonacog alfa und ein dadurch verlängertes Dosierungsintervall, nicht geeignet, da diese Endpunkte per se nicht als patientenrelevant angesehen werden. Sollten diese</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)

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)
	als patientenrelevant ein. Vorgeschlagene Änderung: Die „Zeit seit letzter Injektion bis zur Behandlung einer neuen Blutungssepisode“ ist in den Studien unterschiedlich operationalisiert. Eine Operationalisierung ist die „Zeit zwischen zwei Blutungsepisoden“, die als solche auch durch den G-BA ausgewertet wurde.	Faktoren relevant für Patienten sein, so sollte sich dies sowohl über die Endpunktkategorien Sicherheit und Lebensqualität als auch über die Blutungsrate, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden, widerspiegeln. Eine intravenöse Injektion alle 2 bis 3 Tage kann vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung möglicherweise eine Einschränkung in der Lebensqualität bei bestimmten Patientengruppen, insbesondere bei Kindern, darstellen. In den vorgelegten Studien konnte jedoch durch die Reduktion der erforderlichen Injektionsfrequenz kein Nachweis einer klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität erbracht werden.
3.3 Wirksamkeit im Rahmen von chirurgischen Eingriffen/im perioperativen Management		
G-BA-Bericht, S. 26	Zitat: „Die „Wirksamkeit im perioperativen Management“ wird anhand der verabreichten Dosen der Studienmedikation, der Anzahl an Bluttransfusionen und dem geschätzten Blutverlust beurteilt. Diese Kriterien sind nicht patientenrelevant. Sofern über diese Element ein erhöhtes Risiko für lebensbedrohliche Zustände bzw. eine verlängerte Wundheilung abgebildet werden sollte, so sollte sich dies wiederum in den Endpunktkategorien Sicherheit und Lebensqualität widerspiegeln.“ Anmerkung: Der Ausführung des G-BA kann nur teilweise gefolgt werden. Es handelt sich bei der Behandlung mit Gerinnungsfaktor IX um eine	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)

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>Substitutionstherapie. Patienten mit schwerer Hämophilie sind Patienten, die aufgrund ihrer Erkrankung oft schwere Gelenkschäden haben, so dass Hüft- oder Kniegelenke bei diesen Patienten überdurchschnittlich häufig ersetzt werden müssen. Hierbei handelt es sich um größere chirurgische Eingriffe, die Patienten mit schwerer Hämophilie B nicht überleben würden, wenn keine effektive Substitution mit Gerinnungsfaktor IX zur Verfügung stünde.</p> <p>Die Einschätzung eines erfahrenen Chirurgen, ob z. B. der Blutverlust dem entspricht, was unter normalen Umständen erwartet würde (normal = keine Hämophilie), ist ein sehr wichtiges Kriterium, um zu beurteilen, ob ein Faktor-IX-Präparat im klinischen Setting ausreichend wirkt. Dies bezieht sich nicht in erster Linie auf eine Heilung von kleineren Wunden oder einer besseren Lebensqualität, sondern auf die Vermeidung von lebensbedrohlichen Komplikationen und Todesfällen.</p> <p>Um Unterschiede in diesem „Risiko für lebensbedrohliche Zustände“ zwischen zwei Interventionen anhand der tatsächlichen Ereignisse nachweisen zu können, müsste man Patienten bis zur letzten Konsequenz einem solchen Risiko aussetzen. Da es eine Reihe effektiver Faktor-IX-Präparate gibt, die im Rahmen einer Akutbehandlung eingesetzt werden können, wäre es ethisch nicht vertretbar bis zum Eintreten von lebensbedrohlichen Zuständen weiter zu</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)

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)
	behandeln, wenn der begründete Eindruck bestünde, dass das die Prüfintervention nicht ausreichend wirkt. ⁴ Vorgeschlagene Änderung: Die Bewertung der Wirksamkeit im Rahmen von chirurgischen Eingriffen ist ein patientenrelevanter Endpunkt.	
3.4 Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse		
G-BA-Be-richt, S. 37 und S. 74	Zitat: „Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben. Es ist jedoch zu beachten, dass UE, die vor einer ersten Injektion auftraten, nicht berücksichtigt wurden.“ (S. 37) „Somit ist nicht nachzuvollziehen, wie viele UE zwischen der Unterzeichnung der Einverständniserklärung und der ersten Injektion auftraten“. (S. 74) Anmerkung: Für die Bewertung unerwünschter Ereignisse in einer Studie sind grundsätzlich die unerwünschter Ereignisse von vorrangiger Relevanz, die tatsächlich während des Behandlungszeitraums aufgetreten sind (sog. „treatment emergent adverse events“, TEAE).	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

⁴ Der zu erwartende Erkenntnisgewinn würde in diesem Fall das Risiko für den Patienten in keinster Weise rechtfertigen, die Studie wäre dann nicht mehr in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki: „Medical research involving human subjects may only be conducted if the importance of the objective outweighs the inherent risks and burdens to the research subjects.“ [26]

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)

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>Das alleinige Heranziehen der TEAE entspricht auch dem Vorgehen des G-BA in vorangegangenen Nutzenbewertungen, z. B. Ataluren (D-239) [27], Daratumumab [28] und Isavuconazol [29].</p> <p>Der Kritikpunkt erscheint sowohl aus medizinischer Sicht als auch in Hinblick auf die Konsistenz zu anderen Verfahren und dem Vorgehen des G-BA selbst unklar. Eine abweichende Einschätzung der Situation, die sich aus spezifischen Aspekten des vorliegenden Krankheitsbildes ergeben könnte, ist mit Hinblick auf das Vorgehen in der Bewertung von Albutrepenonacog alfa für Sobi nicht nachvollziehbar. In den Albutrepenonacog-alfa-Studien wurden unerwünschte Ereignisse ausgewertet, die „ab dem Zeitpunkt der ersten Behandlung mit Albutrepenonacog alfa während der Studie neu auftraten oder sich verschlimmerten“ [30], bewertet. Dies wurde vom G-BA als „nachvollziehbar“ operationalisiert eingestuft [30].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>„Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben.“ Der Satz „Es ist jedoch zu beachten, dass UE, die vor einer ersten Injektion auftraten, nicht berücksichtigt wurden“ sollte gestrichen werden.</p>	
G-BA-Bericht, z. B. S. 73	<p>Zitat:</p> <p>„Die vom pU berichteten Daten zu UE, SUE und UE, die zum einem Studienabbruch führten, wurden für alle verschiedenen Studienarme bzw. eingeschlossenen Populationen der jeweiligen Studien berichtet.“</p> <p>Anmerkung:</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der G-BA geht selbstverständlich von einer Patientenrelevanz der unerwünschten Ereignisse, die zu einem Studienabbruch führten, aus und schließt diese in die Bewertung mit ein.</p> <p>Sobi folgt dieser Einschätzung, möchte jedoch folgenden Hinweis ergänzen: Im Rahmen der Therapie der Hämophilie B gibt es Patienten, die die Therapie abbrechen oder nicht beginnen, weil sie durch die häufigen Injektionen zu stark belastet sind, denn jede intravenöse Applikation ist für die Patienten ein „unerwünschtes Ereignis“. Die direkte Patientenrelevanz von unerwünschten Ereignissen, die ein Abbruch einer wirksamen Therapie zur Folge haben, sollte im Umkehrschluss ausreichend verdeutlichen, dass die Verhinderung von unerwünschten Ereignissen in einem solchen Ausmaß, da dies die Aufnahme (oder Wiederaufnahme) einer effektiven Therapie zur Folge hat, gleichermaßen patientenrelevant ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>In der Studie B-LONG sind Patienten mit Langzeitprophylaxe behandelt worden, die vorab nur bei Bedarf therapiert wurden, d. h. Patienten haben mit der Aussicht auf die Vermeidung von unerwünschten Ereignissen eine Therapie begonnen. Dies ist ein patientenrelevanter Vorteil von Eftrenonacog alfa.</p>	
G-BA-Be-richt, S. 74	<p>Zitat:</p> <p>„Es ist allerdings zu beachten, dass in der Extensionsstudie nur Ereignisse dargestellt wurden, wenn sie nicht vorher in der Vorgängerstudie auftraten oder sich in ihrer Schwere verschlimmert hatten“</p> <p>Anmerkung:</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)

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 Beschreibung des G-BA kann leicht dahingehend missverstanden werden, dass unerwünschte Ereignisse aufgetreten sind, die im Studienbericht nicht berichtet sind. Dies ist jedoch nicht der Fall. Es wurde im Studienbericht lediglich konkret definiert, wie unerwünschte Ereignisse, die in den Studien B-LONG und Kids-B-LONG auftraten und in der Extension B-YOND noch andauerten, zu behandeln sind:</p> <p>„AEs with an onset on or after Study Day 1 in Study 9HB01EXT or AEs that worsened in severity on or after Study Day 1 were considered treatment emergent in Study 9HB01EXT. AEs that were treatment emergent in the parent studies and carried over to Study 9HB01EXT without worsening in severity were considered the same AEs and were not counted again in Study 9HB01EXT.”⁵</p> <p>Alle unerwünschten Ereignisse, die in der Studie B-YOND aufgetreten sind, wurden selbstverständlich berichtet, unabhängig davon, ob ein Patient ein ähnliches Ereignis vorher schon einmal hatte.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse ist nachvollziehbar. Die klare Definition der unerwünschten Ereignisse für die Extensionsstudie B-YOND vermeidet Doppelzählungen des gleichen Ereignisses.</p>	
G-BA-	Zitat:	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch

⁵ Zitat aus dem Studienbericht zu der Studie B-YOND (B-YOND = 9HB01EXT)

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)

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)
Be- richt, S. 74	<p>„Nicht neutralisierende Antikörper können zu teils schweren Immunantworten führen. Die Bildung solcher Antikörper gibt daher Aufschluss über das immunogene Potenzial der Studienmedikation. Bereits zu Baseline traten bei 3 von insgesamt 121 Patienten der Studie B-LONG und bei einem von 30 Patienten in der Studie Kids B-LONG nicht neutralisierende Antikörper gegen Eftrenonacog alfa auf. Diese müssen sich im Verlauf der PK-Messungen entwickelt haben, da Patienten vor Eintritt in die Studie keine Exposition gegenüber Eftrenonacog alfa aufwiesen.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Hier scheint ein Missverständnis vorzuliegen. Die nicht neutralisierenden Antikörper, die zur Baseline nachgewiesen werden konnten, sind nicht zwangsläufig auf die PK-Untersuchungen mit Eftrenonacog alfa zurückzuführen. Die Messung mittels Elektrochemolumineszenz-Assay (ECLA) differenziert nicht zwischen verschiedenen Epitopen. Da sich Eftrenonacog alfa nur im Fc-Teil von anderen Faktor-IX-Proteinen unterscheidet, ist die Bildung der Antikörper aufgrund der Exposition mit anderen Faktor-IX-Präparaten nicht nur möglich, sondern sogar wahrscheinlich.</p> <p>Nicht neutralisierende Antikörper, die in den Studien auftraten, waren von niedriger Konzentration und transient, es konnte weder ein Einfluss auf die Pharmakokinetik noch auf den klinischen Effekt von Eftrenonacog alfa beobachtet werden. Damit sind sie weder von direkter Patientenrelevanz noch unter Therapie mit Eftrenonacog alfa erhöht aufgetreten. Im Gegenteil scheint das immunogene Potenzial von Eftrenonacog alfa sehr niedrig zu sein.</p>	keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)

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>Von direkter Patientenrelevanz sind dahingehend neutralisierende Antikörper (Hemmkörper), die die Gerinnungsfaktoraktivität aufheben oder vermindern. In Bezug auf diesen direkt patientenrelevanten Parameter zeigt sich das ausgesprochen niedrige immunogene Potenzial von Eftrenonacog alfa. Eftrenonacog alfa wird außerhalb Europas bereits seit 2 Jahren eingesetzt (Zulassung 2014). Durch die hohe Patientenpräferenz für Eftrenonacog alfa (verlängerte Halbwertszeit) konnten weltweit schon über 1.000 Patienten behandelt werden [31]. Bis zum heutigen Zeitpunkt ist kein einziger Fall einer Hemmkörperentwicklung bekannt.</p> <p>Zum Vergleich: Im Deutschen Hämophilie-Register waren 2014 169 Kinder und 416 Erwachsene Patienten ohne Hemmkörper gemeldet, demgegenüber standen 5 Kinder und 6 Erwachsene mit Hemmkörpern [32]. Da ALPROLIX® erst 2016 in Europa zugelassen und in Deutschland in Verkehr gebracht worden ist, handelt es sich bei diesen Patienten ausnahmslos um Patienten, die zwar mit einem Faktor-IX-Präparat, nicht aber mit Eftrenonacog alfa, behandelt worden sind als sie den Hemmkörper entwickelt haben.</p> <p>Diese Beobachtungen sind auch pathophysiologisch plausibel: Eftrenonacog alfa wird in einer humanen Zelllinie hergestellt, d. h. es finden sich weder Proteine aus Hamsterzellen im Produkt noch weist das Molekül selbst atypische Glykosylierungen auf. Auch der Mechanismus der Fc-Bindung, der die Halbwertszeitverlängerung des Moleküls begründet, wird mit einer geringeren Immunogenität in Verbindung gebracht.</p>	
<p>4. Definition der Hämophilie-B-Schweregrade</p>		

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)

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)
G-BA-Bericht S. 9 S. 68	<p>Zitat(e): „Bei Restaktivitäten > 2 % werden Gelenkblutungen seltener beobachtet“ (S. 9)</p> <p>„Entgegen den Ausführungen des pU umfasst die Studienpopulation nicht nur Patienten mit schwerer Hämophilie, sondern auch teils Patienten mit mittelschwerer Hämophilie bis 2 % FIX-Restaktivität“ (S. 68)</p> <p>Anmerkung(en): Es ist korrekt vom G-BA vermerkt, dass das Risiko für Gelenkblutungen bei Hämophilie-B-Patienten mit der Restaktivität an Gerinnungsfaktor IX korreliert [33] und dass bei einem Unterschreiten von sehr niedrigen Talspiegeln von ca. 1 – 3 % das individuelle Blutungsrisiko deutlich erhöht ist. Eine benannte Grenze kann jedoch nur als Richtwert verstanden werden, da die Blutungsneigung letztendlich individuell unterschiedlich ist [33].</p> <p>Für die medizinische Praxis ist es hilfreich, exakte Grenzwerte festzulegen, die den Behandlern die Einschätzung des individuellen Krankheitsbildes eines Patienten erleichtern, aufgrund der Individualität werden unterschiedliche Richtwerte (1 %⁶ oder 2 %⁷) dafür diskutiert. Das Setzen einer exakten Grenze von 1 % für die absolute Definition als „schwere Hämophilie“, wie durch den G-BA vor-</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

⁶ z. B. Einteilung der WFH [34]

⁷ z. B. Einteilung der EMA [11]

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)

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)
	genommen, würde jedoch voraussetzen, dass dieser Wert (Surrogatparameter) für das Blutungsrisiko ausreichend validiert ist. Eine solche Validierung wurde vom G-BA nicht vorgelegt. Vorgeschlagene Änderung: Die Studienpopulation umfasst Patienten mit schwerer Hämophilie B, definiert als Patienten, die eine FIX-Restaktivität von $\leq 2\%$ aufweisen.	
5. Übertragbarkeit der Ergebnisse, Definition der Zielpopulation		
G-BA-Bericht S. 68	<p>Zitat: „Therapienaive Patienten, Frauen, ältere Patienten oder Personen mit einer FIX-Restaktivität von mehr als 2 % wurden nicht untersucht. Diese Patientengruppen sind aber ebenfalls vom Anwendungsgebiet umfasst. Aussagen zu diesen Patientengruppen sind, basierend auf den vorgelegten Daten, nicht möglich.“</p> <p>Anmerkung: Eine Studie mit unbehandelten Patienten wurde bereits gestartet (PUPs B-LONG), der wesentliche Unterschied bei diesen Patienten besteht im Risiko der Bildung inhibitorischer Antikörper, auch wenn dieser Unterschied zwischen vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten in der Hämophilie B bei weitem nicht so stark ausgeprägt ist wie in der Hämophilie A.</p> <p><u>Übertragbarkeit auf weibliche Patienten</u> Es handelt sich bei der Behandlung mit Eftrenonacog alfa um eine Substitutionstherapie von fehlendem oder mangelndem endogenen</p>	<p>Auch die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung verwiesen.</p> <p><u>Fazit</u> Aus den Ergebnissen zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen der vorgelegten Studien lassen sich Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa nicht ableiten. Für das Ausmaß des Zusatznutzens ist eine im Vergleich zu anderen etablierten Faktor-IX-Präparaten verlängerte Halbwertszeit von Eftrenonacog alfa und ein dadurch verlängertes Dosierungsintervall, nicht geeignet, da diese Endpunkte per se nicht als patientenrelevant angesehen werden. Sollten diese Faktoren relevant für Patienten sein, so sollte sich dies sowohl über</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)

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>Faktor IX. Da es sich sowohl um eine extrem seltene als auch um eine X-chromosomal vererbte Erkrankung handelt, gibt es kaum weibliche Patienten, so dass diese weder für klinische Studien rekrutiert werden können noch umfassende Erfahrungen aus der klinischen Praxis vorliegen. Diese Beobachtung ist vom G-BA korrekt vermerkt.</p> <p>Die Natur der Erkrankung (Fehlen eines Gerinnungsfaktors) und die Art der Therapie (Substitution) lassen jedoch eine grundsätzliche Übertragung der Daten zu. Ein Einfluss des Geschlechtes auf die Gerinnungsfaktoraktivität kann nicht angenommen werden. Daher ist auch durch die Zulassungsbehörde das Anwendungsgebiet von Eftrenonacog alfa trotz der fehlenden Daten nicht eingeschränkt worden [35].</p> <p><u>Übertragbarkeit der Prophylaxe-Ergebnisse auf Patienten mit FIX-Restaktivität von über 2 %</u></p> <p>Patienten mit einer FIX-Restaktivität von über 2 % weisen in der Regel eine deutlich niedrigere Blutungsneigung als Patienten mit schwerer Hämophilie B, d. h. die Plasmaspiegel korrelieren mit dem klinischen Bild [33]. Es gibt jedoch Patienten mit höherer FIX-Restaktivität im Plasma, aber starker Blutungsneigung. Auf diese Patienten sind die Daten aus den Eftrenonacog alfa-Studien zwar übertragbar, jedoch dahingehend eingeschränkt, dass geklärt werden müsste, ob die Blutungsneigung trotz vorhandener Restaktivität auch die Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa einschränken würde.</p> <p>Inwiefern Patienten mit höherer FIX-Restaktivität, deren Blutungsneigung niedrig ist, gleichermaßen von der Prophylaxe mit Eftreno-</p>	<p>die Endpunktkategorien Sicherheit und Lebensqualität als auch über die Blutungsrate, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden, widerspiegeln.</p> <p>Eine intravenöse Injektion alle 2 bis 3 Tage kann vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung möglicherweise eine Einschränkung in der Lebensqualität bei bestimmten Patientengruppen, insbesondere bei Kindern, darstellen. In den vorgelegten Studien konnte jedoch durch die Reduktion der erforderlichen Injektionsfrequenz kein Nachweis einer klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität erbracht werden.</p> <p>Aufgrund der methodischen Limitationen der Studien sowie der insgesamt eingeschränkten Evidenzgrundlage stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Eftrenonacog alfa auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)

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>nacog alfa profitieren würden, lässt sich direkt aus den Studienergebnissen nur eingeschränkt ableiten. Diese Patienten werden auch in der medizinischen Praxis nur in Abwägung des individuellen Risikos dauerhaft einer Prophylaxe-Behandlung unterzogen. Aus diesem Grund wurde für die Nutzenbewertung von Eftrenonacog alfa die Zielpopulation auf „substitutionspflichtige“ Patienten beschränkt. Dies wurde in der Bestimmung der Größe der Zielpopulation berücksichtigt und nur für diese Patienten wurde der Zusatznutzen beansprucht.</p> <p>Die Patienten der Zielpopulation sind durch die Studienpopulation adäquat abgebildet.</p> <p><u>Übertragbarkeit der Ergebnisse zur Akutbehandlung auf Patienten mit FIX-Restaktivität von über 2 %</u></p> <p>Das Ansprechen beim Auftreten akuter Blutungen und die Wirksamkeit im Rahmen von chirurgischen Eingriffen ist auch auf Patienten mit höherer Restaktivität übertragbar: Es handelt sich um Situationen, die akut einen höheren Gerinnungsfaktorspiegel notwendig machen. Diese höheren Gerinnungsfaktorspiegel werden durch Substitution mit Faktor-IX-Präparaten erreicht. Ist ein Präparat bei Patienten mit einer Restaktivität von < 2 % in diesen Situationen wirksam, so kann davon ausgegangen werden, dass diese Wirksamkeit regelhaft auch für Patienten mit einer höheren Restaktivität besteht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Therapienaive Patienten, Frauen, ältere Patienten oder Personen mit einer FIX-Restaktivität von mehr als 2 % wurden nicht unter-</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)

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)
	sucht. Diese Patientengruppen sind aber ebenfalls vom Anwendungsgebiet umfasst. Aussagen zu diesen Patientengruppen sind eingeschränkt und abhängig von der Therapiesituation jedoch möglich. Ein Zusatznutzen wurde vom Hersteller nur für substituionspflichtige Patienten gefordert. Diese Patientengruppe ist von der Studienpopulation adäquat abgedeckt.	
6. Einschätzung von Langzeitfolgen		
G-BA-Bericht, S. 68	<p>Zitat: „Allerdings können Langzeitfolgen, wie hämophile Arthropathien, nicht eingeschätzt werden.“</p> <p>Anmerkung: Langzeitfolgen sind im Rahmen von Zulassungsstudien regelhaft nicht valide zu erfassen. Entsprechend dem aktuellen Stand des medizinischen Wissens ist die Prävention von Blutungen (auch subklinischen Blutungen) und Gelenkschäden ausschlaggebend, um eine langfristige Gelenkschädigung zu vermeiden [36]. Im schlimmsten Fall führt ein einziges Blutungsereignis zu Arthropathie und dauerhaften Gelenkschäden [37].</p> <p>Der G-BA vermerkt korrekt, dass auch „nicht behandlungsbedürftige Blutungen“ auftreten können, „die möglicherweise für Patienten relevant“ sind (Seite 70 des Bewertungsberichts). Das stimmt, denn auch subklinische Blutungen können das Gelenk dauerhaft schädigen und den allgemeinen Gesundheitszustand negativ beeinflussen.</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wurden in allen vorgelegten Studien erfasst. Zu der studienübergreifend am häufigsten berichteten UE zählt die Nasopharyngitis. In keiner der Studien sind allergische Reaktionen oder thrombotische Ereignisse aufgetreten, die als SUE gewertet wurden. Bei keinem der Teilnehmer wurden Hemmkörper gebildet. Allerdings beziehen sich die Schlussfolgerungen auf vorbehandelte Patienten, die ein geringeres Risiko gegenüber dem Auftreten von Hemmkörpern haben als therapienaive Patienten. Nicht vorbehandelte Patienten wurden bisher nicht untersucht. In der B-LONG Studie wurden zu Baseline bei 3 von insgesamt 121 Patienten nicht neutralisierende Antikörper gegen Eftrenonacog alfa gemessen, und bei einem weiteren Patienten entwickelten sie sich im Verlauf der Studie. In der Kids-B-LONG Studie traten zu Baseline nur bei einem Patienten nicht neutralisierende Antikörper auf. Nicht neutralisierende Antikörper können zu teils schweren Immunantworten führen und</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)

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>Abbildung aus [36], die verdeutlicht, dass eine frühe Schädigung der Gelenke (auch subklinisch) langfristig zu einer deutlich schlechteren Prognose führt⁸:</p> 	<p>weisen möglicherweise auf ein immunogenes Potential des Wirkstoffes hin. Es ist jedoch keine Aussagen dahingehend getroffen werden, inwiefern die Antikörperbildung vergleichbar zu anderen FIX- Präparaten ist.</p> <p>Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens lassen sich aus den Ergebnissen bei den Nebenwirkungen nicht ableiten.</p>

⁸ GS = Gilbert Score; PS = Pettersson Score

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)

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>Grundlage für eine Vermeidung von Gelenkschäden ist dementsprechend eine optimierte Prophylaxe, die dafür Sorge trägt, dass das Ausmaß an auftretenden Blutungen auf ein absolutes Minimum reduziert wird.</p> <p>Insofern können Langzeitfolgen auf die Gelenke in den Studien mit Eftrenonacog alfa zwar nicht gezeigt werden, aber der Vergleich in der B-LONG-Studie zeigt einen „deutlichen, statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Prophylaxeregime im Vergleich zur Bedarfsbehandlung“ (Seite 52 des G-BA-Berichts). Dieser Vorteil kommt dann langfristig zum Tragen, wenn ein Prophylaxe-Therapieregime von den Patienten im Alltag optimal umgesetzt werden kann. Dies wird durch die verlängerten Applikationsintervalle und die längere Zeit, bis die Tal Spiegel und kritische Werte sinken, ermöglicht.</p> <p>Die Langzeitwirksamkeit und –sicherheit wird in der Studie B-YOND weiter untersucht. Im Dossier zur Nutzenbewertung von Eftrenonacog alfa waren die Ergebnisse des ersten Datenschnitts (Oktober 2014) dargestellt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für Langzeiteffekte von Eftrenonacog alfa gibt es keine Belege, die bisherigen medizinischen Erkenntnisse geben jedoch Anhaltspunkte dafür, dass eine bessere Therapieadhärenz in Bezug auf die Prophylaxe-Behandlung sowohl Blutungsereignisse als auch langfristige Gelenkschäden vermeiden kann. Längere Applikationsinter-</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)

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)
	alle werden voraussichtlich die Therapieadhärenz verbessern, woraus ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Eftrenonacog alfa resultiert, der jedoch derzeit nicht quantifiziert werden kann.	
7. Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA		
G-BA- Be- richt, z. B. S. 69, 70, 71	<p>Zitat:</p> <p>„Allerdings erfolgten diese Tests zwischen Behandlungsregimen, Prophylaxe- vs. Bedarfsbehandlung, und nicht im Vergleich zu einem möglichen FIX-Präparat. Durch den fehlenden Vergleichsarm ist keine vergleichende Einschätzung hinsichtlich Wirksamkeit, Lebensqualität und Sicherheit möglich.“ (Seite 69)</p> <p>„Die Einschätzung des Nutzens von Eftrenonacog alfa gegenüber einer bestehenden Therapie ist wegen des fehlenden Vergleichs nicht möglich.“ (S. 69)</p> <p>„Vergleichende Ergebnisse zu einem anderen FIX-Präparat aus dieser oder einer anderen Population legte der pU nicht vor. Somit sind die Ergebnisse hinsichtlich eines Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa nicht einschätzbar.“ (S. 70/71)</p> <p>„Vergleichende Ergebnisse zu einem anderen FIX-Präparat aus dieser oder einer ähnlichen Population legte der pU nicht vor. Somit sind die Ergebnisse hinsichtlich eines Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa nicht einschätzbar.“ (S. 71)</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Bei Eftrenonacog alfa handelt es sich um ein Orphan Drug, d. h. eine zweckmäßige Vergleichstherapie wird nicht festgelegt, die Be-</p>	<p>Zur Bewertung des Zusatznutzens wurden die offenen, multizentrischen Studien B-LONG, Kids B-LONG und B-YOND eingeschlossen.</p> <p>In die Studie B-LONG wurden 123 männliche Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie B mit $\leq 2\%$ endogener FIX-Aktivität eingeschlossen, die mit einem rekombinanten oder einem aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX Präparats vorbehandelt waren. Patienten mit einer Restaktivität Faktor IX über 2 % wurden nicht untersucht. Die Patienten konnten vor Aufnahme in die Studie nach Bedarf oder mit Routineprophylaxe behandelt werden. Die Patienten wurden nach Einschätzung des Arztes in die Studienarme</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1) wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe (50 I.E./ kg Körpergewicht alle 7 Tage), • 2) individualisierte Intervallprophylaxe (100 I.E./ kg Körpergewicht alle 10 Tage), • 3) Bedarfsbehandlung (Behandlung erfolgt bei Auftreten von Blutungsereignissen (spontan oder traumainduziert) mit einer Dosis von ungefähr 20 bis 100 IU/kg Körpergewicht) oder • 4)“Perioperatives Management“, sofern ein chirurgischer Eingriff geplant war, eingeteilt.

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)

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>wertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Zulassungsstudien.</p> <p>Wie im Abschnitt „Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten“ bereits ausgeführt, bezieht der G-BA die patientenrelevanten Aspekte, die die Zuerkennung des Orphan Drug-Status begründen, nicht in die Bewertung mit ein. Stattdessen wird für den Beleg eines Zusatznutzens auf das Fehlen einer direkten Vergleichsstudie für die Bewertung von Wirksamkeit, Sicherheit und gesundheitsbezogener Lebensqualität verwiesen. Dieses Vorgehen wird den Besonderheiten des zu bewertenden Arzneimittels jedoch nicht gerecht und steht auch nicht im Einklang mit der Anerkennung der Zulassungsentcheidung. Dies soll im Folgenden weiter ausgeführt werden.</p> <p>In dem speziellen Fall einer Substitutionstherapie in einem Anwendungsgebiet (Hämophilie B), in dem eine solche Substitution seit vielen Jahrzehnten der wesentliche Grundpfeiler der Therapie ist, lässt sich die Wirksamkeit und die Sicherheit nicht nur auf Basis einer vergleichenden Studie bewerten, die Einordnung auf Basis des bestehenden medizinischen Wissens ist durchaus möglich. Diese Besonderheit des Anwendungsgebietes wird in der „Guideline on clinical trials in small populations“ [23] angeführt⁹ und ist</p>	<p>Patienten, die zuvor ein prophylaktisches Therapieregime erhalten hatten, konnten nur in den Studienarm 1 oder 2 aufgeteilt werden. Patienten aus Studienarm 4 konnten nach chirurgischem Eingriff in die Studienarme 1 bis 3 wechseln. Trat während der Studie die Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs auf, so war ein Wechsel aus den Studienarmen 1 bis 3 in den Studienarm 4 möglich. Anpassungen der Dosierung waren in den Studienarmen 1 (Dosisanpassung) und 2 (Anpassungen des Dosierungsintervalls) in Abhängigkeit von den pharmakokinetischen Messungen möglich.</p> <p>In die Studie Kids-B-LONG wurden 15 Kinder unter 6 Jahren und 15 Kinder im Alter von 6 bis unter 12 Jahren mit schwerer Hämophilie B eingeschlossen. Die Patienten wurden zuvor im Rahmen einer Routine –Prophylaxe mit Faktor IX – Präparaten behandelt. In der Studie betrug die wöchentlich zu verabreichende Dosis Eftrenonacog alfa 50 – 60 I.E. je kg Körpergewicht. Dosisanpassungen waren je nach Ansprechen der Behandlung möglich.</p> <p>In die Studie B-YOND wurden Patienten eingeschlossen, die vormals in den Studien B-LONG, Kids-B-LONG oder an einer anderen Studie mit Eftrenonacog alfa teilgenommen haben. Die Patienten erhielten ihr zuvor verabreichtes Therapieregime weiter fort.</p>

⁹ “In deficiency diseases for ‘**substitution** studies’ (typically enzyme or hormone replacement), **well-characterised short- and long-term consequences** of the deficiency, and a clear understanding of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the compound, provide guidance for designing studies. Regulatory requirements for licensing ‘substitution products’ (notably recombinant products) may deviate from those for other compounds provided that **symptoms related to the deficiency are clearly understood** and that the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the product are well documented in clinical studies. See for example the note for guidance on the clinical investigation of recombinant **factor VIII or IX products**. (CPMP BPWG 1561/99).” [23]

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Grundlage für die Erstellung einer eigenen Leitlinie zur Durchführung von Studien mit Faktor-IX-Präparaten [11] und einer Standard-Fachinformation (Core-SPC) [38].</p> <p>Der G-BA stellt mit seinen Aussagen nun indirekt infrage, dass die Beantwortung der folgenden medizinischen Fragestellung auf Basis der vorliegenden Evidenz möglich ist:</p> <p>„Wirkt das neue Präparat so, wie es von einer Faktor-IX-Substitutionstherapie erwartet wird und entspricht das beobachtete Sicherheitsprofil den Erwartungen?“</p> <p>Dabei handelt es sich jedoch nicht nur nicht um die Fragestellung, die in der vorliegenden Nutzenbewertung beantwortet werden soll, sondern dies war auch die Fragestellung, die im Rahmen des Zulassungsverfahrens bereits mit „ja“ beantwortet wurde. Dies zeigt, dass eine vergleichende Einschätzung auf Basis des vorliegenden Studienprogramms durchaus möglich ist.</p> <p>Die durch die EMA vorgenommenen Einschätzung der vergleichbaren Wirksamkeit und Sicherheit sollte durch die Formulierungen des Bewertungsberichts des G-BA nicht implizit infrage gestellt werden.</p> <p>Eine maßgebliche Fragestellung für die Nutzenbewertung von Eftrenonacog alfa ist jedoch tatsächlich die Frage nach dem Ausmaß der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die die Zulassungsbehörde dem Arzneimittel zuerkennt. Diese lässt sich auf Basis des medizinischen Wissens und des besonderen Charakters der Therapie (Substitutionstherapie) alleine nicht abschließend beantworten.</p>	<p>In keiner der Studien erfolgte ein Vergleich gegenüber einem dem derzeitigen Behandlungsstandard entsprechenden Arzneimittel zur Behandlung der Hämophilie B, wie beispielsweise einem rekombinanten oder einem aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX Präparat.</p> <p>Da aus den Studien keine vergleichenden Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableitbar sind, werden im Folgenden die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten der vorgelegten Studien dargestellt.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Aus den Ergebnissen zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen der vorgelegten Studien lassen sich Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa nicht ableiten. Für das Ausmaß des Zusatznutzens ist eine im Vergleich zu anderen etablierten Faktor-IX-Präparaten verlängerte Halbwertszeit von Eftrenonacog alfa und ein dadurch verlängertes Dosierungsintervall, nicht geeignet, da diese Endpunkte per se nicht als patientenrelevant angesehen werden. Sollten diese Faktoren relevant für Patienten sein, so sollte sich dies sowohl über die Endpunktkategorien Sicherheit und Lebensqualität als auch über die Blutungsrate, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden, widerspiegeln.</p> <p>Eine intravenöse Injektion alle 2 bis 3 Tage kann vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung möglicherweise eine Ein-</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)

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>Entgegen der Aussagen des G-BA, geben die vorhandenen und vorgelegten Daten jedoch Anhaltspunkte für eine Verbesserung der Lebensqualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Prophylaxe mit Eftrenonacog alfa ist nachgewiesenermaßen mit selteneren Injektionen effektiv als die Prophylaxe mit Faktor-IX-Präparaten, die in der Halbwertszeit nicht verlängert sind. Die Injektionshäufigkeiten sind in den Fachinformationen entsprechend verankert. Die Einsparung belastender intravenöser Injektionen ist ein direkt patientenrelevanter Vorteil (Verringerung der Invasivität der Behandlung). • Deutsche Hämophilie-Patienten geben an, dass längere Dosierungsintervalle ein Hauptgrund für einen Therapiewechsel wären, auch wenn die meisten Patienten mit den aktuell verwendeten Präparaten zufrieden sind, d. h. die Belastung durch die Therapie ist so hoch, dass trotz zufriedenstellender Wirksamkeit und Sicherheit ein Wechsel auf ein halbwertszeitverlängertes Präparat durch die Patienten vorgenommen würde. Dies unterstreicht den Effekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. • Patienten, die von einer Bedarfsbehandlung auf eine Eftrenonacog alfa-Behandlung gewechselt haben, zeigten in der Studie B-LONG eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die nach Einschätzung von Sobi auch klinisch relevant ist (Einschätzung des G-BA „möglicherweise klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität“ (S. 73 G-BA-Bewertungsbericht). Patienten, die vorab auf 	<p>schränkung in der Lebensqualität bei bestimmten Patientengruppen, insbesondere bei Kindern, darstellen. In den vorgelegten Studien konnte jedoch durch die Reduktion der erforderlichen Injektionsfrequenz kein Nachweis einer klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität erbracht werden.</p> <p>Aufgrund der methodischen Limitationen der Studien sowie der insgesamt eingeschränkten Evidenzgrundlage stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Eftrenonacog alfa auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)

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>Bedarfsbehandlung waren und entsprechend ihres Krankheitszustandes von einer Prophylaxe profitieren wurden, waren also offensichtlich vor der Studie trotz des Bedarfs nicht prophylaktisch behandelt, waren jedoch bereit, eine solche Therapie auszuprobieren, wenn dies mit längeren Dosierungsintervallen möglich ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der überwiegende Teil der Patienten aus den Studien B-LONG und Kids B-LONG entschied sich nach Studienende für eine Weiterbehandlung mit Eftrenonacog alfa und eine Teilnahme an der Studie B-YOND (116 von 153 Patienten, 75,8 %). <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die pauschale Behauptung, dass durch den fehlenden Vergleichsarm keinerlei vergleichende Einschätzung hinsichtlich Wirksamkeit, Lebensqualität und Sicherheit möglich ist, stellt keine ausreichende Berücksichtigung aller Studiendaten (auch der Dosierungsintervalle), der Besonderheiten des Therapiegebietes sowie der Patienten-sicht dar und sollte entweder gestrichen oder in der Aussage abgeschwächt werden.</p>	
G-BA-Be-richt, S. 74	<p>Zitat:</p> <p>„Auf Basis der vorgelegten Daten scheint Eftrenonacog alfa über ein akzeptables Sicherheitsprofil zu verfügen. Allerdings ist wiederum zu beachten, dass aufgrund fehlender Vergleichsdaten keine Aussage zum Zusatznutzen möglich ist.“</p> <p>Anmerkung:</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wurden in allen vorgelegten Studien erfasst. Zu der studienübergreifend am häufigsten berichteten UE zählt die Nasopharyngitits. In keiner der Studien sind allergische Reaktionen oder thrombotische Ereignisse aufgetreten, die als SUE gewertet wurden. Bei keinem der</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)

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>Wie bereits ausgeführt, kann Sobi der Einschätzung des G-BA zur Bewertbarkeit des Zusatznutzens nicht folgen, dies trifft auch auf die Bewertung der Sicherheitsaspekte zu.</p> <p>Es handelt sich bei der Hämophilie B um eine sehr seltene Erkrankung. Je mehr Patienten in die klinischen Studien eingeschlossen werden, desto sicherer kann das Sicherheitsprofil bewertet werden. Das Studienprogramm mit 153 Patienten umfasst mehr Patienten als für eine Zulassung gefordert werden („The size of the safety database available at the moment exceeds guideline requirements“ [35]). Weiterführende Einschätzungen des Sicherheitsprofils lassen sich nur in der praktischen Anwendung sammeln. ALPROLIX® ist bereits 2014 in den USA, Australien und Japan zugelassen worden und wird dort in der Praxis angewendet. Es konnten keine neuen Sicherheitsbedenken identifiziert werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die im Rahmen des Dossiers vorgelegten Daten lassen auf ein gutes Sicherheitsprofil schließen, da für eine so seltene Erkrankung eine große Patientenpopulation beobachtet worden ist.</p> <p>Bisherige Erfahrungen aus der klinischen Praxis bestätigen das Bild.</p>	<p>Teilnehmer wurden Hemmkörper gebildet. Allerdings beziehen sich die Schlussfolgerungen auf vorbehandelte Patienten, die ein geringeres Risiko gegenüber dem Auftreten von Hemmkörpern haben als therapienaive Patienten. Nicht vorbehandelte Patienten wurden bisher nicht untersucht. In der B-LONG Studie wurden zu Baseline bei 3 von insgesamt 121 Patienten nicht neutralisierende Antikörper gegen Eftrenonacog alfa gemessen, und bei einem weiteren Patienten entwickelten sie sich im Verlauf der Studie. In der Kids-B-LONG Studie traten zu Baseline nur bei einem Patienten nicht neutralisierende Antikörper auf. Nicht neutralisierende Antikörper können zu teils schweren Immunantworten führen und weisen möglicherweise auf ein immunogenes Potential des Wirkstoffes hin. Es ist jedoch keine Aussagen dahingehend getroffen werden, inwiefern die Antikörperbildung vergleichbar zu anderen FIX- Präparaten ist.</p> <p>Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens lassen sich aus den Ergebnissen bei den Nebenwirkungen nicht ableiten.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2014): Gemeinsame Stellungnahme der GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung und der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Turoctocog alfa. [Zugriff: 18.02.2016]. URL: <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Turoctocog%20alfa%20GTH%20DGHO%20Stellungnahme%2020140506.pdf>.
2. Baxalta (2008): IMMUNINE 600 I.E./1200 I.E.; Fachinformation. Stand: 07/2015 [Zugriff: 20.05.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. CSL Behring (1993): Berinin P 600/1200; Fachinformation. Stand: 10/2015 [Zugriff: 20.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. CSL Behring (1993): Mononine 500/1000; Fachinformation. Stand: 09/2015 [Zugriff: 20.05.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Grifols (1985): AlphaNine 500/1000; Fachinformation. Stand: 08/2014 [Zugriff: 16.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. LFB-BIOMEDICAMENTS (2000): BETAFACT 250/500/1000. [Zugriff: 16.11.2015]. URL: <https://portal.dimdi.de/amispb/doc/pei/Web/2601682-spcde-20140501.pdf>.
7. Octapharma (2000): OCTANINE F 500/1000; Fachinformation. Stand: 02/2016 [Zugriff: 20.05.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Pfizer (1997): BeneFIX 250/500/1000/2000/3000; Fachinformation. Stand: 10/2015 [Zugriff: 17.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Sanquin (2001): Nonafact 100 IU/ml. [Zugriff: 17.11.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000348/WC500028296.pdf.
10. Baxalta (2014): RIXUBIS; Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. [Zugriff: 05.09.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003771/WC500182066.pdf.
11. European Medicines Agency (EMA) (2015): Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products. [Zugriff: 01.12.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500109691.
12. Bundesregierung (2011 (Stand April 2014)): § 35a SGB V Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. [Zugriff: 13.09.2016]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/35a.html.
13. Bundesregierung (2010): Beschlussempfehlung und Bericht des Ausschusses für Gesundheit (14. Ausschuss). [Zugriff: 16.09.2016]. URL: <http://dipbt.bundestag.de/dip21/btd/17/036/1703698.pdf>.
14. Europäisches Parlament, Rat der Europäischen Union (1999): VERORDNUNG (EG) Nr. 141/2000 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. [Zugriff: 16.09.2016]. URL: https://www.zlg.de/index.php?eID=tx_nawsecuredl&u=0&file=fileadmin/downloads/A_M/rechtsquellen/eq/VO_2000_141_DE.pdf&hash=a4f9cef4a0bf6dd39d66c36361142862663baaeb.

15. European Medicines Agency (EMA) (2011): Public summary of opinion on orphan designation; recombinant fusion protein consisting of human coagulation factor IX attached to the Fc domain of human IgG1 for the treatment of haemophilia B (congenital factor IX deficiency). [Zugriff: 16.09.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006002.pdf.
16. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi) (2016): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. [Zugriff: 16.09.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004142/WC500207015.pdf.
17. European Medicines Agency (EMA) (2016): Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation; Alprolix (eftrenonacog alfa) for the treatment of haemophilia B. [Zugriff: 16.09.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2016/05/WC500207472.pdf.
18. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2010 (zuletzt geändert 27.03.2014)): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). [Zugriff: 19.02.2015]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
19. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi) (2016): Modul 3A Eftrenonacog alfa. [Zugriff: 16.09.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1538/2016-05-30_Modul3A_Eftrenonacog-alfa.pdf.
20. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi) (2016): Modul 4A Eftrenonacog alfa. [Zugriff: 16.09.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1539/2016-05-30_Modul4A_Eftrenonacog-alfa.pdf.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2009): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10.06.2009, zuletzt geändert 17. März 2016, in Kraft getreten 23. August 2016;
22. Europäisches Parlament (2007): RICHTLINIE 93/42/EWG DES RATES vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte (ABl. L 169 vom 12.7.1993, S. 1). [Zugriff: 27.09.2016]. URL: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:01993L0042-20071011>.
23. European Medicines Agency (EMA) (2006): Guideline on clinical trials in small populations. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003615.pdf.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2015): Allgemeine Methoden, Version 4.2. [Zugriff: 28.09.2016]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
25. Klakow-Franck (2013): Die Bedeutung von Lebensqualität für den G-BA. [Zugriff: 31.03.2016]. URL: https://www.iqwig.de/download/HS13_Klakow-Franck_Die_Bedeutung_von_Lebensqualitaet_fuer_den_G-BA.pdf.
26. WMA-Generalversammlung (2013): WMA Deklaration von Helsinki - Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen. [Zugriff: 23.03.2016]. URL: http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/DeklHelsinki2013.pdf.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene

- Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Ataluren (Neubewertung nach Fristablauf). [Zugriff: 19.09.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1511/2016-06-01_D-239_Ataluren_Nutzenbewertung-G-BA.pdf.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Daratumumab. [Zugriff: 19.09.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1486/2016-06-01_D-238_Daratumumab_Nutzenbewertung_G-BA.pdf.
 29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Nutzenbewertung Dossierbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Isavuconazol. [Zugriff: 19.09.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1226/2016-02-15_Nutzenbewertung-G-BA_Isavuconazol.pdf.
 30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Nutzenbewertung Dossierbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Albutrepenonacog. [Zugriff: 27.09.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1479/2016-06-01_D-227_Albutrepenonacog-alfa_Nutzenbewertung%20G-BA.pdf.
 31. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi) (2016): Alprolix obtains reimbursement across the United Kingdom. [Zugriff: 30.09.2016]. URL: <http://www.sobi.com/en/Investors--Media/News/RSS/?RSS=http://publish.ne.cision.com/Release/GetDetailInLegacyFormat/A694093E6928459E>.
 32. Paul-Ehrlich-Institut (PEI) (2015): 151102 DHR Pat 2008 bis 2014. [Zugriff: 02.12.2015]. URL: http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/dhr-deutsches-haemophileregister/deutsches-haemophileregister-dhr-tabellen-abbildungen-tfq21-2008-2013.zip?__blob=publicationFile&v=8.
 33. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A, et al. (2014): Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH; 12(11):1935-9.
 34. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. (2013): Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* : the official journal of the World Federation of Hemophilia; 19(1):e1-47.
 35. European Medicinal Agency (EMA) (2016): European Public Assessment Report zu Eftrenonacog alfa.
 36. Oldenburg J (2015): Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood*; 125(13):2038-44.
 37. Giangrande P, Seitz R, Behr-Gross ME, Berger K, Hilger A, Klein H, et al. (2014): Kreuth III: European consensus proposals for treatment of haemophilia with coagulation factor concentrates. *Haemophilia* : the official journal of the World Federation of Hemophilia; 20(3):322-5.
 38. European Medicines Agency (EMA) (2014): Guideline on core SmPC for human plasma derived and recombinant coagulation factor IX products. [Zugriff: 30.03.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500174376.pdf.

5.2 Stellungnahme: Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	05. Oktober 2016
Stellungnahme zu	Eftrenonacog alfa
Stellungnahme von	Novo Nordisk Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

<p>Seite 27, Tabelle 10</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Anmerkung:</p> <p><i>Berücksichtigung der Pharmakokinetik bei der Nutzenbewertung.</i></p> <p>Novo Nordisk ist der Auffassung, dass die Pharmakokinetik als patientenrelevant einzustufen ist und damit in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden muss.</p> <p>Die Wirksamkeit der prophylaktischen Therapie mit Gerinnungsfaktoren hängt maßgeblich vom Talspiegel der Gerinnungsfaktoraktivität ab. Werden innerhalb der Therapie niedrige Aktivitätsspiegel erreicht steigt die Gefahr einer Blutung ([1] Collins 2009, [2] Collins 2010).</p> <p>Könnten die Talspiegel in jedem Patienten auf 15 – 20% Faktoraktivität angehoben werden, ist zu erwarten, dass Patienten mit Hämophilie A oder B ein fast blutungsfreies Leben führen können (Oldenburg, 2015). Um dauerhaft Faktorenspiegel über 15% FIX-Aktivität zu erreichen müsste der Patient auf Grund der kurzen Halbwertszeit von FIX (ca. 18 - 34 Std.) täglich große Mengen FIX-Konzentrat spritzen. Eine tägliche intravenöse Injektion ist zum einen sehr belastend für den Patienten und zum anderen sehr kostenintensiv.</p> <p>Daher erhalten Patienten mit Hämophilie B derzeit 2 -3 Mal pro Woche eine FIX-Substitutionstherapie mit dem Ziel einen Talspiegel > 1% Faktoraktivität zu erreichen. Bei dieser Therapie ereignen sich einige Blutungen pro Jahr, wodurch die meisten Patienten mit Hä-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>Zur Ableitung eines Zusatznutzens zog der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung die im Vergleich zu anderen etablierten Faktor-IX- Präparaten verlängerte Halbwertszeit von Eftrenonacog alfa heran und das dadurch verlängerte Dosierungsintervall.</p> <p>Die darauf zurückzuführenden Endpunkte in Bezug auf den Faktorverbrauch („FIX-Verbrauch in der Prophylaxe“, „Anzahl Infusionen pro Monat“, „Dosis pro Infusion“) werden als nicht per se patientenrelevant eingeschätzt und werden nicht für die Ableitung von Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzen herangezogen.</p> <p>Sollten diese Faktoren relevant für Patienten sein, so sollte sich dies sowohl über die Endpunktkategorien Sicherheit und Lebensqualität als auch über die Blutungsrate, widerspiegeln.</p> <p><u>Fazit [...]</u></p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite 27, Tabelle 10	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mophilie A oder B trotz prophylaktischer Therapie spätestens im Alter von 30 – 40 Jahren geschädigte Gelenke aufweisen ([3] Oldenburg, 2015).</p> <p>Mit Halbwertszeit-verlängerten-FIX-Produkten ist eine verbesserte Therapie möglich. Die verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften dieser Produkte (langsamere Clearance, verlängerte Halbwertszeit) ermöglichen dauerhaft Talspiegel von ca. 5-15% bei gleichzeitig reduzierter intravenöser Infusionsrate. Durch dauerhaft höhere Talspiegel wird die Anzahl der Blutungen pro Jahr reduziert (Annual Bleeding Rate, ABR), wodurch die Morbidität positiv beeinflusst wird. Die Reduktion der Blutungsrate z. B. in die Gelenke beeinflusst unmittelbar das Ausmaß der Gelenkschädigung. Dies hat zur Folge, dass Patienten bei höheren Talspiegeln weniger häufig Blutungen in ihre Gelenke erleben, starke Schmerzen vermieden werden und die Entstehung eines Zielgelenkes bzw. das Vorschreiten einer hämophilen Arthropatie verhindert wird. Hierdurch und durch die reduzierten intravenösen Injektionen, wird die Lebensqualität der Patienten deutlich verbessert.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Daher ist Novo Nordisk der Meinung, dass der Endpunkt „Pharmakokinetik“ ursächlich für die patientenrelevanten Endpunkte wie Annualisierte Blutungsrate und Lebensqualität ist und in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden muss.</p>	<p>Aus den Ergebnissen zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen der vorgelegten Studien lassen sich Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa nicht ableiten. Für das Ausmaß des Zusatznutzens ist eine im Vergleich zu anderen etablierten Faktor-IX-Präparaten verlängerte Halbwertszeit von Eftrenonacog alfa und ein dadurch verlängertes Dosierungsintervall, nicht geeignet, da diese Endpunkte per se nicht als patientenrelevant angesehen werden. Sollten diese Faktoren relevant für Patienten sein, so sollte sich dies sowohl über die Endpunktkategorien Sicherheit und Lebensqualität als auch über die Blutungsrate, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden, widerspiegeln.</p> <p>Eine intravenöse Injektion alle 2 bis 3 Tage kann vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung möglicherweise eine Einschränkung in der Lebensqualität bei bestimmten Patientengruppen, insbesondere bei Kindern, darstellen. In den vorgelegten Studien konnte jedoch durch die Reduktion der erforderlichen Injektionsfrequenz kein Nachweis einer klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität erbracht werden.</p>

Literaturverzeichnis

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

5.3 Stellungnahme: CSL Behring GmbH

Datum	05.10.2016
Stellungnahme zu	Eftrenonacog alfa/ALPROLIX®
Stellungnahme von	CSL Behring GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: **CSL Behring GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In den bisher vorgelegten Dossiers zur Nutzenbewertung von Faktorpräparaten wurde wie auch im vorliegenden Fall keine Definition der Behandlungsbedürftigkeit von Blutungen angewandt. Eine Sichtung der Literatur gibt hier auch keinen Hinweis oder eine einheitliche Empfehlung. Deshalb ist es korrekt die nicht behandlungsbedürftigen Blutungen aufgrund der klinischen Einschätzung der behandelnden Ärzte bei der Nutzenbewertung auszuschließen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

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>	
Dossier zur Nutzenbewertung, Modul 4A, Seite 62, Zeile 32-35, Seite 63, Zeile 1-27	„Die Operationalisierung zur Erhebung der Blutungsereignisse während der Studien ist nachvollziehbar beschrieben. Jedoch lag keine Definition vor, wann eine Blutung als behandlungsbedürftig einzustufen war. Es blieb dem Patienten überlassen die behandlungsbedürftigkeit einzuschätzen, dabei konnte er sich von seinem Arzt beraten lassen. Dieser gab seine Empfehlung basierend	<p><u>Annualisierte Blutungsrate (ABR)</u></p> <p>Blutungen sind in Abhängigkeit von Ausmaß und Häufigkeit patientenrelevant.</p> <p>Während der Studie wurden die Anzahl der Blutungen, sowie Art und Lokalisation mittels elektronischen Patiententagebuchs vom Patienten, von dessen Erziehungsberechtigten oder, während einer Hospitalisierung, vom Chirurg oder Untersucher erfasst. Es wurden nur Blutungen erfasst, die einer Behandlung bedurften, jedoch lag keine Definition vor, wann eine Blutung als behandlungsbedürftig einzuschätzen war und von wem diese Einschätzung vorgenommen wurde.</p> <p>Zu den Blutungsereignissen liegen Ergebnisse aus allen Studien (B-LONG, Kinds B-LONG, B-YOND) vor. Die meisten bewertbaren Blutungsereignisse sind jeweils in der Gruppe unter Bedarfsbehandlung aufgetreten. Die Blutungsrate wird im Rahmen einer Bedarfsbehandlung</p>

Stellungnehmer: **CSL Behring GmbH**

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	
	<p><i>auf der klinischen Einschätzung und ohne zu Nutzung objektivierbarer Kriterien</i></p> <p><u>Position von CSL Behring:</u></p> <p>Blutungen, die keiner Behandlung bedürfen, sind zu vernachlässigen</p> <p>Aus dem Versorgungsalltag von Hämophilie Patienten ist hinlänglich bekannt, dass nicht behandlungsbedürftige Blutungen bei der Betreuung dieser Patienten keine Rolle spielen. Bei allen im Dossier vorgelegten Studien sind</p>	<p>u.a. als Ausdruck der Erkrankungsschwere angesehen und ist für die Beurteilung der Vermeidung von Blutungsereignissen nicht geeignet und deshalb zur Beurteilung des Zusatznutzens ungeeignet. Auch der Vergleich der Blutungsraten zwischen Prophylaxe und Bedarfsbehandlung ist für die Nutzenbewertung zur Ableitung von Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa nicht relevant, da es sich um einen Vergleich von unterschiedlichen Therapieregimen handelt. Die erhobenen Daten zu den Blutungsereignissen in der Prophylaxe sind in allen Patientengruppen unabhängig vom Alter durch eine hohe Variabilität gekennzeichnet unter den Patienten: Beispielsweise liegt der Median (min; max) für den Endpunkt „Gesamt-ABR“ für die wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe bei 2,95 (0,0; 12,8) [B-LONG] und 1,09 (0,0; 5,6) [Kids-B-LONG]. Ob diese Unterschiede patientenindividuelle Charakteristika (z.B. Krankheitsschwere) widerspiegeln oder Behandlungseffekte darstellen, kann nicht beurteilt werden.</p>

Stellungnehmer: **CSL Behring GmbH**

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	
	<p>offensichtlich nur behandlungsbedürftige Blutungen berücksichtigt worden. Sowohl in den deutschen als auch bei den internationalen Leitlinien zählen zu den Blutungen, die keine Behandlung mit Faktorkonzentrat erfordern, minimale Blutungen, wie beispielsweise kleinere Hautblutungen infolge von Verletzungen, da hier die Hämostase ausschließlich auf zellulärer Ebene abläuft. (Bundesärztekammer, 2014; World Federation of Hemophilia, 2012).</p> <p>Daraus folgt logischerweise, dass diese minimalen Blu-</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>	
	tungen bei der Bewertung eines Zusatznutzen einer Therapie keine Rolle spielen. In der Literatur werden nur behandlungsbedürftige Blutungen berücksichtigt Bei der Berechnung der annualisierten Blutungsrate (Spontanblutungen oder Durchbruchblutungen) werden Blutungen, für die keine Injektionen mit einem Faktorpräparat erforderlich sind, typischerweise nicht einbezogen.	

Stellungnehmer: **CSL Behring GmbH**

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	
	<p>Bei der großen Mehrheit der Publikationen wird der Anteil der aufgetretenen Blutungen, die mit nur einer einzigen oder zwei Injektionen behandelt werden konnten, berichtet (Lambert et al., 2007; Monahan et al., 2010; Lissitchkov et al., 2011; Valentino et al., 2014; Windyga et al., 2014; Urasinski et al., 2015; Kavakli et al., 2016):</p> <p>Der Anteil variiert in den Publikationen zwischen 58% und 89% bei nur einer erforderlichen Injektion bzw. 85% und 98% bei zwei erforderlichen Injektionen.</p>	

Literaturverzeichnis

- [1] Bundesärztekammer. 2014. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Verfügbar: http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf.
- [2] European Medicines Agency. 2015. Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products. EMA/CHMP/BPWP/144552/2009 rev 1 [Online]. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500187413.pdf.
- [3] Kavakli, K., Smith, L., Kuliczowski, K., et al. 2016. Once-weekly prophylactic treatment vs. on-demand treatment with nonacog alfa in patients with moderately severe to severe haemophilia B. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*.
- [4] Lambert, T., Recht, M., Valentino, L. A., et al. 2007. Reformulated BeneFix: efficacy and safety in previously treated patients with moderately severe to severe haemophilia B. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 13, 233-43.
- [5] Lissitchkov, T., Matysiak, M., Zavisla, K., et al. 2011. A clinical study assessing the pharmacokinetics, efficacy and safety of AlphaNine((R)) , a high-purity factor IX concentrate, in patients with severe haemophilia B. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 17, 590-6.
- [6] Monahan, P. E., Liesner, R., Sullivan, S. T., et al. 2010. Safety and efficacy of investigator-prescribed BeneFIX prophylaxis in children less than 6 years of age with severe haemophilia B. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 16, 460-8.
- [7] Urasinski, T., Stasyshyn, O., Andreeva, T., et al. 2015. Recombinant factor IX (BAX326) in previously treated paediatric patients with haemophilia B: a prospective clinical trial. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 21, 196-203.
- [8] Valentino, L. A., Rusen, L., Elezovic, I., et al. 2014. Multicentre, randomized, open-label study of on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in haemophilia B subjects. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 20, 398-406.
- [9] Windyga, J., Lissitchkov, T., Stasyshyn, O., et al. 2014. Pharmacokinetics, efficacy and safety of BAX326, a novel recombinant factor IX: A prospective, controlled, multicentre phase I/III study in previously treated patients with severe (FIX level <1%) or moderately severe (FIX level <2%) haemophilia B. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 20, 15-24.
- [10] World Federation of Hemophilia. 2012. Guidelines for the management of hemophilia. Verfügbar: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1472.pdf>.

5.4 Stellungnahme: Baxalta, now part of SHIRE

Datum	<< 06. Oktober 2016 >>
Stellungnahme zu	<< Eftrenonacog alfa/Alprolix >>
Stellungnahme von	<< Baxalta, now part of SHIRE >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Baxalta, now part of SHIRE

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 25, Zeile 1ff.	<p>Anmerkung: „Der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers (pU), dass [...] „Anzahl Injektionen und Dosis zur Behandlung einer Blutungsperiode“ [...] patientenrelevant sind, konnte nicht gefolgt werden. [...] Sollten diese Faktoren relevant für Patienten sein, so sollte sich dies sowohl über die Endpunktkategorien Sicherheit und Lebensqualität als auch über die Blutungsrate, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden, widerspiegeln.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der Stellungnehmende gibt zu bedenken, dass die Anzahl an Infusionen, die zum Blutungsstopp erforderlich sind, einen nicht unerheblichen Einfluss auf wesentliche patientenrelevante Outcome-Parameter hat. Zu diesen zählen etwa ein mit zunehmender Anzahl an Infusionen erhöhtes Infektionsrisiko, Entzündungsreaktionen, Schmerz, Vernarbung der Einstichstellen sowie verschlechterte Lebensqualität (QoL). Die Behandlung von Blutungs-episoden ist medizinisch klar von der Prophylaxe-Therapie der Patienten zu trennen. Daher sollten aus Sicht des Stellungnehmenden auch entsprechend relevante Endpunkte einer möglichst differenzierten Betrachtung unterzogen werden. Eine gesonderte Berücksichtigung der Anzahl an Injektionen zur Behandlung von Blutungs-episoden mit ihren entsprechenden direkten Einflüssen</p>	<p><u>Morbidität</u> Zur Ableitung eines Zusatznutzens zog der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung die im Vergleich zu anderen etablierten Faktor-IX- Präparaten verlängerte Halbwertszeit von Eftrenonacog alfa heran und das dadurch verlängerte Dosierungsintervall.</p> <p>Die darauf zurückzuführenden Endpunkte in Bezug auf den Faktorverbrauch („FIX-Verbrauch in der Prophylaxe“, „Anzahl Infusionen pro Monat“, „Dosis pro Infusion“) werden als nicht per se patientenrelevant eingeschätzt und werden nicht für die Ableitung von Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzen herangezogen.</p> <p>Sollten diese Faktoren relevant für Patienten sein, so sollte sich dies sowohl über die Endpunktkategorien Sicherheit und Lebensqualität als auch über die Blutungsrate, widerspiegeln.</p> <p><u>Fazit</u> Aus den Ergebnissen zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen der vorgelegten Studien lassen sich Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa nicht</p>

Stellungnehmer: Baxalta, now part of SHIRE

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)
	auf patientenrelevante Endpunkte scheint daher angebracht.	<p>ableiten. Für das Ausmaß des Zusatznutzens ist eine im Vergleich zu anderen etablierten Faktor-IX-Präparaten verlängerte Halbwertszeit von Eftrenonacog alfa und ein dadurch verlängertes Dosierungsintervall, nicht geeignet, da diese Endpunkte per se nicht als patientenrelevant angesehen werden. Sollten diese Faktoren relevant für Patienten sein, so sollte sich dies sowohl über die Endpunktkategorien Sicherheit und Lebensqualität als auch über die Blutungsrate, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden, widerspiegeln.</p> <p>Eine intravenöse Injektion alle 2 bis 3 Tage kann vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung möglicherweise eine Einschränkung in der Lebensqualität bei bestimmten Patientengruppen, insbesondere bei Kindern, darstellen. In den vorgelegten Studien konnte jedoch durch die Reduktion der erforderlichen Injektionsfrequenz kein Nachweis einer klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität erbracht werden.</p>
Modul 1, Seite 15, Zeile 24ff.	<p>Anmerkung: „In der medizinischen Praxis sind die Hämophilie-B-Patienten [...] unterversorgt. Patienten fällt es schwer, sich mit häufigen Injektionen zu arrangieren und komplizierte Therapieregimes in ihrem Alltag umzusetzen. Als Konsequenz dieser Problematik werden in Deutschland viele Patienten mit Hämophilie B, die nachgewiese-</p>	

Stellungnehmer: Baxalta, now part of SHIRE

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>nermaßen von einer Prophylaxe profitieren, nur bei Bedarf behandelt.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Stellungnehmende weist darauf hin, dass die prophylaktische Behandlung der Hämophilie B aufgrund der längeren Halbwertszeit der FIX Produkte weniger aufwendig ist als die Prophylaxe bei der Hämophilie A mit FVIII Produkten. Aufgrund der Verfügbarkeit einer Vielzahl von plasmatischen und rekombinaten FIX Produkten kann nicht von einer Unterversorgung der Patienten gesprochen werden.</p>	
Modul 1, S. 19, Zeile 11 ff.	<p>Anmerkung: „Verhinderung der Bildung von Hemmkörpern. Ja/Nein. Eftrenonacog alfa entspricht von der Aminosäuresequenz dem natürlichen Faktor IX.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Stellungnehmende weist darauf hin, dass es sich bei Eftrenonacog alfa um ein Fusionsprotein handelt (Modul 2, Seite 8, Zeile 8 ff.). Folglich kann die Aminosäuresequenz nicht dem natürlichen Faktor IX entsprechen, da die FC Komponente und der Linker kein Bestandteil des natürlich vorkommenden FIX Proteins sind. Aus diesem Grund kann von der Aminosäuresequenz nicht auf die Hemmkörperbildung geschlossen werden. Somit besteht keine Evidenz für die Deckung des therapeutischen Bedarfs.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

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

Datum	06. Oktober 2016
Stellungnahme zu	Eftrenonacog alfa / Alprolix®
Stellungnahme von	GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die Frühe Nutzenbewertung von Eftrenonacog alfa (Alprolix®) ist das zweite Verfahren zur frühen Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels für die Therapie und Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie B. Eftrenonacog alfa hat einen Orphan-Drug-Status. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA nicht festgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer schätzt den Zusatznutzen von Eftrenonacog alfa als beträchtlich ein. Der Bericht zur frühen Nutzenbewertung wurde vom G-BA erstellt. Er enthält keinen Vorschlag zur Quantifizierung des Zusatznutzens. In der Zusammenfassung wird das Verzerrungspotenzial der Zulassungsstudien als hoch angesehen. Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• Eftrenonacog alfa ist ein hoch wirksames rekombinantes Faktor-IX (FIX)-Präparat für Patienten mit substitutionspflichtiger Hämophilie B. Besonderheit ist die längere Halbwertszeit durch die Fusion mit der Fc-Komponente von Antikörpern (rFIXFc).• Bei Prophylaxe-Intervallen von 7-16 Tagen oder bei einer individualisierten Prophylaxe liegen die Blutungsraten im Bereich von plasmatischen oder rekombinanten FIX-Präparate, die 2-3mal wöchentlich appliziert werden.• Eine Bildung von Anti-FIX-Antikörpern wurde unter Eftrenonacog alfa in den Zulassungsstudien nicht beobachtet. <p>Die Anforderungen der Zulassungsbehörden unterscheiden sich bei Gerinnungspräparaten erheblich von der Methodik der Nutzenbewertung. Der Zusatznutzen von Eftrenonacog alfa liegt in der Möglichkeit der Verlängerung der Infusionsintervalle auf bis zu 16 Tage. Mangels randomisierter oder vergleichender Studien ist der Zusatznutzen von Eftrenonacog alfa nicht zuverlässig quantifizierbar.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>2. Einleitung</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellung-</p>

Stellungnehmer: GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hämophilie B ist eine seltene, X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung des Gerinnungssystems mit verminderter oder fehlender Synthese von Faktor IX. Klinisch werden die Schweregrade leicht, mittelschwer und schwer unterschieden. Sie korrelieren mit dem Ausmaß des Faktor-IX-Mangels [1].</p> <p>Im Jahr 2014 wurden 698 Patienten mit Hämophilie B an das Deutsche Hämophilie-Register gemeldet [2]. Die Aufteilung nach Schweregrad ist</p> <ul style="list-style-type: none">- schwer 252 Patienten- mittel 149- leicht 138- Faktor >15% 59 <p>Die Zahl von Patienten mit schwerer Hämophilie B beträgt in Deutschland 4 pro 1 Mio. Einwohner. Diese Zahlen sind vergleichbar sind Daten aus Österreich und der Schweiz. Das Verhältnis von Patienten mit Hämophilie A zu Hämophilie B liegt bei 85:15%.</p> <p>Patienten mit schwerer Krankheitsausprägung 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. Rezidivierende Blutungen können zu Destruktionen mit Versteifungen führen. Vor allem die Hämophilie-Arthropathie ist ein wesentlicher Faktor in der langfristigen Morbidität und Invalidisierung der Hämophilie-Patienten.</p>	<p>nehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<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 Deletio-</p>	<p>Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nen zugrunde. Dadurch sind bei vielen Patienten mit Hämophilie B Restaktivitäten von FIX-Protein nachweisbar.</p> <p>Die Betreuung von Patienten mit Hämophilie B hat in den letzten Jahrzehnten erhebliche Fortschritte gemacht [3]. Die Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie B, die nicht mit HIV infiziert sind, ist heute mit der Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung vergleichbar [4].</p> <p>In der Betreuung von Patienten mit Hämophilie B gibt es zwei Ansätze: Behandlung bei Bedarf oder Prophylaxe. Bei der Prophylaxe werden Patienten mit schwerer Erkrankung 2-3mal pro Woche intravenös mit FIX-Präparaten infundiert. Dadurch wird ein FIX-Spiegel von >1% aufrechterhalten.</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 FIX-Präparate von $\geq 95\%$ zur Beherrschung von typischen Blutungen z. B. in große Gelenke. 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%, niedriger als bei der Hämophilie A. Grund ist möglicherweise die höhere Restaktivität von Faktor IX. Das Risiko für die Entwicklung von Antikörpern gegen FIX korreliert mit dem Genotyp.</p> <p>Ein weiteres belastendes Problem in der prophylaktischen Therapie ist die kurze Halbwertszeit der verfügbaren FIX-Präparate. Neue, marktreife Ansätze für Präparate mit längerer Halbwertszeit sind in Tabelle 1 zusammengefasst:</p>	

Stellungnehmer: GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 1: Neue Arzneimittel bei Hämophilie B				
Präparat	Arzneimittel	Zulassung		Frühe Nutzenbewertung nach dem AMNOG
		EMA	FDA	
rFIX-FP (Albumin-Fusionsprotein)	Albutrepenonacog alfa	X	X	X (Beschlussfassung wird vorbereitet)
rFIX-Fc (Fc-Fusionsprotein)	Eftrenonacog alfa	X	X	
N9-GP (rFIX-PEG, pegylierter FIX)				
<p>Bei Eftrenonacog alfa wurde ein rekombinantes FIX-Molekül mit der Fc-Komponente eines Antikörpers (IgG1) fusioniert (rFIXFc). Dasselbe Konzept liegt der Herstellung von Efmoroctocog alfa für Patienten mit Hämophilie A zugrunde (<i>Frühe Nutzenbewertung, Verfahren 2016-01-01-D-195</i>). Das Fc-Fragment bindet an den neonatalen Fcγ-Rezeptor und nutzt damit einen physiologischen Weg, mit dem Immunglobuline vor lysosomalem Abbau geschützt werden. Gegenüber anderen nicht modifizierten FIX-Molekülen ist die Halbwertszeit von Eftrenonacog alfa verlängert und die Clearance erniedrigt. Das erlaubt Patienten eine Verlängerung der Prophylaxe-Intervalle.</p>				

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Eftrenonacog alfa hat einen Orphan-Drug-Status. Entsprechend den AMNOG-Regularien wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Zum Vergleich geeignet sind alle zugelassenen, Plasma-basierten oder rekombinanten FIX-Präparate einschl. Albutrepenonacog alfa.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>

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. 2. Studien</p> <p>Basis des Dossiers sind Daten aus drei Studien, siehe Tabelle 2.</p> <p><i>Tabelle 2: Design der Zulassungsstudien zu Eftrenonacog alfa</i></p> <table border="1" data-bbox="304 791 1408 1326"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Alter der Patienten</th> <th>Behandlungsintervall</th> <th>Therapieziel</th> <th>N</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4"></td> <td rowspan="4">≥12 Jahre</td> <td>Wöchentlich</td> <td>Prophylaxe</td> <td>63</td> </tr> <tr> <td>individualisiert</td> <td>Prophylaxe</td> <td>29</td> </tr> <tr> <td>bei Bedarf</td> <td>Therapie</td> <td>27</td> </tr> <tr> <td>perioperativ</td> <td>Prophylaxe</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Kids-B-LONG</td> <td><6 Jahre</td> <td>1-2/Woche</td> <td>Prophylaxe</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>6-<12 Jahre</td> <td>1-2/Woche</td> <td>Prophylaxe</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td></td> <td>perioperativ</td> <td>Prophylaxe</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">B-YOND</td> <td rowspan="2">Extension von B-LONG und Kids-B-LONG</td> <td>Wöchentlich</td> <td>Prophylaxe</td> <td>116</td> </tr> <tr> <td>8-16 Tage oder 2x/Monat</td> <td>Prophylaxe</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Alter der Patienten	Behandlungsintervall	Therapieziel	N		≥12 Jahre	Wöchentlich	Prophylaxe	63	individualisiert	Prophylaxe	29	bei Bedarf	Therapie	27	perioperativ	Prophylaxe	12	Kids-B-LONG	<6 Jahre	1-2/Woche	Prophylaxe	15	6-<12 Jahre	1-2/Woche	Prophylaxe	15		perioperativ	Prophylaxe	2	B-YOND	Extension von B-LONG und Kids-B-LONG	Wöchentlich	Prophylaxe	116	8-16 Tage oder 2x/Monat	Prophylaxe		<p>Zur Bewertung des Zusatznutzens wurden die offenen, multizentrischen Studien B-LONG, Kids B-LONG und B-YOND eingeschlossen.</p> <p>In keiner der Studien erfolgte ein Vergleich gegenüber einem dem derzeitigen Behandlungsstandard entsprechenden Arzneimittel zur Behandlung der Hämophilie B, wie beispielsweise einem rekombinanten oder einem aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX Präparat.</p> <p>Da aus den Studien keine vergleichenden Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableitbar sind, werden im Folgenden die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten der vorgelegten Studien dargestellt.</p>
Studie	Alter der Patienten	Behandlungsintervall	Therapieziel	N																																						
	≥12 Jahre	Wöchentlich	Prophylaxe	63																																						
		individualisiert	Prophylaxe	29																																						
		bei Bedarf	Therapie	27																																						
		perioperativ	Prophylaxe	12																																						
Kids-B-LONG	<6 Jahre	1-2/Woche	Prophylaxe	15																																						
	6-<12 Jahre	1-2/Woche	Prophylaxe	15																																						
		perioperativ	Prophylaxe	2																																						
B-YOND	Extension von B-LONG und Kids-B-LONG	Wöchentlich	Prophylaxe	116																																						
		8-16 Tage oder 2x/Monat	Prophylaxe																																							

Stellungnehmer: GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	B-LONG ist eine nichtrandomisierte Phase-3-Studie. Ergebnisse wurden im New England Journal of Medicine publiziert [5]. Es liegt keine randomisierte Studie zum Vergleich von Eftrenonacog alfa gegenüber einem oder 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> <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 Integration des Hämophilen in ein normales soziales Leben. 	<p><u>Mortalität</u></p> <p>In der Kategorie Mortalität sind keine Ereignisse aufgetreten.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>Zur Ableitung eines Zusatznutzens zog der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung die im Vergleich zu anderen etablierten Faktor-IX- Präparaten verlängerte Halbwertszeit von Eftrenonacog alfa heran und das dadurch verlängerte Dosierungsintervall.</p> <p>Die darauf zurückzuführenden Endpunkte in Bezug auf den Faktorverbrauch („FIX-</p>

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>Ein akzeptierter Messparameter der prophylaktischen Wirksamkeit von Hämophilie-B-Präparaten ist die mediane Anzahl annualisierter Blutungsepisoden, deren Anzahl mit der verabreichten Substitutionsdosis pro Zeit umgekehrt korreliert. Ergebnisse zu Eftrenonacog alfa sind in Tabelle 3 zusammengestellt.</p> <p>Tabelle 3: Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa</p> <table border="1" data-bbox="262 882 1451 1359"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie</th> <th rowspan="2">Behandlungsintervall</th> <th rowspan="2">Therapieziel</th> <th rowspan="2">N</th> <th>annualisierte Blutungsrate</th> </tr> <tr> <th>Median</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">B-LONG</td> <td>wöchentlich</td> <td>Prophylaxe</td> <td>63</td> <td>2,95</td> </tr> <tr> <td>individualisiert</td> <td>Prophylaxe</td> <td>29</td> <td>1,38</td> </tr> <tr> <td>bei Bedarf</td> <td>Therapie</td> <td>27</td> <td>17,69</td> </tr> <tr> <td>perioperativ</td> <td>Prophylaxe</td> <td>12</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Kids-B-LONG</td> <td>1-2/Woche (<6 Jahre)</td> <td>Prophylaxe</td> <td>15</td> <td>1,09</td> </tr> <tr> <td>1-2/Woche (6-<12 Jahre)</td> <td>Prophylaxe</td> <td>15</td> <td>2,13</td> </tr> <tr> <td>perioperativ</td> <td>Prophylaxe</td> <td>2</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Behandlungsintervall	Therapieziel	N	annualisierte Blutungsrate	Median	B-LONG	wöchentlich	Prophylaxe	63	2,95	individualisiert	Prophylaxe	29	1,38	bei Bedarf	Therapie	27	17,69	perioperativ	Prophylaxe	12		Kids-B-LONG	1-2/Woche (<6 Jahre)	Prophylaxe	15	1,09	1-2/Woche (6-<12 Jahre)	Prophylaxe	15	2,13	perioperativ	Prophylaxe	2		<p>Verbrauch in der Prophylaxe“, „Anzahl Infusionen pro Monat“, „Dosis pro Infusion“) werden als nicht per se patientenrelevant eingeschätzt und werden nicht für die Ableitung von Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzen herangezogen.</p> <p>Sollten diese Faktoren relevant für Patienten sein, so sollte sich dies sowohl über die Endpunktkategorien Sicherheit und Lebensqualität als auch über die Blutungsrate, widerspiegeln.</p> <p><u>Annualisierte Blutungsrate (ABR)</u></p> <p>Blutungen sind in Abhängigkeit von Ausmaß und Häufigkeit patientenrelevant.</p> <p>Während der Studie wurden die Anzahl der Blutungen, sowie Art und Lokalisation mittels elektronischen Patiententagebuchs vom</p>
Studie	Behandlungsintervall					Therapieziel	N		annualisierte Blutungsrate																													
		Median																																				
B-LONG	wöchentlich	Prophylaxe	63	2,95																																		
	individualisiert	Prophylaxe	29	1,38																																		
	bei Bedarf	Therapie	27	17,69																																		
	perioperativ	Prophylaxe	12																																			
Kids-B-LONG	1-2/Woche (<6 Jahre)	Prophylaxe	15	1,09																																		
	1-2/Woche (6-<12 Jahre)	Prophylaxe	15	2,13																																		
	perioperativ	Prophylaxe	2																																			

Stellungnehmer: GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	B-YOND	wöchentlich	Prophylaxe	93	2,28 – 2,42	Patienten, von dessen Erziehungsberechtigten oder, während einer Hospitalisierung, vom Chirurg oder Untersucher erfasst. Es wurden nur Blutungen erfasst, die einer Behandlung bedurften, jedoch lag keine Definition vor, wann eine Blutung als behandlungsbedürftig einzuschätzen war und von wem diese Einschätzung vorgenommen wurde.
		8-16 Tage oder 2x/Monat	Prophylaxe	23	0,00 – 3,13	
	Die annualisierten Blutungsraten liegen im Bereich der Ergebnisse anderer FIX-Präparate, sowohl in der Therapie als auch in der Prophylaxe. Numerisch liegt die Zahl der Blutungsepisoden unter den Daten von plasmatischen und rekombinanten FIX-Präparaten. Auffallend ist die niedrige Blutungsrate bei der individualisierten Prophylaxe.					
	<p>4. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Bei den Studienpatienten traten keine Antikörper unter Eftrenonacog alfa auf.</p>					Zu den Blutungsereignissen liegen Ergebnisse aus allen Studien (B-LONG, Kinds B-LONG, B-YOND) vor. Die meisten bewertbaren Blutungsereignisse sind jeweils in der Gruppe unter Bedarfsbehandlung aufgetreten. Die Blutungsrate wird im Rahmen einer Bedarfsbehandlung u.a. als Ausdruck der Erkrankungsschwere angesehen und ist für die Beurteilung der Vermeidung von Blutungsereignissen nicht geeignet und deshalb zur Beurteilung des Zusatznutzens

Stellungnehmer: GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		ungeeignet. Auch der Vergleich der Blutungsraten zwischen Prophylaxe und Bedarfsbehandlung ist für die Nutzenbewertung zur Ableitung von Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa nicht relevant, da es sich um einen Vergleich von unterschiedlichen Therapieregimen handelt. Die erhobenen Daten zu den Blutungsereignissen in der Prophylaxe sind in allen Patientengruppen unabhängig vom Alter durch eine hohe Variabilität gekennzeichnet unter den Patienten: Beispielsweise liegt der Median (min; max) für den Endpunkt „Gesamt-ABR“ für die wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe bei 2,95 (0,0; 12,8) [B-LONG] und 1,09 (0,0; 5,6) [Kids-B-LONG]. Ob diese Unterschiede patientenindividuelle Charakteristika (z.B.Krankheitsschwere) widerspiegeln oder Behandlungseffekte darstellen, kann nicht

Stellungnehmer: GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>beurteilt werden.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Für die Messung der Lebensqualität wurde in der Studie B-LONG der Fragebogen Haemo-QoL und Heam-A-QoL und in der Studie Kids-B-LONG der Fragebogen CHO-KLATEingesetzt. Es sind keine Ergebnisse zum Haemo-QoL und Heam-A-QoL aus der Studie B- YOND verfügbar. In der Studie B-LONG haben zu wenige Patienten den Haemo-QoL-Fragebogen ausgefüllt, sodass keine validen Daten zu diesem Fragebogen aus dieser Studie verfügbar sind.</p> <p>Aus der Studie B-LONG liegen Informationen zur Lebensqualität erhoben mittels Haem-A-QoL standen von 26 Patienten aus Studienarm 1 (n=33, wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe) und von 13 Patienten aus Studienarm 2 (n=15, individualisierte Intervallpro-</p>

Stellungnehmer: GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>phylaxe) vor.</p> <p>Eine Veränderung des Haem-A-QoL-Werts im Zeitverlauf wurde als klinisch relevant eingeschätzt, wenn sie größer ist als die höchste Responseschwelle der Spanne, als möglicherweise klinisch relevant, wenn sich die Veränderung in der Spanne der Response-schwellen befindet und eine Veränderung wird als klinisch nicht relevant eingeschätzt, wenn sie kleiner ist als die niedrigste Response-schwelle der Spanne. Für die Patienten in Studienarm 1 (wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe) zeigte sich für den Gesamtscore des Haem-A-QoL ein Median der Veränderung zu Baseline in Woche 26 von -6,82 und zu Woche 52 von -5,60. Bei mehr als der Hälfte der Studienteilnehmer ist diese Veränderung als möglicherweise klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität einzustufen.</p> <p>In Studienarm 2 (individualisierte Intervallpro-</p>

Stellungnehmer: GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>phylaxe) lag die mediane Veränderung zu Baseline in Woche 26 bei -5,83. In Woche 52 lag die Veränderung bei mehr als der Hälfte der Studienteilnehmer unter der klinischen Relevanzschwelle.</p> <p>Für die Domänen „Körperliche Gesundheit“ und „Sport und Freizeit“ ist die Response-schwelle für die mediane Veränderung zu Baseline bei -10,00. Auch wenn für einen Teil der Studienteilnehmer in den Studienarmen 1 und 2 zu Woche 26 eine klinisch relevante, bzw. möglicherweise klinisch relevante Änderung zu Baseline vorlag, so lagen die Werte zu Woche 52 in beiden Domänen und in beiden Studienarmen bei mehr als der Hälfte der Studienteilnehmer unterhalb der klinischen Relevanzschwelle.</p> <p>Bei der Beurteilung der Ergebnisse ist jedoch zu berücksichtigen, dass im Verlauf der Studie der Rücklauf erheblich sank, und zwar von</p>

Stellungnehmer: GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>78,8 % auf 45,5 % in Studienarm 1 und von 86,6 % auf 66,6 % in Studienarm 2. Valide Aussagen zur Lebensqualität lassen sich aus der geringen Rücklaufquote somit nicht ableiten.</p> <p>In der Kids-B-LONG-Studie wurde die Lebensqualität mittels des CHO-KLAT erhoben. Es zeigte sich jedoch keine Veränderung der Lebensqualität, laut Einschätzung der Bezugspersonen verschlechterte sich die Lebensqualität im Laufe der Studie sogar leicht. Eine Beurteilung der klinischen Relevanz dieser Veränderung ist aufgrund der fehlenden Responseschwelle nicht möglich.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wurden in allen vorgelegten Studien erfasst. Zu der studienübergreifend am häufigsten berichteten UE zählt die Nasopharyngitis. In keiner der Studien sind allergische</p>

Stellungnehmer: GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Reaktionen oder thrombotische Ereignisse aufgetreten, die als SUE gewertet wurden. Bei keinem der Teilnehmer wurden Hemmkörper gebildet. Allerdings beziehen sich die Schlussfolgerungen auf vorbehandelte Patienten, die ein geringeres Risiko gegenüber dem Auftreten von Hemmkörpern haben als therapienaive Patienten. Nicht vorbehandelte Patienten wurden bisher nicht untersucht. In der B-LONG Studie wurden zu Baseline bei 3 von insgesamt 121 Patienten nicht neutralisierende Antikörper gegen Eftrenonacog alfa gemessen, und bei einem weiteren Patienten entwickelten sie sich im Verlauf der Studie. In der Kids-B-LONG Studie traten zu Baseline nur bei einem Patienten nicht neutralisierende Antikörper auf. Nicht neutralisierende Antikörper können zu teils schweren Immunantworten führen und weisen möglicherweise auf ein immunogenes Potential des Wirkstoffes hin. Es ist jedoch keine Aussagen dahingehend getroffen werden, inwiefern die Antikörperbildung vergleichbar zu anderen FIX- Präparaten ist.</p>

Stellungnehmer: GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens lassen sich aus den Ergebnissen bei den Nebenwirkungen nicht ableiten.
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Eftrenonacog alfa ist ein weiteres, hoch wirksames Präparat zur Behandlung von Patienten mit Hämophilie B. Die Wirksamkeit liegt im Bereich andererer FIX-Präparate, vielleicht ist sie höher. Die Rate inhibitorischer Antikörper ist niedrig.</p> <p>Das Innovative an Eftrenonacog alfa ist die längere Halbwertszeit mit der Möglichkeit der Verlängerung der Infusionsintervalle, damit der Reduktion der erforderlichen Infusionen und der Perspektive einer stärker individualisierten Prophylaxe.</p> <p>Mangels randomisierter Studien ist der Zusatznutzen von Eftrenonacog alfa nicht zuverlässig quantifizierbar.</p>	<p><u>Fazit</u></p> <p>Aus den Ergebnissen zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen der vorgelegten Studien lassen sich Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa nicht ableiten. Für das Ausmaß des Zusatznutzens ist eine im Vergleich zu anderen etablierten Faktor-IX-Präparaten verlängerte Halbwertszeit von Eftrenonacog alfa und ein dadurch verlängertes Dosierungsintervall, nicht geeignet, da diese Endpunkte per se nicht als patientenrelevant angesehen werden. Sollten diese Faktoren relevant für Patienten sein, so</p>

Stellungnehmer: GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>sollte sich dies sowohl über die Endpunktkategorien Sicherheit und Lebensqualität als auch über die Blutungsrate, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden, widerspiegeln.</p> <p>Eine intravenöse Injektion alle 2 bis 3 Tage kann vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung möglicherweise eine Einschränkung in der Lebensqualität bei bestimmten Patientengruppen, insbesondere bei Kindern, darstellen. In den vorgelegten Studien konnte jedoch durch die Reduktion der erforderlichen Injektionsfrequenz kein Nachweis einer klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität erbracht werden.</p> <p>Aufgrund der methodischen Limitationen der Studien sowie der insgesamt eingeschränkten Evidenzgrundlage stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Eftrenonacog alfa auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-</p>

Stellungnehmer: GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plas-maderivaten. 4. Auflage, Dtschl. Ärzteblatt 105:A2121, 2008.
2. Deutsches Hämophileregister, Stand vom 2. 9. 2016. <http://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/dhr-deutsches-haemophileregister/daten/berichte/dhr-berichte-node.html>
3. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al.: Prophylaxis versus episodic treatment to pre-vent 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. [Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV et al.](#): Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. N Engl J Med 369:2313-2323, 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1305074](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305074)

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

Datum	06.10.2016
Stellungnahme zu	Eftrenonacog alfa (Alprolix®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. September 2016 die von der Geschäftsstelle erstellte Nutzenbewertung für das Orphan Drug Eftrenonacog alfa (Alprolix®) von Swedish Orphan Biovitrum GmbH veröffentlicht.</p> <p>Eftrenonacog alfa wird angewendet zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) in allen Altersgruppen.</p> <p>Die Nutzenbewertung wurde auf Basis der zulassungsbegründenden Studien B-LONG, Kids B-LONG und B-YOND durchgeführt. Da es sich bei den Studien um Studien ohne Kontrollgruppe handelt, sei nach Aussage des G-BA eine Einschätzung zum Zusatznutzen hinsichtlich Wirksamkeit nicht möglich. Es könne lediglich geschlussfolgert werden, dass sich der allgemeine Gesundheitszustand von Kindern/Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Hämophilie nicht zu verschlechtern scheine. Auf Basis der vorgelegten Daten scheine Eftrenonacog alfa über ein akzeptables Sicherheitsprofil zu verfügen.</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p>	
<p>Ausschluss der Endpunkte zum Faktorverbrauch</p> <p>In seiner Nutzenbewertung schließt der G-BA die Endpunkte rund um den Faktorverbrauch (z.B. Dosierungsintervall, Tage seit letzter Injektion bis Behandlung neuer Blutungsepisode, Anzahl Injektionen und Dosis zur Behandlung einer Blutungsepisode) aus der</p>	<p><u>Morbidität</u></p> <p>Zur Ableitung eines Zusatznutzens zog der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung die im Vergleich zu anderen etablierten Faktor-IX- Präparaten verlängerte Halbwertszeit von</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nutzenbewertung ausdrücklich aus, da diese Endpunkte nach Auffassung des G-BA über keine Patientenrelevanz verfügen.</p> <p>Ferner schließt der G-BA jedoch nicht aus, dass diese Endpunkte für patientenrelevant sein können, knüpft dies jedoch an die Voraussetzung an, dass sich dies über die Endpunktkategorien Sicherheit und Lebensqualität zeigen müsse.</p> <p>Der Einschätzung des G-BA kann nicht gefolgt werden. Die Patientenrelevanz der Endpunkte rund um den Faktorverbrauch sollte im Stellungnahmeverfahren geprüft werden.</p> <p>Diese Bewertung ist nicht nachvollziehbar und steht zudem im deutlichen Widerspruch zur Feststellung der Zulassungsbehörde, die bei ihrem Beschluss zur Aufrechterhaltung der Orphan Designation einen „significant benefit“ insb. auf der Grundlage der Verlängerung der Dosisintervalle gegenüber der Therapiealternativen attestiert. Die Begründung lautet hierbei:</p> <p><i>„The COMP concluded that the claim of a significant benefit of Alprolix in haemophilia B is justified because this medicine is given less frequently (once every 1 to 2 weeks) than other currently authorised treatments (which are given twice a week). This results in improved quality of life for patients and helps patients adhere to their treatment.</i></p> <p><i>Therefore, although other methods for the treatment of this condition have been authorised in the EU, the COMP concluded that Alprolix is of significant benefit to patients affected by haemophilia B.“</i> (siehe EMA/COMP/259512/2016)</p>	<p>Eftrenonacog alfa heran und das dadurch verlängerte Dosierungsintervall.</p> <p>Die darauf zurückzuführenden Endpunkte in Bezug auf den Faktorverbrauch („FIX-Verbrauch in der Prophylaxe“, „Anzahl Infusionen pro Monat“, „Dosis pro Infusion“) werden als nicht per se patientenrelevant eingeschätzt und werden nicht für die Ableitung von Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzen herangezogen.</p> <p>Sollten diese Faktoren relevant für Patienten sein, so sollte sich dies sowohl über die Endpunktkategorien Sicherheit und Lebensqualität als auch über die Blutungsrate, widerspiegeln.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Aus den Ergebnissen zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen der vorgelegten Studien lassen sich Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa nicht ableiten. Für das Ausmaß des Zusatznutzens ist eine im Vergleich zu anderen etablierten Faktor-IX-Präparaten verlängerte Halbwertszeit von Eftrenonacog alfa und ein dadurch verlängertes Dosierungsintervall, nicht geeignet, da diese Endpunkte per se nicht als patientenrelevant angesehen werden. Sollten diese Faktoren relevant für Patienten sein, so sollte sich dies sowohl über die Endpunktkategorien Sicherheit und Lebensqualität als auch über die Blutungsrate, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden, widerspiegeln.</p> <p>Eine intravenöse Injektion alle 2 bis 3 Tage kann vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung möglicherweise eine Einschränkung in der</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ebenso zeigt die Zulassungsbehörde im Rahmen ihrer Darstellung der positiven Effekte die Relevanz der Verlängerung der Dosisintervalle auf und stellt abschließend in der Nutzen-Risiko-Abwägung fest:</p> <p><i>„The submitted data are considered sufficient to demonstrate the efficacy of Alprolix for the prevention and treatment of bleeding events in patients with Haemophilia B as well as efficacy during surgery. The longer half-life of rFIXFc allows for a less frequent administration scheme, which eases the treatment burden.“</i> (siehe EMA/CHMP/196953/2016)</p>	<p>Lebensqualität bei bestimmten Patientengruppen, insbesondere bei Kindern, darstellen. In den vorgelegten Studien konnte jedoch durch die Reduktion der erforderlichen Injektionsfrequenz kein Nachweis einer klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität erbracht werden.</p> <p>Aufgrund der methodischen Limitationen der Studien sowie der insgesamt eingeschränkten Evidenzgrundlage stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Eftrenonacog alfa auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p>
<p>Zu Abschnitt 2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz</p> <p>In seiner am 1. September 2016 veröffentlichten Nutzenbewertung zum Wirkstoff Albutrepenonacog-alfa (Idelvion®) stellte der G-BA zur Validität und Patientenrelevanz des Endpunktes „annualisierte Blutungsrate“ fest: <i>„Daten zur klinischen Relevanz einer Veränderung von Blutungsraten liegen nicht vor. Es wird davon ausgegangen, dass jede Verhinderung einer Blutung als patientenrelevant anzusehen ist.“</i></p>	<p><u>Annualisierte Blutungsrate (ABR)</u></p> <p>Blutungen sind in Abhängigkeit von Ausmaß und Häufigkeit patientenrelevant.</p> <p>Während der Studie wurden die Anzahl der Blutungen, sowie Art und Lokalisation mittels elektronischen Patiententagebuchs vom Patienten, von dessen Erziehungsberechtigten oder, während einer</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der vorliegenden Nutzenbewertung ist jedoch nicht mehr zu entnehmen, ob der G-BA bei seiner Auffassung verbleibt. Der vfa folgt der Einschätzung des G-BA, dass jede Verhinderung einer Blutung als patientenrelevant einzustufen ist. Jede statistisch signifikante Vermeidung von negativen patientenrelevanten Ereignissen ist demnach als relevant einzustufen.</p>	<p>Hospitalisierung, vom Chirurg oder Untersucher erfasst. Es wurden nur Blutungen erfasst, die einer Behandlung bedurften, jedoch lag keine Definition vor, wann eine Blutung als behandlungsbedürftig einzuschätzen war und von wem diese Einschätzung vorgenommen wurde.</p> <p>Zu den Blutungsereignissen liegen Ergebnisse aus allen Studien (B-LONG, Kinds B-LONG, B-YOND) vor. Die meisten bewertbaren Blutungsereignisse sind jeweils in der Gruppe unter Bedarfsbehandlung aufgetreten. Die Blutungsrate wird im Rahmen einer Bedarfsbehandlung u.a. als Ausdruck der Erkrankungsschwere angesehen und ist für die Beurteilung der Vermeidung von Blutungsereignissen nicht geeignet und deshalb zur Beurteilung des Zusatznutzens ungeeignet. Auch der Vergleich der Blutungsraten zwischen Prophylaxe und Bedarfsbehandlung ist für die Nutzenbewertung zur Ableitung von Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa nicht relevant, da es sich um einen Vergleich von unterschiedlichen Therapieregimen handelt. Die erhobenen Daten zu den Blutungsereignissen in der Prophylaxe sind in allen Patientengruppen unabhängig vom Alter durch eine hohe Variabilität gekennzeichnet unter den Patienten: Beispielsweise liegt der Median (min; max) für den Endpunkt „Gesamt-ABR“ für die wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe bei 2,95 (0,0; 12,8) [B-LONG] und 1,09 (0,0; 5,6) [Kids-B-LONG]. Ob diese Unterschiede patientenindividuelle Charakteristika (z.B. Krankheitsschwere) widerspiegeln oder Behandlungseffekte darstellen, kann nicht beurteilt</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.7 Stellungnahme: BDDH-Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen e.V.

Datum	04.10.2016
Stellungnahme zu	Dossierbewertung für Orphan Drugs: Eftrenonacog alfa >> vom 15.09.2016
Stellungnahme von	BDDH-Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Priv.-Doz. Dr. med. Rainer Zotz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der BDDH möchte die Stellungnahme vom 15.09.2016 in wenigen Punkten ergänzen. Es sollten, auch im Hinblick auf zukünftige Nutzenbewertungen von Faktorenkonzentraten einige wichtige klinisch-hämostaseologische und ökonomische Aspekte ergänzt und berücksichtigt werden.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. 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>3.3.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit Eine Einschätzung zum Zusatznutzen hinsichtlich Wirksamkeit ist aufgrund der fehlenden Vergleiche nicht möglich. Es kann lediglich geschlussfolgert werden, dass sich der allgemeine Gesundheitszustand von Kindern/Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Hämophilie gemessen mittels VAS des EQ-5D-Y unter der Therapie mit Eftrenonacog alfa nicht zu verschlechtern scheint. Die hämophiliebedingte Morbidität kann anhand der vorliegenden Daten weder für Erwachsene noch für Kinder eingeschätzt.</p> <p><i>Anmerkung:</i> Bei der Hämophilie B Therapie wird der fehlende Gerinnungsfaktor ersetzt. Das Erreichen adäquater Plasmaspiegel (F IX) ist ein wichtiger Parameter für die Wirkung und auch für Wirksamkeit. So sind in den Fachinformationen für F IX-Konzentrate Zielspiegel (F IX) definiert, die für eine adäquate Blutstillung erreicht werden sollen. Daher sind pharmakokinetische Parameter für die Bewertung patientenrelevante Endpunkte. Pharmakokinetische Parameter sind für die Hämophiliebehandlung von großer Bedeutung. Im Fall von akuten Blutungsbehandlungen basiert die Dosierung auf der Wiederfindungsrate (Recovery), die im Rahmen der pharmakokinetischen Untersuchungen erhoben wird.</p>	<p>Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Mortalität</u> In der Kategorie Mortalität sind keine Ereignisse aufgetreten.</p> <p><u>Morbidität</u> Zur Ableitung eines Zusatznutzens zog der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung die im Vergleich zu anderen etablierten Faktor-IX- Präparaten verlängerte Halbwertszeit von Eftrenonacog alfa heran und das dadurch verlängerte Dosierungsintervall.</p> <p>Die darauf zurückzuführenden Endpunkte in Bezug auf den Faktorverbrauch („FIX-Verbrauch in der Prophylaxe“, „Anzahl Infusionen pro Monat“, „Dosis pro Infusion“) werden als nicht per se patientenrelevant eingeschätzt und werden nicht für die Ableitung von Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzen herangezogen.</p> <p>Sollten diese Faktoren relevant für Patienten sein, so sollte sich dies sowohl über die Endpunktkategorien Sicherheit und</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das Dosierungsintervall der Prophylaxe wird anhand des pharmakokinetischen Parameters Halbwertszeit festgelegt. Pharmakokinetik ist die Grundlage für patientenindividuelle Dosis- und Dosierungsanpassungen, somit Grundlage für eine Optimierung der Therapie. Damit möglicherweise auch eine Optimierung der wirtschaftlichen Ressourcen.</p> <p>Zudem ergeben sich unterschiedliche Dosierungen bei Kindern und Erwachsenen. Dies ist bei einer Bewertung evident ! Dabei ist bei dem Einsatz im Kindesalter die Gabe von geringerer Volumina bei gleichbleibender Wirksamkeit besonders bei rekombinanten Produkten möglich. Da die Substanz Eftrenonacog alfa das Potential zu einem Zusatznutzen hat, sollte dieser Aspekt an dieser Stelle gewürdigt werden. (Literatur 1 - 5)</p> <p>Vorgeschlagene Ergänzung:</p> <p>Zukünftige kontrollierte Studien (Kinder, Erwachsene) könnten einen Zusatznutzen quantifizieren.</p> <p>3.4.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität</p> <p>Mindestens die Hälfte der erwachsenen Patienten weist eine mögliche klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität</p>	<p>Lebensqualität als auch über die Blutungsrate, widerspiegeln.</p> <p><u>Annualisierte Blutungsrate (ABR)</u></p> <p>Blutungen sind in Abhängigkeit von Ausmaß und Häufigkeit patientenrelevant.</p> <p>Während der Studie wurden die Anzahl der Blutungen, sowie Art und Lokalisation mittels elektronischen Patiententagebuchs vom Patienten, von dessen Erziehungsberechtigten oder, während einer Hospitalisierung, vom Chirurg oder Untersucher erfasst. Es wurden nur Blutungen erfasst, die einer Behandlung bedurften, jedoch lag keine Definition vor, wann eine Blutung als behandlungsbedürftig einzuschätzen war und von wem diese Einschätzung vorgenommen wurde.</p> <p>Zu den Blutungsereignissen liegen Ergebnisse aus allen Studien (B-LONG, Kinds B-LONG, B-YOND) vor. Die meisten bewertbaren Blutungsereignisse sind jeweils in der Gruppe unter Bedarfsbehandlung aufgetreten. Die Blutungsrate wird im Rahmen einer Bedarfsbehandlung u.a. als Ausdruck der Erkrankungsschwere angesehen und ist für die Beurteilung der</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unter der prophylaktischen Behandlung mit Eftrenonacog alfa, gemessen mittels Haem-A-QoL, auf. Hinsichtlich der Domäne „Sport und Freizeit“ verbesserte sich die Lebensqualität zunächst für die Mehrheit der untersuchten Personen, was jedoch im Verlauf der Studie nicht bestätigt werden konnte. Bei Kindern mit Hämophilie B zeigte sich bei der Messung der Lebensqualität mit dem krankheitsspezifischen Instrument CHO-KLAT keine Veränderung bzw. sogar eine leichte Verschlechterung unter der Therapie mit Eftrenonacog alfa. Basierend auf den vorgelegten Daten könnte für erwachsene Patienten eine mögliche Verbesserung der Lebensqualität unter der Prophylaxebehandlung mit Eftrenonacog alfa abgeleitet werden. Jedoch ist die Aussagekraft durch den relativ hohen Anteil Patienten ohne Angaben zur Lebensqualität eingeschränkt. Kinder zeigten keine Veränderung bzw. kann die klinische Relevanz der Veränderungen aufgrund der fehlenden Responseschwellen nicht beurteilt werden. Eine vergleichende Einschätzung zu anderen FIX-Präparaten bzgl. Lebensqualität bzw. der Veränderung der Lebensqualität ist wegen der fehlenden Vergleichsgruppen in beiden Studien nicht möglich.</p>	<p>Vermeidung von Blutungsereignissen nicht geeignet und deshalb zur Beurteilung des Zusatznutzens ungeeignet. Auch der Vergleich der Blutungsraten zwischen Prophylaxe und Bedarfsbehandlung ist für die Nutzenbewertung zur Ableitung von Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa nicht relevant, da es sich um einen Vergleich von unterschiedlichen Therapieregimen handelt. Die erhobenen Daten zu den Blutungsereignissen in der Prophylaxe sind in allen Patientengruppen unabhängig vom Alter durch eine hohe Variabilität gekennzeichnet unter den Patienten: Beispielsweise liegt der Median (min; max) für den Endpunkt „Gesamt-ABR“ für die wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe bei 2,95 (0,0; 12,8) [B-LONG] und 1,09 (0,0; 5,6) [Kids-B-LONG]. Ob diese Unterschiede patientenindividuelle Charakteristika (z.B.Krankheitsschwere) widerspiegeln oder Behandlungseffekte darstellen, kann nicht beurteilt werden.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Für die Messung der Lebensqualität wurde in der Studie B-LONG der Fragebogen Haemo-QoL und Heam-A-QoL und in der Studie Kids-B-LONG der Fragebogen CHO-KLATEingesetzt. Es sind keine Ergebnisse zum Haemo-QoL und Heam-A-QoL aus der Studie B-</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Ergänzung:</p> <p>Zukünftige kontrollierte Studien (Kinder, Erwachsene) könnten einen Zusatznutzen bezüglich der Lebensqualität quantifizieren.</p>	<p>YOND verfügbar. In der Studie B-LONG haben zu wenige Patienten den Haemo-QoL-Fragebogen ausgefüllt, sodass keine validen Daten zu diesem Fragebogen aus dieser Studie verfügbar sind.</p> <p>Aus der Studie B-LONG liegen Informationen zur Lebensqualität erhoben mittels Haem-A-QoL standen von 26 Patienten aus Studienarm 1 (n=33, wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe) und von 13 Patienten aus Studienarm 2 (n=15, individualisierte Intervallprophylaxe) vor.</p> <p>Eine Veränderung des Haem-A-QoL-Werts im Zeitverlauf wurde als klinisch relevant eingeschätzt, wenn sie größer ist als die höchste Responseschwelle der Spanne, als möglicherweise klinisch relevant, wenn sich die Veränderung in der Spanne der Responseschwellen befindet und eine Veränderung wird als klinisch nicht relevant eingeschätzt, wenn sie kleiner ist als die niedrigste Responseschwelle der Spanne. Für die Patienten in Studienarm 1 (wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe) zeigte sich für den Gesamtscore des Haem-A-QoL ein Median der Veränderung zu Baseline in Woche 26 von -6,82 und zu Woche 52 von -5,60. Bei mehr als der Hälfte der Studienteilnehmer ist diese Veränderung als möglicherweise klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>einzustufen.</p> <p>In Studienarm 2 (individualisierte Intervallprophylaxe) lag die mediane Veränderung zu Baseline in Woche 26 bei -5,83. In Woche 52 lag die Veränderung bei mehr als der Hälfte der Studienteilnehmer unter der klinischen Relevanzschwelle.</p> <p>Für die Domänen „Körperliche Gesundheit“ und „Sport und Freizeit“ ist die Responseschwelle für die mediane Veränderung zu Baseline bei -10,00. Auch wenn für einen Teil der Studienteilnehmer in den Studienarmen 1 und 2 zu Woche 26 eine klinisch relevante, bzw. möglicherweise klinisch relevante Änderung zu Baseline vorlag, so lagen die Werte zu Woche 52 in beiden Domänen und in beiden Studienarmen bei mehr als der Hälfte der Studienteilnehmer unterhalb der klinischen Relevanzschwelle.</p> <p>Bei der Beurteilung der Ergebnisse ist jedoch zu berücksichtigen, dass im Verlauf der Studie der Rücklauf erheblich sank, und zwar von 78,8 % auf 45,5 % in Studienarm 1 und von 86,6 % auf 66,6 % in Studienarm 2. Valide Aussagen zur Lebensqualität lassen sich aus der geringen Rücklaufquote somit nicht ableiten.</p> <p>In der Kids-B-LONG-Studie wurde die Lebensqualität mittels des CHO-KLAT erhoben. Es zeigte sich jedoch keine Veränderung der</p>

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

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></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>Lebensqualität, laut Einschätzung der Bezugspersonen verschlechterte sich die Lebensqualität im Laufe der Studie sogar leicht. Eine Beurteilung der klinischen Relevanz dieser Veränderung ist aufgrund der fehlenden Responseschwelle nicht möglich.</p>
	<p>3.5.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit</p> <p>Auf Basis der vorgelegten Daten scheint Eftrenonacog alfa über ein akzeptables Sicherheitsprofil zu verfügen. Allerdings ist wiederum zu beachten, dass aufgrund fehlender Vergleichsdaten keine Aussage zum Zusatznutzen möglich ist. Lediglich für vorbehandelte Patienten < 65 Jahre kann auf Basis der vorgelegten Ergebnisse von einem vertretbaren Risiko zum Auftreten von Hemmkörpern ausgegangen werden.</p> <p><i>Anmerkung:</i> Es sollten die zukünftigen Pharmakovigilanzdaten, insbesondere zur Inhibitorentwicklung, nicht unberücksichtigt bleiben. Da dies zum derzeitigen Zeitpunkt noch nicht abschließend beurteilt werden kann, sollte dies in der aktuellen Nutzenbewertung als noch nicht endgültig zu beurteilender Punkt mitaufgenommen werden. (Literatur 1 - 5)</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wurden in allen vorgelegten Studien erfasst. Zu der studienübergreifend am häufigsten berichteten UE zählt die Nasopharyngitis. In keiner der Studien sind allergische Reaktionen oder thrombotische Ereignisse aufgetreten, die als SUE gewertet wurden. Bei keinem der Teilnehmer wurden Hemmkörper gebildet. Allerdings beziehen sich die Schlussfolgerungen auf vorbehandelte Patienten, die ein geringeres Risiko gegenüber dem Auftreten von Hemmkörpern haben als therapienaive Patienten. Nicht vorbehandelte Patienten wurden bisher nicht untersucht. In der B-LONG Studie wurden zu Baseline bei 3 von insgesamt 121 Patienten nicht neutralisierende Antikörper gegen Eftrenonacog alfa gemessen, und bei einem weiteren Patienten entwickelten sie sich im Verlauf der Studie. In der Kids-B-LONG Studie traten zu Baseline nur bei einem Patienten nicht neutralisierende Antikörper auf. Nicht neutralisierende</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Nutzenbewertung bezüglich der Hemmkörperbildung als das bedeutsame unerwünschte Ereignis ist derzeit noch nicht endgültig beurteilbar.</p> <p>FAZIT:</p> <p>Mit den derzeit vorgelegten Daten des pU ist ein Zusatznutzen für Eftrenonacog alfa nicht quantifizierbar. Es bleibt derzeit sogar offen, ob die Halbwertszeitverlängerung von Eftrenonacog alfa per se als Zusatznutzen einzustufen ist.</p> <p>Die enormen Spannweiten (Minimum – Maximum – Vergleich) der Jahrestherapiekosten pro Patient (siehe Seite 6, IQWiG-Berichte – Nr. 422, Eftrenonacog alfa – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V) von ca. 40 % - innerhalb der Erwachsenentherapiegruppe - sind auf Grund dieser Datenlage für den hämophiliebehandelnden Ärzte und die GKV nicht akzeptabel.</p> <p>Dieser Punkt ist aus unserer Sicht bei der Preisgestaltung zu berücksichtigen.</p>	<p>Antikörper können zu teils schweren Immunantworten führen und weisen möglicherweise auf ein immunogenes Potential des Wirkstoffes hin. Es ist jedoch keine Aussagen dahingehend getroffen werden, inwiefern die Antikörperbildung vergleichbar zu anderen FIX- Präparaten ist.</p> <p>Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens lassen sich aus den Ergebnissen bei den Nebenwirkungen nicht ableiten.</p>

Literaturverzeichnis

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

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Eftrenonacog alfa

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 24. Oktober 2016
von 14.30 Uhr bis 15.15 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Brondke

Herr Dr. Keßel

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

Herr Neudörfer

Herr Dr. Schuster

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

Frau Försterling

Herr Dr. Schröder

Herr Dr. Trilling

Herr Zucca

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

Herr. PD Dr. Koscielny

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14.30 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrte Dame, meine Herren, herzlich willkommen mit leichter Verspätung im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir befinden uns im Stellungnahmeverfahren im Rahmen der frühen Nutzenbewertung für Alprolix in Orphan. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 15. September 2016, die Ihnen vorliegt und bekannt ist.

Hierzu haben zum einen Swedish Orphan Biovitrum als pharmazeutischer Unternehmer und zum anderen Novo Nordisk Stellungnahmen abgegeben, dann CSL Behring, ferner Baxalta, now a part of Shire – wunderbar –, dann die GTH und die DGHO, der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und der BDDH e. V.

Zur heutigen Anhörung – das muss ich für das Protokoll feststellen – sind zum einen erschienen für den pharmazeutischen Unternehmer Herr Dr. Schröder – ja –, dann Frau Försterling – ja –, dann Herr Dr. Trilling – ja – und Herr Zucca – jawohl –; zum anderen ist Herr Rasch vom vfa da. Dann ist Herr Dr. Brondke von Baxalta da – ja –, dann Herr Dr. Keßel ebenfalls von Baxalta – ja –, dann Herr Neudörfer von CSL Behring – ja – und Herr Dr. Schuster von CSL Behring – jawohl – und dann Herr Privatdozent Dr. Koscielny für die GTH – jawohl.

(Herr PD Dr. Koscielny: Für alles!)

– Also für alles. Das ist immer gut, einer für alles. – Ich sehe niemanden mehr, der nicht aufgerufen worden ist.

Üblicher verfahrensleitender Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Nennen Sie deshalb bitte jeweils Namen und entsendende Institution und benutzen Sie bitte das Mikrofon.

Bevor ich dem pU die Möglichkeit zu einer kurzen Einführung gebe, erwähne ich die aus unserer Sicht wichtigen Punkte, die wir heute ansprechen sollten. Dies ist zum einen der Stellenwert des jetzt in Rede stehenden Wirkstoffs im Vergleich zu anderen Faktor-IX-Produkten. Wir hatten hier ja mehrere Anhörungen, insbesondere vor 14 Tagen eben die letzte, die sich mit diesen Wirkstoffklassen beschäftigten. In der Studie wurden nur vorbehandelte Patienten untersucht. Deshalb folgende Fragen: Sind die Ergebnisse auf therapie-naive Patienten übertragbar?

Werden in den Studien explizit behandlungsbedürftige Blutungen erhoben. Wie lassen sich diese von den nicht behandlungsbedürftigen Blutungen abgrenzen, insbesondere vor dem Hintergrund, dass es klinisch scheinbar keine nicht behandlungsbedürftigen Blutungen gibt. Das haben wir jedenfalls in der letzten Anhörung hier gehört, und das haben wir uns natürlich jetzt auf unseren Kalender geschrieben, damit wir das eben hier auch noch nachvollziehen und nachverfolgen können.

Dann zur Hemmkörperbildung: Zu welchem Zeitpunkt wird man diesbezüglich einen möglichen Vorteil, bezogen auf den jetzt hier zur Beurteilung anstehenden Wirkstoff, einschätzen können? – Das sind aber nur zwei, drei Fragen.

Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer beginnen? – Herr Trilling, bitte schön.

Herr Dr. Trilling (SOBI): Vielen Dank, Herr Vorsitzender, für die Einführung und einige Punkte, die wir hier auch gerne diskutieren möchten. – Meine Damen, meine Herren, wir

freuen uns sehr auf den persönlichen Austausch mit Ihnen und wollen natürlich einige noch offene Fragen beantworten.

Wir sind nun innerhalb der letzten gut eineinhalb Jahre zum dritten Mal hier. Das zeigt ganz erfreulich, dass Swedish Orphan Biovitrum oder kurz SOBI als mittelständisches Unternehmen ja doch recht innovativ ist. Das freut uns sehr. Viele von Ihnen wissen: SOBI ist ein mittelständisches schwedisches Biotech-Unternehmen mit Sitz in Stockholm. Wir haben uns auf die Entwicklung und den Vertrieb von Medikamenten für sehr seltene Erkrankungen spezialisiert und hier eben einige im besten Sinne lebensrettende Präparate im Portfolio.

Lassen Sie mich ganz kurz meine Mitstreiter vonseiten SOBIs vorstellen. Frau Lisa Försterling zu meiner Linken ist von Hause aus Biochemikerin und hat das Dossier unterstützt. Sie wird Fragen von statistischer Seite und hinsichtlich methodischer Aspekte aus Ihrem Kreis beantworten. Zu meiner Rechten sitzt Herr Fabrizio Zucca. Er ist von Hause aus Gesundheitsökonom und hat bei uns im Haus die Erstellung des Dossiers geleitet. Zu meiner Linken sitzt Herr Dr. Felix Schröder, von Hause aus ebenfalls Biochemiker; er hat von medizinischer Seite die Erstellung des Dossiers geleitet und wird auch entsprechende Fragen beantworten. Mein Name ist Dr. Thomas Trilling. Ich bin von Hause aus Mediziner und darf Swedish Orphan Biovitrum als Geschäftsführer vertreten. Ich würde dann auch gerne die Fragen aus Ihrem Kreis zunächst entgegennehmen und dann entweder kurz selbst beantworten oder entsprechend den thematischen Bezügen an die Kollegen weiterleiten.

Ganz kurz zum inhaltlichen Teil: Zunächst ist Ihnen sicherlich aus den vorherigen Verfahren bekannt, dass die schwere Hämophilie einer lebenslangen prophylaktischen Therapie bedarf, um eben Folgeschäden, die sehr gravierend sind, vermeiden oder zumindest minimieren zu können. Zu Blutungen kommt es bei dieser Krankheit besonders dann, wenn der kritische Wert an Faktor IX im Blut, der substituiert wird, unter bestimmte Konzentrationen abfällt.

Auch heute sind lebensbedrohliche intrakranielle Erkrankungen oder eben schwerwiegende Folgeerkrankungen wie schwerwiegende destruierende Gelenkerkrankungen alles andere als selten. Das liegt einfach daran, dass die heutigen Therapien eben noch nicht den idealen Schutz darstellen, weil sie aufgrund der kurzen Halbwertszeit dazu führen, dass die Patienten eben regelhaft unter die kritische Schwelle der Faktor-IX-Konzentration im Blut fallen, die zum Schutz vor Blutungen erforderlich ist, und dies bei einer doch relativ hohen Anzahl an i.v.-Applikationen, die erforderlich sind.

Damit sind wir gleich beim zweiten Problem in der Hämophiliebehandlung heute. Die Anzahl der erforderlichen i.v.-Applikationen selber bedeuten eine sehr hohe Behandlungslast für die Patienten, denn eine solche i.v.-Applikation dauert im Schnitt circa 20 Minuten. Sie kann auch gerne einmal, vor allen Dingen bei kleineren Kindern, bis zu einer Stunde dauern. Das führt eben dazu, dass die notwendigen Therapieschemata häufig nicht in der Form umgesetzt werden können, wie sie es eigentlich sollten. Denken Sie da nur an Patienten mit schlechtem venösem Zugang, an die schon angesprochenen Kinder, die sich eben sehr ungern spritzen lassen, an ältere Patienten, Jugendliche in der Pubertät etc.

Bereits mit den heute verfügbaren Hämophilie-B-Präparaten ist eine Therapie möglich, bei der man die Blutungen quasi auf null reduzieren könnte. Deshalb ist auch das Thema Wirksamkeit bei uns jetzt in dieser Anhörung nicht das primäre Thema. Vielmehr zeichnet sich eine innovative Therapie in der Hämophilie B heutzutage dadurch aus, dass man die Behandlungslast der Patienten deutlich reduzieren kann, und dies ist mit Alprolix möglich.

Ich werde jetzt nicht das Dossier in Gänze darstellen, keine Sorge; darauf weisen Sie immer hin, Herr Vorsitzender. Ich möchte nur ein paar Daten zum Molekül selber vortragen und mich dann auf zwei wichtige Punkte konzentrieren, die aus unserer Sicht für Alprolix sehr bedeutsam sind.

Ganz kurz zum Molekül: Alprolix ist das erste voll humane, vollständige rekombinante Faktor-VIII-Fc-Fusionsprotein. Was ist das Besondere daran? Das Alprolix bindet im Gefäß an den neonatalen Fc-Rezeptor und wird dadurch zunächst in die Zelle aufgenommen und dort vor lysosomalem Abbau geschützt. Daraufhin wird es dann wieder in den Blutstrom sezerniert und steht dementsprechend länger für den Schutz vor Blutungen zur Verfügung. Das ist eben genau dieser Mechanismus der Halbwertszeitverlängerung.

Dieser Mechanismus der Kopplung des Faktors IX an das humane Immunglobulinfragment wird zudem mit einer geringeren Immunogenität der Substanz in Verbindung gebracht, also einer geringeren Entwicklung von Hemmkörpern. Das ist ganz entscheidend, weil in der Hä-mophilie das Auftreten von Hemmkörpern gegen den substituierten Faktor das heute schwerste Problem, die schwerste Nebenwirkung ist. Zudem wird Alprolix in einer humanen Zelllinie exprimiert und produziert. Auch dieser Punkt wird mit einer geringeren Immunogenität in Verbindung gebracht; denn in dem Präparat sind keinerlei immunogene tierische Proteoglykane vorhanden, anders als bei den anderen rekombinanten Faktor-IX-Proteinen.

Wir konzentrieren uns jetzt auf diejenigen Punkte, die maßgeblich dazu beigetragen haben, dass Alprolix von der EMA mit einem Significant Benefit als Orphan Drug zugelassen worden ist, und dies für das Gesamtkollektiv der Patienten. Das sind erstens die Verminderung der Behandlungslast, wie schon angesprochen; denn durch die geänderte Pharmakokinetik ist der Patient durch eine Einheit Alprolix erheblich länger vor Blutungen geschützt, da die Plasmaspiegel im Vergleich zu unmodifiziertem Faktor IX eben deutlich länger über der kritischen Schwelle verbleiben. Diese Tatsache führt dazu, dass Alprolix eben alle sieben bis 14 Tage verabreicht werden kann und verabreicht wird, im Vergleich zu den etablierten Präparaten, die zweimal pro Woche verabreicht werden.

Dies bestätigen dann auch die Daten aus den klinischen Studien, der B-LONG-Studie oder der B-YOND-Studie, wo eben ein großer Teil der Patienten nur alle 14 Tage behandelt werden muss. Das wiederum bedeutet, dass die Behandlungslast für die Patienten, sprich die Anzahl an i.v.-Applikationen, um 50 Prozent im Vergleich zu herkömmlichen Präparaten bzw. um 75 Prozent reduziert wird. Was dies für die Patienten an positivem Effekt für die Behandlungslast bedeutet, kann sich jeder ausmalen.

Der zweite ganz wichtige Punkt ist die hohe Therapiesicherheit mit Alprolix. Alprolix ist sehr gut verträglich. Zudem sind in den Studien bis dato noch keinerlei Hemmkörper und keinerlei schwerwiegende allergische bzw. anaphylaktische Reaktionen oder vaskuläre thrombotische Ereignisse aufgetreten. Dadurch, dass Alprolix im Jahr 2014 bereits in den USA zugelassen worden ist, gibt es mittlerweile auch einen großen Satz an Daten aus der Versorgungsrealität. Es sind weit mehr als 1.000 Patienten mit Alprolix behandelt worden, und trotz dieser hohen Anzahl an behandelten Patienten sind bis dato keine Hemmkörper und keine der eben genannten schwerwiegenden Ereignisse aufgetreten.

Zusammenfassend kann man sagen, dass Alprolix den Behandlungsstandard der Patienten mit Hämophilie B deutlich verbessern kann, und dies bei drastisch reduzierter Behandlungslast für die Patienten. Der Arzt kann selber entscheiden, ob er den Blutungsschutz für die Patienten erhöhen will, indem er eine relativ hohe Applikationsfrequenz wählt, oder eben die

Behandlungslast für die Patienten verringert, indem er den Abstand zwischen den Applikationen verlängert und damit deren Frequenz reduziert, oder er kann beides auf einmal machen. All das ist mit Alprolix möglich.

Laut Aussage vieler Experten gibt es eigentlich keinen Patienten, der von der Umstellung auf Alprolix nicht profitieren würde. Alprolix hat für die Patienten einen beträchtlichen Mehrwert. – Mit dieser Aussage freue ich mich auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Dann beginne ich und stelle die erste Frage an GTH und DGHO. Ich hatte das eingangs auch schon erwähnt: Sie weisen in Ihrer Stellungnahme auch darauf hin, die Sie eigentlich im Bereich der Pharmakokinetik eine Wirksamkeit sehen, die im Bereich anderer Fixpräparate liegt – das haben Sie auch gesagt –, dass Sie aber durch die verlängerten Infusionsintervalle, die durch die längere Halbwertszeit bedingt sind, und aufgrund der daraus resultierenden Reduktion der Anzahl der Infusionen eben einen signifikanten Vorteil für die Patienten und auch die Möglichkeit einer stärker individualisierten Prophylaxe sehen. Auch das hat Herr Trilling jetzt eben angesprochen.

Die gleiche Diskussion haben wir vor 14 Tagen hier an dieser Stelle auch geführt. Ich glaube, es war sogar eine ähnliche Uhrzeit; es war auch irgendwann am Nachmittag. Allerdings hat draußen die Sonne geschienen; aber das soll auf die Bewertung keinen Einfluss nehmen.

(Heiterkeit)

Vielleicht können Sie dazu noch einmal drei, vier Takte sagen. Wie gesagt, wir haben es schon verinnerlicht, und es erschließt sich dem geneigten Zuhörer und Betrachter auch. Das letzte Mal haben wir uns an den pubertierenden Kindern abgearbeitet, die irgendwann bockig werden und sagen, ich will jetzt keine Spritzen mehr, ich möchte nicht zum Turnen und möchte nicht mehr Klavier spielen, wobei ich das nicht ins Lächerliche ziehen will. Aber das ist ja durchaus ein Faktor, den wir jetzt hier einfach noch einmal aus Sicht der Fachgesellschaft betonen müssten. – Bitte schön.

Herr PD Dr. Koscielny (GTH, DGHO): Herr Hecken, vielen Dank. – Wir haben es im Berufsverband ähnlich diskutiert wie die DGHO und auch die GTH. Meines Erachtens wirklich ein Vorteil ist, dass wir hierdurch die Talspiegel deutlich in einem höheren Bereich einstellen können. Wir sehen besonders in der bisherigen Hämophilie-B-Behandlung, dass ein Schwellenwert von 5 Prozent in der Regel immer angestrebt wurde, egal, wo Sie schauen, ob in den USA, in Kanada oder auch in den anderen Ländern. Jetzt haben wir Möglichkeiten, nach viel längerer Zeit deutlich über 10 Prozent, 15 Prozent bis 18 Prozent zu sehen, egal, welches Präparat Sie heranziehen – das dritte ist ja auch schon in der Pipeline –, und dies bedeutet natürlich durchaus eine vermehrte Therapieoption, mehr Sicherheit und vielleicht auch etwas mehr Wirksamkeit. Das ist die Hoffnung, die dahintersteckt: Wir haben sicherlich mehr Möglichkeiten.

Ich sehe aber auch etwas anderes: Die Frage nach Hemmkörpern ist hier sicherlich noch nicht zu beantworten. Nach drei Monaten dazu irgendetwas zu sagen ist schwierig. Deswegen hätten wir uns eigentlich vom pharmazeutischen Unternehmen gewünscht – Sie sind ja mit Biogen zusammen –, dass Sie den Fachgesellschaften einige Stufenplandaten von den bereits Behandelten zur Verfügung gestellt hätten. Ich nehme einmal an, die Aussage stimmt

so, dass bisher keine Hemmkörper gesehen wurden. Aber das wäre natürlich schon gut in solchen Registern abzuarbeiten. Wir sehen das jetzt auch gerade mit der Leitlinie der EMA, die ja alle Hersteller aufgerufen hat, ihre Meldungen zu den Hemmkörpern in Bezug auf die letzten zehn Jahre zu machen. Das sind natürlich total hilfreiche Daten, weil es eben ein Unterschied ist, ob man bei 1 Prozent oder 5 Prozent Hemmkörpern ist, weil das die teuersten Patienten sind. Sie sind noch teurer als das, worüber wir jetzt hier sprechen.

Der andere Aspekt, den ich ebenfalls sehe, ist Safety, ein Aspekt, der aus meiner Sicht in allen Untersuchungen oder Stellungnahmen jetzt noch wenig gewürdigt wurde, und zwar das Thrombose- und Thrombophlebitis-Risiko. Das ist ein bei der Hämophilie B wirklich vorhandener Faktor, auch wenn dieses Risiko nur 1,46 Prozent beträgt. Dazu gibt es die Registerdaten von Coppola auch in der europäischen Leitlinie. Das sehen wir ja bei der Hämophilie A überhaupt nicht. Ich habe den Eindruck, dass die neuen Präparate da zu wenig zeigen, also wenig anschlagen. Das heißt, es wäre natürlich von der Safety her schon ein Vorteil. Aber da muss man natürlich auch warten, ob die weiteren Einführungsphasen dies dann auch bestätigen. Das wäre für mich auch noch ein wichtiger Hinweis, weil es nicht nur um Therapieverbesserung und -optimierung geht, sondern auch um diese Safety-Aspekte. Das ist meines Erachtens der Schritt, den wir nach vorne gehen. Das ist das, worin sich eigentlich auch alle Experten einig sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herr Kulig, bitte.

Herr Kulig: Ich möchte zum einen noch einmal an die Frage von Herrn Hecken anknüpfen und zum anderen meine eigentliche Frage stellen. Wie begründen Sie bezüglich dieser längeren Injektionsintervalle, die Sie als Vorteil herausstellen, dass Sie bei der Lebensqualität gerade bei der längeren Beobachtungszeit über 52 Wochen und gerade bei einem Produkt, das lebenslang gegeben werden muss, keine Verbesserungen mehr sehen?

Herr PD Dr. Koscielny (GTH, DGHO): Sie meinen jetzt praktisch die Daten aus den Studien?

Herr Kulig: Ja, aus den Studien.

Herr PD Dr. Koscielny (GTH, DGHO): Aus der B-LONG-Studie?

Herr Kulig: Genau, aus der größten mit den Erwachsenen.

Herr PD Dr. Koscielny (GTH, DGHO): Ich muss bei all diesen Betrachtungen immer sagen: Es besteht sicherlich ein Unterschied zwischen den Anforderungen, die der Hersteller zur Zulassung bekommt, und denjenigen in den danach folgenden Studien, die für uns ja eigentlich noch viel interessanter sind, weil sie wirklich in die Praktikabilität hineingehen. Ich sage es einmal so: Wir sind natürlich im pädiatrischen Bereich sehr froh, wenn sich solche Injektionsintervalle deutlich reduzieren lassen. Bei den Erwachsenen sehen wir halt durchaus ein gemischtes Bild. Das ist das, was Sie jetzt auch gerade beschreiben. Also, es ist nicht immer bei allen völlig eindeutig oder ein Vorteil; das muss man auch klar sagen. Das kann man aus den Daten auch nicht so komplett ableiten.

Das andere, was man sagen muss, betrifft den Aspekt der Lebensqualität, die Verbesserung dieser Scores, die wir jetzt haben, was aber auch nicht konsequent in allen Studien umgesetzt wurde, obwohl dies sicherlich hilfreich wäre, um eine solche Frage noch etwas besser

einzuengen. Von daher ist ein abschließendes Urteil in dem Sinne, dass es auf jeden Fall nachgewiesen sei, im Moment so nicht zu bestätigen. Da gebe ich Ihnen recht.

Herr Kulig: Die eigentliche Frage bezieht sich auf das Ansprechen. Das ist ja ein Endpunkt, den die Patienten selbst einschätzen, vier Kategorien von „exzellent“ bis „kein Ansprechen“. Sie haben die Analysen auf einer Aggregationsebene der Injektionen, also nicht auf Patientenebene, vorgenommen, haben aber eine zusätzliche Analyse mitgeliefert, wobei Sie sagen, okay, das Ansprechen nach der ersten Injektion.

Da bezieht sich unsere Frage jetzt konkret auf Folgendes: Bei dieser Analyse gab es nicht sehr viele Patienten, aber doch solche, die auf diese erste Injektion nicht ansprachen, also selbst gesagt haben, sie sprechen nicht an. Gab es denn dann Patienten, die weiterhin nicht angesprochen hatten? Gab es also Patienten, die insgesamt nicht ansprachen, und wenn ja, wie sind sie dann behandelt worden?

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

Herr Dr. Schröder (SOBI): Insgesamt gab es natürlich solche Fälle. Bei den Kindern haben wir 20 Prozent gesehen, die insbesondere nicht bei der ersten Spritze angesprochen haben, aber dann bei der zweiten doch überwiegend. Es gab bei den Erwachsenen über 97 Prozent, die spätestens nach der zweiten Injektion angesprochen haben. Es gibt aber tatsächlich realiter Patienten, die auch noch eine dritte Injektion haben mussten. Aber in der Regel braucht man eben kein anderes Produkt. Man kann weiterhin im Grunde den entsprechenden Faktor nehmen und muss dabei möglicherweise eben noch eine dritte Injektion geben, um die Blutung dann vollständig zu kontrollieren. Aber es ist wahrscheinlich in der Praxis, wie der Fachverband sicherlich bestätigen kann, auch nicht unüblich, dass es wenige Patienten gibt, bei denen man doch mehrere Applikationen durchführen muss, um die Blutung endgültig zu stoppen.

Herr Kulig: Danke. – Ich habe noch zwei Nachfragen und möchte zwei Limitationen ansprechen. Die erste Nachfrage bezieht sich auf den Endpunkt, den die Patienten nicht selbst beantwortet haben. Wenn diese Blutung auftrat oder die Behandlung dann im Krankenhaus erfolgte, konnte dieses Ansprechen auch vom behandelnden Arzt ausgefüllt werden. Wie oft kam das denn vor? Wieso hat man das gewählt, obwohl das ja eigentlich die Frage nach einem Endpunkt ist, die der Patient beantworten soll?

Die zweite Nachfrage bezieht sich auf Folgendes: Es gab im Verlauf der Studie durch Amendments Änderungen in der Definition dieses Endpunkts. Zuerst sollte der Patient mit anderen Faktorpräparaten, die er hat, vergleichen und daraufhin das Ansprechen bewerten. Später, ungefähr in der Hälfte des Studienverlaufs, also ein Jahr, nachdem der erste Patient eingeschlossen wurde, und ungefähr ein Jahr vor Stopp der Studie, wurde die Definition geändert; da sollte der Patient Schmerzen und Blutungssymptome zum Rating heranziehen. Wie schätzen Sie die Validität des Endpunkts aufgrund dieser beiden Limitationen ein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schröder, bitte.

Herr Dr. Schröder (SOBI): Sie haben recht, es wurden sozusagen die Kriterien während der Studie geändert, um eine bessere Aussage zu treffen. Man wollte also tatsächlich haben, dass nicht sozusagen einfach Schmerzereignis als Blutung definiert wurde, sondern man

wollte sichergehen, dass tatsächlich eine Blutung vorlag. Deshalb hat man die Kriterien etwas verschärft.

Ich komme zurück auf die Frage bezüglich des Aufenthalts im Krankenhaus: Da hat man natürlich die Chance genutzt, den Fachmann das Rating durchführen zu lassen, ausgehend davon, dass er es natürlich noch besser und präziser kann als der Patient.

Herr Kulig: Was wäre Ihre Einschätzung zur Validität? Wie wirkt sich diese Änderung des Endpunkts aus?

Herr Dr. Schröder (SOBI): Dies hat sozusagen die Validität nur noch verbessert, weil man dadurch ausschalten konnte, dass Fehlbeurteilungen stattfinden, dass sozusagen Ereignisse, die tatsächlich keine Blutungen sind, als solche bewertet wurden.

Herr Kulig: Okay, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen, bitte, und dann hatte ich noch Herrn Trilling. – Sie wollten noch etwas dazu sagen.

(Herr Dr. Trilling: Hat sich erledigt!)

– Okay. Dann Frau Teupen.

Frau Teupen: Ich habe noch eine Nachfrage, und zwar zur Lebensqualität, die Herr Kulig auch gerade angesprochen hat. Sie konstatieren ja auch eine bessere Lebensqualität bei Kindern. Allerdings ist es bei dem kinderspezifischen Lebensqualitätsfragebogen so – ich zitiere –, dass sogar eine leichte Verschlechterung der Lebensqualität bei Kindern unter der Therapie festgestellt wurde. Können Sie dazu vielleicht noch einmal zwei Worte sagen?

Herr Dr. Schröder (SOBI): An dieser Stelle muss man noch einmal auf Folgendes hinweisen: Es war der kanadische Kinderfragebogen, der CHO-KLAT der einerseits einen Elternteil und andererseits einen Kinderteil hat. Im Kinderteil war eindeutig ein Trend zur Verbesserung zu sehen; die Kinder haben sozusagen einen Lebensqualitätszuwachs festgestellt. Bei dem Elternteil gab es tatsächlich eher eine leichte Tendenz, dass sie keine Qualitätsverbesserung gesehen haben. Daraus resultiert dann insgesamt möglicherweise der Trend, den Sie gerade gesehen haben wollen. Wie gesagt, das ist eben schwierig, und man muss auch noch darauf hinweisen, dass diese Fragebögen sehr spezifisch nur für gewisse Altersbereiche eingesetzt wurden, sodass es also auch nicht so ganz einfach war, am Ende eine Auswertung durchzuführen.

Dann noch ein dritter Punkt, ein Hinweis in Bezug auf die Kinder: Alle Kinder kamen von einer prophylaktischen Therapie, und unter der Annahme, wie wir ja schon gesagt haben, dass die Wirksamkeit kein Problem ist, sollte man davon ausgehen – das sah man ja auch an den vorherigen Blutungsraten –, dass diese Kinder schon sehr gut therapiert waren und man in einer derart kurzen Zeit, auch wenn es möglicherweise fast ein Jahr Beobachtung ist, natürlich keine deutliche Besserung sehen kann. Meines Erachtens ist jedoch eine leichte Tendenz schon ein sehr erfreuliches Ergebnis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Trilling.

Herr Dr. Trilling (SOBI): Eine ganz kurze Ergänzung zu den Testverfahren oder zu den Fragebögen, die verwendet worden sind: Diese Fragebögen haben das Thema Applikationsfrequenz sowie Verbesserung der Lebensqualität aufgrund einer Verbesserung der Applikationsfrequenz eben nur zu einem Teil untersucht. In den Unterteilen des Fragebogens hat es eine Verbesserung gegeben, klar sichtbar, bei den anderen Teilen, die diesen Teil nicht abgedeckt haben, dann logischerweise nicht. Die Patienten waren also, wie Herr Dr. Schröder schon sagte, sehr gut vortherapiert. Das ist erfreulicherweise grundsätzlich der Fall.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Nickel, bitte.

Herr Nickel: Um das Ganze jetzt noch einmal glattzuziehen: Gab es denn nun eine Verschlechterung bei den Eltern, oder war das gleichbleibend? Das habe ich jetzt gerade in der Beantwortung der Frage von Frau Teupen nicht ganz herausgehört.

Herr Dr. Schröder (SOBI): Beim CHO-KLAT wurde im Elternteil ein Trend zur Verschlechterung festgestellt. Insgesamt war es aber positiv.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist komisch: Eltern müssten sich ja eigentlich auch darüber freuen, wenn sie sich nicht mit den Kindern herumplagen müssen, ihnen eben die eingangs erwähnten, doch immer wieder mit Imponderabilien verbundenen Injektionen zuzuführen; oder es war eben – aber das ist rein spekulativ – schon eine so große Behandlungsroutine, weil das eben optimal eingestellte Fälle waren, dass man gesagt hat, okay, wir haben uns daran gewöhnt, und der Unsicherheitsfaktor, inwieweit das Produkt dann länger wirkt, hat das überwogen.

Aber mich würde Folgendes interessieren: Wenn Sie sagen, wir haben hier einen zusammengesetzten Fragebogen, in dem die Verringerung der Applikationsfrequenz nur einen Teilwert abbildet, der positiv war, wobei insgesamt aber keine Verbesserung herauskommt, dann müssen ja andere Punkte negativer gewesen sein. Wenn ich eine Summe aus fünf Bewertungen bilde, von denen eine die Applikationsfrequenz betrifft, und ich dabei zu einem besseren Wert komme, es unter dem Strich bei der Lebensqualität aber einigermaßen gleich bleibt, dann muss es ja an anderen Stellen gegenüber der Vergleichstherapie oder den herkömmlichen Produkten eine Verschlechterung gegeben haben. Oder sehe ich das falsch?

Herr Dr. Schröder (SOBI): Eine Verschlechterung bei den Erwachsenen gab es überhaupt nicht. Da gab es über den Gesamtwert auch bis zum Ende der Studie eine Verbesserung, die allerdings sehr klein war. Wenn man dann aber in die Subkategorien geht und diejenigen Kategorien auswählt, die einen Zusammenhang mit der Applikationsfrequenz haben, so hat man dann schon eine deutliche Verbesserung gesehen, insbesondere übrigens bei denjenigen Patienten, die vor Studieneinschluss „on demand“ waren. Da sah man dann deutliche Verbesserungen, dort übrigens auch in anderen Kategorien, also klinischer Symptomatik und Ähnliches, was aber natürlich nicht verwundert: Wenn ein Patient von „on demand“ auf Prophylaxe wechselt, sollte man das erwarten. Aber da waren natürlich die Signale auch deutlich stärker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Bitte schön.

Herr PD Dr. Koscielny (GTH, DGHO): Meines Erachtens ist das Problem bei diesen Studien folgendes: Die Hersteller haben sicherlich bereits 2008 oder lange davor ihre Planung

gemacht, und die Anforderungen seitens der Zulassungsbehörden waren damals einfach anders. Das muss man einmal grundsätzlich sagen.

Das Zweite ist etwas, das wir auch sehen: Durch jede Studie, die stattfindet, lernt man dazu, sodass diese Qualitätsbewertungsscores oder Kriterien, die man heranzieht, einfach immer feiner und besser werden und auch viel mehr Dinge erfassen. Hier ist schon einmal ein Teilfortschritt, dass man überhaupt solche Daten hat und sie diskutieren kann, um dann diese Aussagen zu finden, auf die man abzielt, um entweder den negativen oder auch den positiven Trend sicher zu bestätigen. Das heißt, das ist eben nicht überall gleich, wenn Sie sich all diese halbwegszeitverlängerten Studien anschauen. Das heißt, sie sind eben nicht auf diese Parameter getrimmt. Eigentlich sehen wir erst dann, wenn das dann in die NIS oder in die Phase IV geht, diese Unterschiede. Dann sehen wir Practical Use oder diese Unterschiede.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Müller.

Herr Müller: Das Konzept der Lebensqualität ist ja jetzt eine Aggregation, und wir machen das hier auch im Vergleich mit verschiedenen Indikationen. Wenn mir zum Beispiel die Haare ausfallen, dann möchte ich in der Lebensqualität nicht wissen, ob mir die Haare ausfallen – das stört mich natürlich –, sondern ich möchte wissen, wie sich dies auf meine Lebensqualität auswirkt; darum machen wir das ja. Insofern halte ich es für nicht so zielführend, wenn Sie jetzt sagen, na ja, wenn ich nur die Applikationsfrequenz angucke, dann sehe ich einen Vorteil. Das ist klar, das steht ja schon in der Fachinformation. Dazu müsste ich jetzt nicht unbedingt einen aggregierten Lebensqualitätsfragebogen benutzen; denn da interessiert uns ja: Wie wirkt sich dieser eine Umstand auf die Lebensqualität des Patienten aus? Dazu, wie da wirklich dieses eine Faktum durchschlägt, habe ich bisher noch nicht so viel gehört.

Herr PD Dr. Koscielny (GTH, DGHO): Nein, ich stimme Ihnen ja zu. Wir sind eben nicht in der Lage, das eindeutig zu beantworten. Da stimmen wir zu. Das muss er auch tun. Die Instrumentarien, die im Moment für diese Untersuchung genutzt wurden, diese Scores oder was alles gemacht wurde, erfassen das nicht umfassend genug. Das ist auch meine Kritik oder der Punkt, an dem man ansetzen kann. Ich denke, dass man hier durchaus ein Potenzial hat, aber es eben in den Sachen im Moment auch nicht komplett sehen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es ist eben nur erstaunlich. Wir haben ja eben in den Einleitungsstatements gehört, die Verringerung der Applikationsfrequenz sei der herausragende Vorteil, wenn wir von gleicher Wirksamkeit ausgehen. Wie gesagt, wir sind hier nicht von Bauchevidenz getriggert. Aber wenn mir jemand sagte, zweimal die Woche oder einmal alle 14 Tage, herzlichen Glückwunsch, dann würde ich sagen: Ja, wunderbar. Das würde ich dann auch entsprechend zumindest über ein Jahr noch als Glück empfinden. Dass ich das nach zehn Jahren als gottgegeben hinnehme, ist klar, weil ich dann den Segen in der Therapieumstellung vergessen habe, und deshalb ist auffällig, dass hier eben nach einem Jahr im Prinzip die Anfangseuphorie oder Gott weiß was verflogen ist. Es ist jetzt egal, ob das fein genug abgebildet wird. Das ist eben das, was erstaunt; das hatten wir in ähnlicher Weise hier ja schon mehrfach. Jenseits der Frage, ob die Fragebögen fein genug ziseliert sind, ist das nun meines Erachtens ein Punkt, der eigentlich gerade bei Kindern deutlich werden müsste. Ein Erwachsener würde vielleicht sagen: Komm, ich habe mich daran gewöhnt, zweimal die Woche, ich habe ein Therapieschema, auf das ich eingespielt bin, und ich habe jetzt keine Probleme mit den Venen und kriege das hin. Aber bei den Kindern verwundert mich das,

insbesondere bezogen auf die Eltern; denn für die Eltern müsste es ja auch ein Glück sein, wenn sie ihre Kinder nicht zweimal die Woche quälen müssen, sondern nur noch alle 14 Tage. Das war der Punkt, den Herr Müller adressiert. – Ich habe jetzt Herrn Kulig und dann Herrn Dr. Trilling. – Herr Kulig.

Herr Kulig: Ganz kurze Nachfrage zur Lebensqualität und zum Haemo-QoL in der B-LONG-Studie: Gab es einen Grund, warum er nur in den Prophylaxeregimen eingesetzt wurde, aber nicht bei der Bedarfsbehandlung?

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

Herr Dr. Schröder (SOBI): Er wurde dort nur aufgrund dessen eingesetzt, dass es ja heute prinzipiell nur noch um die Prophylaxe geht. Also, es sollte ja eigentlich nur „on demand“ therapiert werden. Deshalb wurde er sozusagen primär in der Gruppe verwendet. Aber es wurden übrigens auch Daten von denjenigen Patienten erhoben, die vorher „on demand“ waren, um dann die Änderung auf Haemo-QoL, sozusagen auf die Prophylaxe, zu betrachten, während das in dem On-demand-Arm natürlich keinen Mehrwert gebracht hat. Deshalb hat man dort die Lebensqualität nicht erfasst. Im Grunde war es die gleiche Applikationshäufigkeit aufgrund dessen, dass sich die Blutungsrate natürlich normalerweise nicht verändern sollte. Also, im Grunde genommen wäre da ja auch nichts zu erwarten gewesen, was darstellbar ist.

Herr Kulig: Aber ein anderer Punkt, den ich machen wollte, geht noch einmal in Richtung behandlungsbedürftige bzw. nicht behandlungsbedürftige Blutungen: Wir haben im Dossier keine Definition für Behandlungsbedürftigkeit gefunden. Gab es eine solche Definition? Traten auch nicht behandlungsbedürftige Blutungen auf?

Frau Försterling (SOBI): Grundsätzlich ist für den Patienten jede Blutung behandlungsbedürftig, wenn er sie denn bemerkt. Dementsprechend wurde auch eine jede Blutung, die bemerkt wurde, behandelt. Ich denke, das ist ganz klar.

Herr Kulig: Aber genau da geht es ein bisschen auf den Punkt, zu dem ich wirklich explizit noch einmal nachfragen wollte. Das wird ja oft subklinische Blutung genannt. Klar, wenn die Blutungen innen sind, kann ich sie überhaupt nicht feststellen. Ich könnte mir aber kleine Hautblutungen vorstellen, vielleicht dann, wenn ich mich anstoße oder so: Sind sie in jedem Fall behandlungsbedürftig, wenn ich irgendwie als Patient etwas sehe? Wie ist das einzuschätzen? Ich bin kein Patient oder kenne das nicht. Mir fehlt noch ein wenig die Einschätzung dessen.

Herr PD Dr. Koscielny (GTH, DGHO): Dazu würde ich etwas sagen. – Aus klinischer Sicht ist es so: Sie haben auch in den großen Leitlinien gesehen, dass es meistens auf diese größeren Gelenksblutungen oder auch auf diese Einblutungen in Organsysteme abzielt. Was sehr gefürchtet ist, sind zum Beispiel die Iliopsoas-Blutungen, also diese retroperitonealen Blutungen. Sie fangen erst einmal mit Rückenschmerzen an, und dann gibt man vielleicht noch eine Aspirin, und natürlich haben wir dann den Salat komplett.

Das heißt, es beginnt erst einmal mit einer diffusen Schmerzsymptomatik. Wenn sich jemand an der Tischkante anstößt, dann müssen Sie nicht diese Angst haben, aber wenn er sowieso auf Prophylaxe ist, weniger. Ich denke, hier sind wirklich diejenigen Blutungen gemeint, die

nicht nur subklinisch sind, sondern wirklich eine klinische Relevanz haben. Zumindest das, was wir an Daten gesehen haben, was vorgelegt wurde, was auch an Blutungstypen beschrieben wurde, was wir erkennen konnten, zeigt doch, dass es eher klinisch relevante Blutungen sind, die hier meistens aufgeführt sind. So ist mein Eindruck, aber – –

Herr Kulig: Ich möchte jetzt gerne einmal konkret nachfragen. Sie sagten ja, gut, wenn ich mich an der Tischkante anstoße, wäre das nicht besorgniserregend.

Herr PD Dr. Koscielny (GTH, DGHO): Ja.

Herr Kulig: Heißt das, da mache ich etwas, oder sind sie nicht behandlungsbedürftig? Das wäre ja die Frage: Gibt es diese Blutungen, und wie wurden sie gezählt oder nicht? Die Frage wäre ja, ob sie in die Endpunkte eingehen.

Herr PD Dr. Koscielny (GTH, DGHO): Das weiß ich jetzt nicht; da müssten Sie den Hersteller fragen. Ich kann Ihnen nur sagen, dass aus klinischer Sicht für uns Folgendes wichtig ist: Natürlich kann eine Art traumatische Blutung auftreten. Solche Spontanblutungen sind natürlich das Schlimmste. Das andere ist natürlich: Auch wenn ein Trigger entsteht, weil man sich anstößt, und es zu einer Muskelnachblutung kommt, dann ist sie natürlich sehr wohl behandlungsbedürftig. Wenn einer auf einer Prophylaxe ist und es kommt zu einem solchen kleinen Trauma, also einem Bagateltrauma, dann führt das nicht zu einer Substitutionspflichtigkeit zusätzlich zu dem Vorhandenen; aber es muss eben beobachtet werden, ganz klar. Gerade aus dem pädiatrischen Bereich weiß ich, obwohl ich kein Pädiater bin, dass die Eltern häufig durch Schulungen und anderweitig ein bisschen darauf eingestellt werden: Sie sollen solche Dinge rechtzeitig erkennen. Beim Kind kann das schon traumatischer sein als beim Erwachsenen; das muss man auch sehen. Aber, wie gesagt, es gibt durchaus die Blutungen, die spontan mit einer diffusen Schmerzsymptomatik anfangen; vor ihnen haben wir eigentlich den größten Respekt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Antwort Herr Zucca und dann Herr Trilling. Sie stehen die ganze Zeit schon auf dem Zettel.

Herr Zucca (SOBI): Vielleicht dazu noch kurz ergänzend zur Behandlungsbedürftigkeit: Die Patienten behandeln ihre Blutungen in der Heimselbstbehandlung. Das heißt, dass diese Patienten, wenn sie sich behandeln, dies dann auch in ihren Tagebüchern dokumentieren – das ist an sich so gegeben –, und natürlich entscheiden die Patienten aufgrund der Schulung, wie Herr Dr. Koscielny gesagt hat, selbst, welche Blutung sie an sich behandeln und dann dokumentieren. Das ist die Information, die Ihnen dann am Ende noch vorliegt, und somit sind dies dann auch die behandlungsbedürftigen Blutungen, die anschließend dokumentiert werden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kulig, Frage.

Herr Kulig: Da würde ich noch meine nächste Frage anschließen, weil Sie gerade die Tagebücher erwähnt haben. Hier fand ja kein Vergleich statt. Wir haben uns angesichts dessen, dass es ja alles gut informierte Patienten sind, die Tagebuch führen oder Ereignisse wie größere Blutungen für sich selbst vielleicht auch außerhalb der Studien aufzeichnen, vielleicht auch in Krankenakten, gefragt: Es wäre trotz aller methodischen Limitationen für einen retrospektiven Vergleich möglich gewesen, Blutungen vor Studienbeginn zu erfassen und jetzt

hier in der Studie zu vergleichen, weil wir keinen Vergleichsarm haben? Wie würden Sie das einschätzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Försterling.

Frau Försterling (SOBI): Zum Teil haben wir sie ja erfasst. Wir haben tatsächlich Gruppen von Patienten gebildet, die x Blutungen vor der Studie hatten. Da gab es verschiedene Varianten, mehr als zwölf Blutungen, zwölf bis 20, etc. Sie sind dann natürlich auch mit den Blutungen ausgewertet worden, die sie während der Studie hatten. In dieser Form haben Sie da also einen Vergleich. Man muss natürlich immer schauen, was die Patiententagebücher wirklich hergeben. Sie können ja schlecht von den Patienten erwarten, dass sie schon ein Jahr oder zwei Jahre im Vorlauf der Studie besonders gut dokumentieren. Sie müssen eben schauen, was Sie wirklich haben. Die Patienten haben dadurch auch einen gewissen Aufwand; er muss ja vertretbar bleiben.

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

Herr Dr. Trilling (SOBI): Ich wollte eigentlich nur zu dem letzten Thema noch eine ergänzende Bemerkung machen und Ihnen bestätigen, dass ich nachvollziehen kann, dass in den Testverfahren hinsichtlich der Frage der Lebensqualität kein deutlicher Hinweis gezeigt werden konnte. Überraschend ist Folgendes: Aus der Praxis wissen wir zum einen, dass in der B-YOND-Studie die Patienten ihr Therapieschema selber auswählen konnten, in das sie dann hinterher hineingehen wollten. Auch dort haben sich die Patienten primär für diejenigen Regime entschieden, die besonders wenig Applikationen beinhalteten. Das ist Punkt eins.

Punkt zwei: In der Versorgungsrealität ist es ebenfalls so – das wissen wir aus den USA –, dass die Zufriedenheit mit der Therapie dann, wenn sie einmal auf Alprolix sind, extrem hoch ist und sehr wenige Patienten bis so gut wie gar keine auf andere Therapieschemata mit höheren Frequenzen zurückgehen möchten.

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

Herr Kulig: Die letzte Frage meinerseits betrifft noch einmal einen ganz anderen Themenbereich: Sie haben ein unterschiedliches Produkt, das sich während der Studie ein bisschen geändert hat, also 5K- und 15K-Produkt. Das ist ein anderer Herstellungsprozess. Wir haben uns gefragt: Ist das Produkt gleichwertig, ist die Gleichwertigkeit gezeigt? Wie viele Patienten in der Studie betraf das, die eben mit diesem Produkt aus dem unterschiedlichen Herstellungsprozess behandelt wurden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schröder.

Herr Dr. Schröder (SOBI): Es war eine extrem kleine Gruppe, die mit dem anderen Produkt therapiert wurde. Es war aber gleichwertig, also keinerlei Unterschiede. Es war aber ein sehr deutliches Verhältnis zu dem Produkt, das dann auch später sozusagen in die Zulassung ging und in der Produktion weiter genutzt wurde. Das andere war eben noch experimentell dabei, hat aber nur sehr wenige, keine zehn Patienten, betroffen. Soweit ich das jetzt retrospektiv sofort erheben kann, waren es fünf Patienten, die davon betroffen waren, die aber übrigens keinerlei Unterschiede gezeigt haben.

Herr Kulig: Woran haben Sie die Gleichwertigkeit festgemacht?

Herr Dr. Schröder (SOBI): Sozusagen an Applikations-, an PK-Daten, die identisch wie bei dem anderen Produkt waren, das heißt, gleiche Halbwertszeitverlängerung, keine Auffälligkeiten bei den Blutungen und natürlich auch keine Hemmkörper.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kulig, okay? – Okay. Weitere Fragen? – Herr Koscielny.

Herr PD Dr. Koscielny (GTH, DGHO): Ich will zu den Blutungen noch etwas aus klinischer Sicht ergänzen. Wenn wir Patienten mit nicht eindeutiger Symptomatik haben, die beispielsweise erst einmal mit einer Schmerzsymptomatik kommen, dann wollen wir natürlich schon wissen: Steckt dahinter eine Blutung? Dann ist es auch sehr sinnvoll, ambulant eine Ultraschalluntersuchung zu machen, um beispielsweise eine Muskelblutung oder auch eine Gelenksblutung und deren Ausmaß zu erkennen. Das kann man schon ganz gut machen. Ich weiß nicht, inwieweit solche Kriterien bei diesen Studien hier verwandt wurden. Das wäre vielleicht auch noch ein guter Hinweis, um das etwas klarer zu verifizieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Ich wurde gerade auf die von mir eingangs gestellte Frage aufmerksam gemacht, ob nur vorbehandelte Patienten in der Studie waren und inwieweit die Ergebnisse auch auf nicht vorbehandelte, therapienaive Patienten übertragbar seien.

Herr Dr. Schröder (SOBI): Sie haben recht, es sind nur vorbehandelte Patienten bis dato in den Studien gewesen, wobei aber jetzt auch die Studie für die therapienaiven, für die sogenannten Pups, angelaufen ist. Allerdings ist es in der Indikation Hämophilie B natürlich recht schwierig, auf höhere Zahlen an Patienten zu kommen, sodass wir da auch noch länger warten müssen, sodass eine tatsächlich validierte Aussage dazu nicht zu machen ist. Es ist aber nicht anzunehmen, dass es einen Unterschied gibt, da die pharmakokinetischen Veränderungen, sozusagen die Halbwertszeitverlängerung, auf alle Patienten übertragbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich Ihnen noch einmal die Gelegenheit geben zusammenzufassen. Wer macht das? – Herr Dr. Trilling, bitte schön.

Herr Dr. Trilling (SOBI): Haben Sie vielen Dank für Ihre Fragen und die Diskussion. Ich hoffe, wir konnten sie zufriedenstellend beantworten. Ich möchte in der abschließenden Bemerkung noch auf drei Aspekte kurz fokussieren.

Punkt eins: Die Behandler könnten, wie wir gehört haben, auch mit herkömmlichem Faktor IX effektiv behandeln. Das erfordert eben nur leider sehr hohe Dosen und sehr aufwendige Therapieregime mit vielen Spritzen pro Woche für die Patienten, und genau hier liegt eben die Crux der aktuellen Therapie, weil die Patienten diese Schemata eben häufig nicht umsetzen können und die Therapieadhärenz der Patienten leidet. Genau hier stellt auch die EMA das Zeugnis aus, dass Alprolix ein Meilenstein in der Therapie der Hämophilie B darstellt und einen Significant Clinical Benefit hat. Pro verabreichte Einheit bleibt der Faktor-IX-Spiegel bei den Patienten deutlich länger als bei den herkömmlichen Präparaten über der kritischen Schwelle, und die Anzahl der Spritzen pro Patient kann sich eben im Jahresverlauf um die Hälfte bzw. bis zu drei Viertel reduzieren. Das heißt, die ausgeprägte Last der Hämophiliebehandlung für die Patienten sowie für deren Angehörige wird mit Alprolix drastisch redu-

ziert. Wenn wir die Patienten fragen, was das für sie an Verbesserungen bedeutet, dann sind die Aussagen dazu ausgesprochen positiv.

Punkt zwei betrifft die Sicherheit der Substanz. Durch die Fc-Technologie und aufgrund der Produktion in menschlichen Zellen haben wir es hier mit einem Molekül zu tun, das vermutlich eine geringere Immunogenität haben könnte, haben mag, womit schwerste Nebenwirkungen in der Behandlung seltener auftreten könnten.

Punkt drei: Zudem steht mit Alprolix die bisher größte Therapieerfahrung für ein halbwertszeitverlängertes Faktor-IX-Präparat zur Verfügung, mit weit mehr als 1.000 behandelten Patienten. Die Daten zur Therapiesicherheit von Alprolix sind hervorragend, und dies bietet eine große Therapiesicherheit für die Behandler.

Auch wenn es schwierig ist, den Zusatznutzen von Alprolix zu quantifizieren – da sind wir wahrscheinlich nicht so weit auseinander –, weil eben die methodischen Anforderungen sagen würden, das sei nicht quantifizierbar, sind wir der festen Überzeugung, dass Alprolix für die Patienten und aus deren Sicht ganz klar einen beträchtlichen Zusatznutzen hat. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Ausführungen und für die Teilnahme an der Anhörung, die wir hiermit beenden können. Wir werden das zu wägen haben und in unsere Entscheidung einfließen lassen.

Damit ist diese Anhörung beendet, ebenso die Sitzung für heute. Wir sehen uns dann morgen um zehn Uhr wieder, um in der Tagesordnung fortzufahren. – Danke schön.

Ende der Anhörung: 15.15 Uhr