



# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V):

Albutrepenonacog alfa

Vom 7. April 2022

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	15
4.	Verfahrensablauf.....	15
5.	Beschluss .....	17
6.	Anhang .....	22
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	22
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>26</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	26
2.	Bewertungsentscheidung.....	26
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	26
2.2	Nutzenbewertung .....	26
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>27</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	28
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	32
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	33
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	33
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	35
5.1	Stellungnahme der CSL Behring GmbH.....	35

5.2	Stellungnahme des Berufsverbands der Deutschen Hämostaseologen e.V.....	54
5.3	Stellungnahme PD Dr. Olivieri.....	62
5.4	Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH .....	69
5.5	Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH .....	73
5.6	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	86
5.7	Stellungnahme Professor Oldenburg.....	90
5.8	Stellungnahme der GTH und der DGHO.....	100
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>113</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	113
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	120

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

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

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

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

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

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Albutrepenonacog alfa (Idelvion) wurde am 1. Juni 2016 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Idelvion® zur Behandlung der Hämophilie B ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

In seiner Sitzung am 1. Dezember 2016 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Albutrepenonacog alfa im Anwendungsgebiet „Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel).“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag

von 50 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 12. Juli 2021 aufgrund der Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze innerhalb des Zeitraums von Mai 2020 bis April 2021 zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 15. Oktober 2021 aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 15. Oktober 2021 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. Januar 2022 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Albutrepenonacog alfa nicht abgestellt.

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

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

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

Idelvion kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 07.04.2022):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel)

zweckmäßige Vergleichstherapie für Albutrepenonacog alfa:

rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO:

- zu 1. Derzeit sind für die Behandlung der Hämophilie B verschiedene plasmatische und rekombinante Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate zugelassen.
- Rekombinante Faktor IX Präparate beinhalten das gentechnisch hergestellte humane Faktor IX-Glykoprotein:
    - o Nonacog alfa und Nonacog gamma unterscheiden sich in der Glykosylierung, beinhalten jedoch beide das natürliche humane Faktor IX-Glykoprotein mit der vollständigen Aminosäuresequenz
    - o Albutrepenonacog alfa ist ein rekombinantes Fusionsprotein aus dem humanen Faktor IX-Glykoprotein und Albumin
    - o Nonacog beta pegol ist ein rekombinanter humaner Faktor IX mit einem Polyethylenglycol (PEG)
    - o Eftrenonacog alfa ist ein rekombinantes Fusionsprotein aus dem humanen Faktor IX-Glykoprotein und der Fc-Domäne von humanen IgG1
  - Humane Plasma-Faktor-IX-Präparate<sup>2</sup> enthalten das aus Kryopräzipitaten gewonnene humanidentische Faktor IX-Glykoprotein. Sie werden aus großen menschlichen Plasmapools gewonnen und sind zur Behandlung und zur Prophylaxe bei Hämophilie B zugelassen.
  - Kombinationspräparate aus den Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X<sup>3</sup> sind zur Behandlung von Blutungen und zur perioperativen Vorbeugung bei erblichem Mangel an einem der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren zugelassen, wenn kein gereinigtes spezifisches Gerinnungsprodukt zur Verfügung steht.
  - Eine mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion ist zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-B-Patienten mit FIX Inhibitor zugelassen.

<sup>2</sup> Unterschiedliche Fertigarzneimittel verfügbar.

<sup>3</sup> Unterschiedliche Fertigarzneimittel verfügbar.

- Ein rekombinantes Blutgerinnungsfaktor VIIa-Präparat (Wirkstoff: Eptacog alfa) ist zur Behandlung von Blutungen und Prophylaxe von Blutungen im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen bei u. a. Patienten mit angeborener Hämophilie mit Hemmkörpern gegen Blutgerinnungsfaktor IX zugelassen. Zur dauerhaften Behandlung der substitutionspflichtigen Hämophilie B ist es nicht zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen drei Beschlüsse des G-BA im Anwendungsgebiet „Hämophilie B“ vor, für Albutrepenonacog alfa vom 01. Dezember 2016, für Eftrenonacog alfa vom 15. Dezember 2016, für Nonacog beta pegol vom 19. April 2018.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

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

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

Aus den vorliegenden G-BA Beschlüssen zur Nutzenbewertung der beiden niedrigfrequenten rekombinanten Faktor-IX-Präparate (Wirkstoffe Eftrenonacog alfa, Nonacog beta pegol) lassen sich ebenfalls keine Aussagen zur vergleichenden Wirksamkeit, Sicherheit und zum vergleichenden Nebenwirkungsprofil gegenüber anderen rekombinanten oder plasmatischen Faktor-IX-Präparaten ableiten, da keine vergleichenden Studien vorlagen. Eine mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion ist nur bei Patienten mit vorhandenen Faktor IX-Inhibitoren zugelassen und kommt daher für das vorliegende Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

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

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

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa wie folgt bewertet:

Für Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel) ist ein Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

## Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa zur Behandlung von Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel) wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine direkt vergleichende Studie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt, sondern deskriptive Gegenüberstellungen der Ergebnisse von einzelnen Armen verschiedener Studien sowie ergänzende matching-adjustierte indirekten Vergleiche (*matching adjusted indirect comparison*, MAIC) einzelner Endpunkte. Diese indirekten (adjustierten) Vergleiche sind nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Der pharmazeutische Unternehmer stellt die Ergebnisse der offenen, nicht kontrollierten, multizentrischen Studien CSL654\_2004, CSL654\_3001, CSL654\_3002, CSL654\_3003 und CSL654\_5005 zu Albutrepenonacog alfa den Ergebnissen aus den offenen, nicht kontrollierten, multizentrischen Studien zu Eftrenonacog alfa (B-LONG, Kids B-LONG, B-YOND) deskriptiv gegenüber. Dabei handelt es sich um Ergebnisse aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Die rein deskriptive Gegenüberstellung der Ergebnisse einzelner Arme verschiedener Studien ist für die Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet. Des Weiteren untersucht der pharmazeutische Unternehmer nicht die Ähnlichkeit der Studien für Intervention und Vergleich.

Darüber hinaus wurden vom pharmazeutischen Unternehmer MAIC-Analysen für die Endpunkte annualisierte Blutungsrate und Faktorverbrauch in der Prophylaxe vorgelegt. Für Albutrepenonacog alfa wurden dabei individuelle Patientendaten (CSL654\_3001) und für die Studie zu Eftrenonacog alfa (B-LONG) aggregierte Daten herangezogen.

MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator stellen grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung dar. Bei nicht randomisierten Vergleichen ohne Brückenkomparator sind für die Confounderadjustierung regelhaft nur solche Verfahren sinnvoll, die im Gegensatz zur MAIC-Analyse unter Verwendung von individuellen Patientendaten durchgeführt werden. Die MAIC-Analyse hingegen berücksichtigt Confounding auf Basis aggregierter Daten. Somit sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Vergleiche auf Basis von MAIC-Analysen nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa geeignet.

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 Daten konnte jedoch kein Nachweis einer klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität durch die Reduktion der erforderlichen Injektionsfrequenz erbracht werden, da die Daten insgesamt nicht zur Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen werden konnten.

### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Albutrepenonacog alfa aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. Euro Umsatzgrenze.

Idelvion (Wirkstoff Albutrepenonacog alfa) wurde als Orphan Drug zugelassen und wird angewendet zur Therapie und Prophylaxe von Blutungen Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa zur Behandlung von Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel) wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine direkt vergleichende Studie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Die vorgelegten Analysen sind nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

In der Gesamtschau ist für diese Patientenpopulation ein Zusatznutzen für Albutrepenonacog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Es handelt sich gegenüber der Erstbewertung aus dem Jahr 2016 um aktualisierte Zahlen unter Berücksichtigung neuerer Daten zur Prävalenz und Inzidenz.

Die Angaben liegen in der Obergrenze in einer plausiblen Größenordnung. Die Untergrenze ist unterschätzt.

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Idelvion (Wirkstoff: Albutrepenonacog alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19. Januar 2022):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/idelvion-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/idelvion-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Albutrepenonacog alfa sollte durch in der Therapie von Patienten mit Hämophilie B erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

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

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2022). Die Kosten der Bedarfsbehandlung für Hämophilie B-Patienten sind individuell verschieden und werden nicht dargestellt. Es werden nur die Kosten der Prophylaxe-Therapie dargestellt.

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Albutrepenonacog alfa	Kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage oder alle 10 bis 14 Tage	52,1 oder 26,1 – 36,5	1	52,1 oder 26,1 – 36,5

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor IX				
Nonacog alfa	Kontinuierlich, alle 3 bis 4 Tage oder alle 3 bis 7 Tage	91,3 – 121,7 oder 52,1 – 121,7	1	91,3 – 121,7 oder 52,1 – 121,7
Nonacog beta pegol	Kontinuierlich, alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Nonacog gamma	Kontinuierlich, alle 3 bis 4 Tage	91,3 – 121,7	1	91,3 – 121,7
Eftrenonacog alfa	Kontinuierlich, alle 7 bis 10 Tage	36,5 – 52,1	1	36,5 – 52,1
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor IX				
Humanplasmatische Präparate <sup>4</sup>	Kontinuierlich, alle 3 bis 4 Tage	91,3 – 121,7	1	91,3 – 121,7

### Verbrauch:

Der Verbrauch an Faktor IX-Präparaten bei Patienten mit Hämophilie B richtet sich nach dem jeweiligen Bedarf und ist patientenindividuell verschieden. Aus diesem Grund kann der Verbrauch der patientenindividuellen Bedarfstherapie nicht bestimmt werden.

Es wird der theoretische Jahresverbrauch von Albutrepenonacog alfa sowie der Wirkstoffe (Faktor IX-Präparate) der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt, der zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B benötigt wird. Der Verbrauch wird gemäß der jeweiligen Fachinformation pro Injektion für die relevanten Altersgruppen (Kinder bis unter 6 Jahre, Kinder ab 6 bis unter 12 Jahre, Jugendliche ab 12 bis unter 18 Jahre und Erwachsene) berechnet. Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht eines männlichen Erwachsenen von 85 kg<sup>5</sup>, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“, 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: 61,8 kg; 6 bis unter 12 Jahre: 32,7 kg; unter 6 Jahre: 15,1 kg.

Albutrepenonacog alfa wird in Dosierungen von 35 bis 50 I.E. pro kg Körpergewicht einmal wöchentlich verabreicht und kann, bei gut eingestellten Patienten, mit bis zu 75 I.E. pro kg Körpergewicht in einem Intervall von 10 oder 14 Tagen behandelt werden. Für die Kostendarstellung wurde für das zweite Dosierungsschema nur die Höchstdosis von 75 I.E. berücksichtigt. Gemäß Fachinformation wird Nonacog alfa in der Dosierung 40 I.E. pro kg

<sup>4</sup> Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu Haemonine®. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

<sup>5</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Körpergewicht bei Patienten ab 6 Jahren alle 3 bis 4 Tage verabreicht. Bei Kindern unter 6 Jahren wird Nonacog alfa in der Dosierung 63,7 I.E. pro kg Körpergewicht alle 3 bis 7 Tage gegeben. Für Nonacog beta pegol gilt gemäß Fachinformation für Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren ein Dosierungsschema von 40 I. E. pro kg Körpergewicht (einmal wöchentlich). Bei Nonacog gamma gilt für Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren ein Dosierungsschema von 40 I.E. bis 60 I.E. pro kg Körpergewicht alle 3 bis 4 Tage. Bei Kindern bis unter 12 Jahren wird eine Dosierung von 40 I.E. bis 80 I.E. pro kg Körpergewicht alle 3 bis 4 Tage verabreicht. Das Therapieschema gemäß Fachinformation ist für Eftrenonacog alfa 50 I.E. pro kg Körpergewicht einmal wöchentlich oder 100 I.E. pro kg Körpergewicht einmal alle 10 Tage bei Patienten ab 12 Jahren. Für Kinder unter 12 Jahren wird die empfohlene Anfangsdosierung von 50-60 I.E./kg KG alle 7 Tage zu Grunde gelegt.

In manchen Fällen, insbesondere bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

Da Faktor IX-Präparate nach Rekonstitution nur maximal 8 Stunden stabil sind und daher nicht aufbewahrt werden können, muss der Verwurf berücksichtigt werden, folglich wird der Verbrauch pro Injektion abgebildet.

Der Verbrauch an Durchstechflaschen wurde auf der Grundlage des gewichtadjustierten Bedarfs an I. E. Faktor IX/Injektion packungsgrößenoptimiert gestückelt. So wurde zum Beispiel für einen Erwachsenen mit einem Bedarf an 2 975 I. E./Injektion diese zusammengesetzt aus zwei Durchstechflaschen mit jeweils 2 000 I.E. und 1 000 I.E. Faktor IX.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung (I.E. pro kg KG)	Dosis/Patient/Behandlungstag (I.E.)	Verbrauch nach Wirkstärke (I.E.) pro Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke (DFL) <sup>6</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Albutrepenonacog alfa	35 – 50	<u>Erwachsene</u>			
		2 975 – 4 250	1 x 2 000 1 x 1 000 bis 1 x 3 500 1 x 250 1 x 500	52,1	52,1 x 2 000 52,1 x 1 000 bis 52,1 x 3 500 52,1 x 250 52,1 x 500
		<u>12 - &lt; 18 Jahre</u>			
		2 163 – 3 090	1 x 2 000 1 x 250 bis 1 x 2 000 1 x 1 000 1 x 250	52,1	52,1 x 2 000 52,1 x 250 bis 52,1 x 2 000 52,1 x 1 000 52,1 x 250
Albutrepenonacog alfa	35 – 50	<u>6 - &lt; 12 Jahre</u>			
		1 144,5 – 1 635	1 x 1 000 1 x 250 bis 1 x 1 000 1 x 500	52,1	52,1 x 1 000 52,1 x 250 bis 52,1 x 1 000 52,1 x 500

<sup>6</sup> Der Jahresdurchschnittsverbrauch an Durchstechflaschen wurde auf die wirtschaftlichste Stückelung der benötigten I.E. pro Injektion bezogen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung (I.E. pro kg KG)	Dosis/Patient/ Behandlungstag (I.E.)	Verbrauch nach Wirkstärke (I.E.) pro Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke (DFL) <sup>6</sup>
			1 x 250		52,1 x 250
		<u>&lt; 6 Jahre</u> 528,5 - 755	1 x 500 1 x 250 bis 1 x 1 000	52,1	52,1 x 500 52,1 x 250 bis 52,1 x 1 000
	75	<u>Erwachsene</u>			
		6 375	1 x 3 500 1 x 2 000 1 x 1 000	26,1 – 36,5	26,1 x 3 500 26,1 x 2 000 26,1 x 1 000 bis 36,5 x 3 500 36,5 x 2 000 36,5 x 1 000
		<u>12 - &lt; 18 Jahre</u>			
		4 635	1 x 3 500 1 x 1 000 1 x 250	26,1 – 36,5	26,1 x 3 500 26,1 x 1 000 26,1 x 250 bis 36,5 x 3 500 36,5 x 1 000 36,5 x 250
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor IX					
Nonacog alfa	40	<u>Erwachsene</u>			
		3 400	1 x 3 000 1 x 500	91,3 – 121,7	91,3 x 3 000 91,3 x 500 bis 121,7 x 3 000 121,7 x 500
		<u>12 - &lt; 18 Jahre</u>			
		2 472	1 x 2 000 1 x 500	91,3 – 121,7	91,3 x 2 000 91,3 x 500 bis 121,7 x 2 000 121,7 x 500
		<u>6 - &lt; 12 Jahre</u>			
		1 308	1 x 1 000 1 x 500	91,3 – 121,7	91,3 x 1 000 91,3 x 500 bis 121,7 x 1 000 121,7 x 500

Bezeichnung der Therapie	Dosierung (I.E. pro kg KG)	Dosis/Patient/ Behandlungstag (I.E.)	Verbrauch nach Wirkstärke (I.E.) pro Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke (DFL) <sup>6</sup>
	63,7	<u>&lt; 6 Jahre</u>			
		961,9	1 x 1 000	52,1 – 121,7	52,1 x 1 000 bis 121,7 x 1 000
Nonacog beta pegol	40	<u>Erwachsene</u>			
		3 400	1 x 2 000 1 x 1 000 1 x 500	52,1	52,1 x 2 000 52,1 x 1 000 52,1 x 500
		<u>12 - &lt; 18 Jahre</u>			
		2 472	1 x 2 000 1 x 500	52,1	52,1 x 2 000 52,1 x 500
Nonacog gamma	40 – 60	<u>Erwachsene</u>			
		3 400 – 5 100	1 x 3 000 1 x 500 bis 1 x 3 000 1 x 2 000 1 x 250	91,3 – 121,7	91,3 x 3 000 91,3 x 500 bis 121,7 x 3 000 121,7 x 2 000 121,7 x 250
		<u>12 - &lt; 18 Jahre</u>			
		2 472 – 3 708	1 x 2 000 1 x 500 bis 1 x 3 000 1 x 500 1 x 250	91,3 – 121,7	91,3 x 2 000 91,3 x 500 bis 121,7 x 3 000 121,7 x 500 121,7 x 250
	40 – 80	<u>6 - &lt; 12 Jahre</u>			
		1 308 – 2 616	1 x 1 000 1 x 500 bis 1 x 2 000 1 x 500 1 x 250	91,3 – 121,7	91,3 x 1 000 91,3 x 500 bis 121,7 x 2 000 121,7 x 500 121,7 x 250
		<u>&lt; 6 Jahre</u>			
		604 - 1208	1 x 500 1 x 250 bis 1 x 1 000 1 x 250	91,3 – 121,7	91,3 x 500 91,3 x 250 bis 121,7 x 1 000 121,7 x 250
Eftrenonacog alfa	50 – 100	<u>Erwachsene</u>			
		4 250 – 8 500	2 x 3 000 1 x 2 000 1 x 500 bis 1 x 3 000 1 x 1 000 1 x 250	36,5 - 52,1	73 x 3 000 36,5 x 2 000 36,5 x 500 bis 52,1 x 3 000 52,1 x 1 000 52,1 x 250

Bezeichnung der Therapie	Dosierung (I.E. pro kg KG)	Dosis/Patient/ Behandlungstag (I.E.)	Verbrauch nach Wirkstärke (I.E.) pro Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke (DFL) <sup>6</sup>
		<u>12 - &lt; 18 Jahre</u>			
		3 090 – 6 180	1 x 3 000 1 x 250 Bis 2 x 3 000 1 x 250	36,5 - 52,1	52,1 x 3 000 52,1 x 250 Bis 73 x 3 000 36,5 x 250
	50 – 60	<u>6 - &lt; 12 Jahre</u>			
		1 635 – 1 962	1 x 1 000 1 x 500 1 x 250 bis 1 x 2 000	52,1	52,1 x 1 000 52,1 x 500 52,1 x 250 bis 52,1 x 2 000
		<u>&lt; 6 Jahre</u>			
		755 – 906	1 x 1 000	52,1	52,1 x 1 000
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor IX					
Humanplasmatische Präparate	20 – 40	<u>Erwachsene</u>			
		1 700 – 3 400	2 x 1 000 bis 3 x 1 000 1 x 500	91,3 – 121,7	182,6 x 1 000 bis 368,1 x 1 000 121,7 x 500
		<u>12 - &lt; 18 Jahre</u>			
		1 236 – 2 472	1 x 1 000 1 x 500 bis 2 x 1 000 1 x 500	91,3 – 121,7	91,3 x 1 000 91,3 x 500 bis 245,4 x 1 000 121,7 x 500
		<u>6 - &lt; 12 Jahre</u>			
		654 – 1 308	1 x 1 000 bis 1 x 1 000 1 x 500	91,3 – 121,7	91,3 x 1 000 bis 121,7 x 1 000 121,7 x 500
DFL = Durchstechflaschen					

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Albutrepenonacog alfa 250 I.E.	1 PLI	633,95 €	1,77 €	34,48 €	597,70 €
Albutrepenonacog alfa 500 I.E.	1 PLI	1 256,63 €	1,77 €	68,95 €	1 185,91 €
Albutrepenonacog alfa 1 000 I.E.	1 PLI	2 472,25 €	1,77 €	137,90 €	2 332,58 €
Albutrepenonacog alfa 2 000 I.E.	1 PLI	4 886,88 €	1,77 €	275,80 €	4 609,31 €
Albutrepenonacog alfa 3 500 I.E.	1 PLI	8 508,82 €	1,77 €	482,65 €	8 024,40 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor IX</b>					
Nonacog alfa 250 I.E.	1 PLI	287,27 €	1,77 €	15,28 €	270,22 €
Nonacog alfa 500 I.E.	1 PLI	563,22 €	1,77 €	30,56 €	530,89 €
Nonacog alfa 1 000 I.E.	1 PLI	1 115,15 €	1,77 €	61,12 €	1 052,26 €
Nonacog alfa 2 000 I.E.	1 PLI	2 197,93 €	1,77 €	122,23 €	2 073,93 €
Nonacog alfa 3 000 I.E.	1 PLI	3 268,09 €	1,77 €	183,35 €	3 082,97 €
Nonacog beta pegol 500 I.E.	1 PLI	958,33 €	1,77 €	52,43 €	904,13 €
Nonacog beta pegol 1 000 I.E.	1 PLI	1 893,87 €	1,77 €	104,87 €	1 787,23 €
Nonacog beta pegol 2 000 I.E.	1 PLI	3 730,11 €	1,77 €	209,74 €	3 518,60 €
Nonacog gamma 250 I.E.	1 PLI	255,33 €	1,77 €	13,51 €	240,05 €
Nonacog gamma 500 I.E.	1 PLI	499,38 €	1,77 €	27,02 €	470,59 €
Nonacog gamma 1 000 I.E.	1 PLI	987,49 €	1,77 €	54,05 €	931,67 €
Nonacog gamma 2 000 I.E.	1 PLI	1 950,41 €	1,77 €	108,10 €	1 840,54 €
Nonacog gamma 3 000 I.E.	1 PLI	2 896,81 €	1,77 €	162,15 €	2 732,89 €
Eftrenonacog alfa 250 I.E.	1 PLI	474,33 €	1,77 €	0,00 €	472,56 €
Eftrenonacog alfa 500 I.E.	1 PLI	937,39 €	1,77 €	0,00 €	935,62 €
Eftrenonacog alfa 1 000 I.E.	1 PLI	1 853,27 €	1,77 €	0,00 €	1 851,50 €
Eftrenonacog alfa 2 000 I.E.	1 PLI	3 648,92 €	1,77 €	0,00 €	3 647,15 €
Eftrenonacog alfa 3 000 I.E.	1 PLI	5 444,57 €	1,77 €	0,00 €	5 442,80 €
<b>Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor IX</b>					
Haemonine 500 I.E.	1 PLI	472,12 €	1,77 €	25,52 €	444,83 €
Haemonine 1 000 I.E.	1 PLI	932,96 €	1,77 €	51,03 €	880,16 €
Abkürzungen: PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung					

Stand Lauer-Tab: 15. März 2022

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft

Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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

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

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

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

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. Dezember 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 15. Oktober 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Albutrepenonacog alfa beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Oktober 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Albutrepenonacog alfa beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Januar 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. Januar 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Februar 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 21. Februar 2022 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 29. März 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. April 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. Dezember 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. Februar 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	21. Februar 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	1. März 2022 15. März 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	29. März 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. April 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 7. April 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **5. Beschluss**

**des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:**

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):**

**Albutrepenonacog alfa (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Hämophilie B, kongenitaler Faktor-IX-Mangel)**

Vom 7. April 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. April 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Januar 2022 (BAnz AT 29.04.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

### **I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:**

- 1. Die Angaben zu Albutrepenonacog alfa in der Fassung des Beschlusses vom 1. Dezember 2016 (BAnz AT 27.01.2017 B6) werden aufgehoben.**
- 2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um Albutrepenonacog alfa wie folgt ergänzt:**

## **Albutrepenonacog alfa**

Beschluss vom: 7. April 2022

In Kraft getreten am: 7. April 2022

BAnz AT 12.05.2022 B5

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

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

Idelvion kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 7. April 2022):**

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie von Albutrepenonacog alfa:**

rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

### **Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>7</sup>**

Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B

---

<sup>7</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-137), sofern nicht anders indiziert.

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

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

### Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B

ca. 560 - 720 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Idelvion (Wirkstoff: Albutrepenonacog alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19. Januar 2022):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/idelvion-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/idelvion-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Albutrepenonacog alfa sollte durch in der Therapie von Patienten mit Hämophilie B erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

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

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

## Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient	
Zu bewertendes Arzneimittel:		
Albutrepenonacog alfa	Erwachsene	361 672,47 € - 546 269,59 €
	12 - < 18 Jahre	271 285,22 € - 399 845,82 €
	6 - < 12 Jahre	152 667,59 € - 214 453,50 €
	< 6 Jahre	92 926,08 € - 121 527,42 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:		
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor IX		
Nonacog alfa	Erwachsene	329 945,42 € - 439 806,76 €
	12 - < 18 Jahre	237 820,07 € - 317 006,59 €
	6 - < 12 Jahre	144 541,60 € - 192 669,36 €
	< 6 Jahre	54 822,75 € - 128 060,04 €
Nonacog beta pegol	Erwachsene	323 538,92 €
	12 - < 18 Jahre	230 424,23 €
Nonacog gamma	Erwachsene	292 477,72 € - 585 800,52 €
	12 - < 18 Jahre	211 006,17 € - 419 077,60 €
	6 - < 12 Jahre	128 026,34 € - 310 478,61 €
	< 6 Jahre	64 881,43 € - 142 598,32 €
Eftrenonacog alfa	Erwachsene	404 653,41 € - 564 595,51 €
	12 - < 18 Jahre	308 190,26 € - 414 572,84 €
	6 - < 12 Jahre	169 829,33 € - 190 016,52 €
	< 6 Jahre	96 463,15 €
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor IX		
Human-plasmatische Präparate <sup>8</sup>	Erwachsene	160 717,22 € - 375 482,23 €
	12 - < 18 Jahre	120 971,59 € - 268 366,76 €
	6 - < 12 Jahre	80 358,61 € - 161 251,28 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

### **II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 7. April 2022 in Kraft.**

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

<sup>8</sup> Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu Haemonine®. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

Berlin, den 7. April 2022

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:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Albutrepenonacog alfa  
(Überschreitung 50-Millionen-Euro-Grenze: Hämophilie B, kongenitaler Faktor-IX-Mangel)**

**Vom 7. April 2022**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. April 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Januar 2022 (BAnz AT 29.04.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- Die Angaben zu Albutrepenonacog alfa in der Fassung des Beschlusses vom 1. Dezember 2016 (BAnz AT 27.01.2017 B6) werden aufgehoben.
- Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um Albutrepenonacog alfa wie folgt ergänzt:

**Albutrepenonacog alfa**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. Mai 2016):

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

Idelvion kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 7. April 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

- Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B

Zweckmäßige Vergleichstherapie von Albutrepenonacog alfa:

rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-137), sofern nicht anders indiziert.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

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

Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B

ca. 560 bis 720 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Idelvion (Wirkstoff: Albutrepenonacog alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19. Januar 2022):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/idelvion-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/idelvion-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Albutrepenonacog alfa sollte durch in der Therapie von Patienten mit Hämophilie B erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient	
Zu bewertendes Arzneimittel:		
Albutrepenonacog alfa	Erwachsene	361 672,47 € – 546 269,59 €
	12 – < 18 Jahre	271 285,22 € – 399 845,82 €
	6 – < 12 Jahre	152 667,59 € – 214 453,50 €
	< 6 Jahre	92 926,08 € – 121 527,42 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor IX

Nonacog alfa	Erwachsene	329 945,42 € – 439 806,76 €
	12 – < 18 Jahre	237 820,07 € – 317 006,59 €
	6 – < 12 Jahre	144 541,60 € – 192 669,36 €
	< 6 Jahre	54 822,75 € – 128 060,04 €
Nonacog beta pegol	Erwachsene	323 538,92 €
	12 – < 18 Jahre	230 424,23 €
Nonacog gamma	Erwachsene	292 477,72 € – 585 800,52 €
	12 – < 18 Jahre	211 006,17 € – 419 077,60 €
	6 – < 12 Jahre	128 026,34 € – 310 478,61 €
	< 6 Jahre	64 881,43 € – 142 598,32 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient	
Eftrenonacog alfa	Erwachsene	404 653,41 € – 564 595,51 €
	12 – < 18 Jahre	308 190,26 € – 414 572,84 €
	6 – < 12 Jahre	169 829,33 € – 190 016,52 €
	< 6 Jahre	96 463,15 €
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor IX		
Human-plasmatische Präparate <sup>2</sup>	Erwachsene	160 717,22 € – 375 482,23 €
	12 – < 18 Jahre	120 971,59 € – 268 366,76 €
	6 – < 12 Jahre	80 358,61 € – 161 251,28 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. März 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

### II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 7. April 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 7. April 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

<sup>2</sup> Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu Haemonine®. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. Oktober 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Albutrepenonacog alfa eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 17. Januar 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

#### **2.2 Nutzenbewertung**

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

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

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

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

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

##### **2.2.4 Therapiekosten**

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

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

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

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

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

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Albutrepenonacog alfa (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Hämophilie B, kon



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Albutrepenonacog alfa (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Hämophilie B, kongenitaler Faktor-IX-Mangel)

#### Steckbrief

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

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.10.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.01.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.02.2022
- **Beschlussfassung:** Anfang April 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze)  
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt. Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-10-15-D-734)

### Modul 1

(pdf 212,45 kB)

### Modul 2

(pdf 710,69 kB)

### Modul 3

(pdf 725,29 kB)

### Modul 4

(pdf 3,42 MB)

## **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

### **Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

(pdf 308,29 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Albutrepenonacog alfa (Idelvion)

Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Haemophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel).

Idelvion kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B:

rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate

Stand der Information: Dezember 2020

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.*

## **Nutzenbewertung**

Die Nutzenbewertung wurde am 17.01.2022 veröffentlicht:

### **Nutzenbewertung IQWiG**

(pdf 463,46 kB)

## **Stellungnahmen**

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.02.2022
  - Mündliche Anhörung: 21.02.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 14.02.2021 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V  
Word**

(doc 57,50 kB)

### 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 **07.02.2022** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Albutrepenonacog alfa - 2021-10-15-D-734*). 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 beigelegt 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 21.02.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 14.02.2021 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang April 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Albutrepenonacog alfa (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Hämophilie B, kon  
**Zugehörige Verfahren**

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 21. Februar 2022 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

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

#### Ablauf

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

---

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

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
CSL Behring GmbH	07.02.2021
Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen e.V. (BDDH), PD. Dr. Jürgen Koscielny	30.01.2022
PD Dr. Martin Olivieri, Hämophiliezentrum LMU Klinikum Bereich Pädiatrie, Dr. von Haunersches Kinderspital	03.02.2022
Novo Nordisk Pharma GmbH	04.02.2021
Swedish Orphan Biovitrum GmbH	07.02.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	07.02.2021
Prof. Johannes Oldenburg, Universitätsklinikum Bonn	07.02.2021
GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	08.02.2021

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
CSL Behring GmbH						
Frau Ina Schmidt	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr PD Dr. Gromer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Averwesser	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Jülich	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen e.V. (BDDH)						
Herr PD Dr. Koscielny	nein	ja	ja	nein	nein	nein
PD Dr. Martin Olivieri, Hämophiliezentrum LMU Klinikum Bereich Pädiatrie, Dr. von Haunersches Kinderspital						
Herr PD Dr. Olivieri	ja	ja	ja	ja	nein	nein
Novo Nordisk Pharma GmbH						
Frau Dr. Stückemann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Kiencke	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Swedish Orphan Biovitrum GmbH						
Frau Dr. Bauer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Mechelke	ja	ja	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Prof. Johannes Oldenburg, Universitätsklinikum Bonn						
Herr Prof. Dr. Oldenburg	ja	ja	ja	ja	ja	nein
GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						
Herr PD Dr. Klamroth	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

### 5.1 Stellungnahme der CSL Behring GmbH

Datum	07.02.2022
Stellungnahme zu	Albutrepenonacog alfa/IDELVION®
Stellungnahme von	CSL Behring GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hämophilie B ist eine angeborene Blutgerinnungsstörung, bei der der Blutgerinnungsfaktor IX (FIX) in unzureichender Menge oder gar nicht vorhanden ist. Durch den Mangel an funktionalem FIX im Blutplasma kommt es zu einer gestörten Blutgerinnung und einer Verlängerung der Blutungsdauer. Selbst bei kleineren Blutgefäßverletzungen kann dies zu schweren Blutungen führen. Die Erkrankung ist unheilbar; die Betroffenen bedürfen einer lebenslangen Substitutionstherapie mit FIX.</p> <p>Vor 2016 bildeten plasmatische und (Standard-) rekombinante FIX-Präparate den Therapiestandard für die Behandlung der Hämophilie B in Deutschland. Dies hat sich mit Einführung der ersten Präparate mit verlängerter Halbwertszeit drastisch verändert: mittlerweile kommen halbwertszeitverlängerte rekombinante FIX-Präparate aufgrund der deutlichen patientenrelevanten Vorteile bei mehr als 75% der Patienten in Deutschland zum Einsatz – und unter diesen hat sich Albutrepenonacog alfa (IDELVION®) in der kurzen Zeitspanne seit der Zulassung 2016 als Therapiestandard etabliert (1).</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung kommt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu dem Schluss, dass anhand der vorgelegten Daten kein Zusatznutzen für Albutrepenonacog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) abgeleitet werden kann.</p> <p>CSL Behring adressiert in der vorliegenden Stellungnahme die nachfolgenden Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und das IQWiG benannte zVT „<i>Rekombinante oder aus humanem Plasma</i></li> </ul>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen und auf die Kommentierung unter „Stellungnahme zu spezifischen Aspekten“ verwiesen.</p>

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate“</i> entspricht nicht mehr dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. CSL Behring hat im Dossier zur Nutzenbewertung ausführlich dargelegt, weshalb nur halbwertszeitverlängerte rekombinante FIX-Präparate berücksichtigt werden sollten und unter diesen wiederum ausschließlich Eftrenonacog alfa (Alprolix®) als zVT für das Nutzenbewertungsverfahren in Frage kommt.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Die im Dossier vorgelegten indirekten Vergleiche weisen im Vergleich zu direkten Vergleichsstudien eine höhere Unsicherheit hinsichtlich der Aussagekraft der Analysen auf. Anders als das IQWiG hält CSL Behring die ermittelten Effekte jedoch für groß genug und, über die betrachteten Endpunkte hinweg, für hinreichend konsistent, um einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Albutrepenonacog alfa gegenüber Eftrenonacog alfa abzuleiten. Die in den klinischen Studien gezeigten Effekte zur Wirksamkeit, Sicherheit und Verbrauch von Albutrepenonacog alfa konnten auch in der deutschen Routineversorgung anhand der laufenden nicht-interventionellen Studie (CSL654_5005) beobachtet werden (2). Neueste, bislang noch unveröffentlichte Daten aus dieser nicht-interventionellen Studie unterstreichen diese Schlussfolgerung (3).</li><li>• Die im Dossier dargestellten Kosten von Albutrepenonacog alfa und der zVT Eftrenonacog alfa sind, wie eine Überprüfung zur</li></ul>	

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Berechnung ergeben hat, nicht korrekt. Die neu berechneten Kosten sind nachfolgend unter „spezielle Aspekte“ angegeben.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 6, Zeile 11–12  Seite 13, Zeile 25–27	<p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p><i>„Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt aus den dargestellten Optionen den rekombinanten Blutgerinnungsfaktor Eftrenonacog alfa aus.“</i></p> <p><i>„Der pU stellt neben den Kosten für Albutrepenonacog alfa nur die Kosten für Eftrenonacog alfa als zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Der pU macht keine Angaben zu den Kosten von weiteren Faktor-IX-Präparaten.“</i></p> <p><u>Position von CSL Behring:</u></p> <p>CSL Behring stellt an dieser Stelle klar, dass der Bestimmung der zVT <u>nicht</u> gefolgt wird. Im Dossier (Modul 3, Abschnitt 3.1.2) wird ausführlich dargelegt, weshalb das halbwegszeitverlängerte rekombinante FIX-Präparat Eftrenonacog alfa als <u>einzig</u>e zVT zur Beantwortung der Dossierfragestellung in Frage kommt (4). Da alle weiteren Präparate begründet von der Verwendung als zVT ausgeschlossen werden, ist aus Sicht von CSL Behring eine Darstellung der Kosten weiterer FIX-Präparate als weitere zVT-Optionen nicht erforderlich.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></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.</p>

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) ist ausschließlich Eftrenonacog alfa.	<p>Zusammenfassend liegt wenig Evidenz für die Behandlung von Hämophilie B vor. Es wurden weder hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit noch zur Frage des Nebenwirkungsprofils oder des Sicherheitsrisikos evidenzgesicherte Angaben gefunden, die dazu führen würden, dass eine Therapie mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten regelhaft in der Prophylaxe von Blutungen oder Behandlung der Hämophilie B vorzuziehen ist. Direkt vergleichende Studien von plasmatischen und rekombinanten Faktor IX Präparaten liegen nicht vor.</p> <p>Aus den vorliegenden G-BA Beschlüssen zur Nutzenbewertung der beiden niedrigfrequenten rekombinanten Faktor-IX-Präparate (Wirkstoffe Eftrenonacog alfa, Nonacog beta pegol) lassen sich ebenfalls keine Aussagen zur vergleichenden Wirksamkeit, Sicherheit und zum vergleichenden Nebenwirkungsprofil gegenüber anderen rekombinanten oder plasmatischen Faktor-IX-Präparaten ableiten, da keine vergleichenden Studien vorlagen. Eine mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion ist nur bei Patienten mit vorhandenen Faktor IX-Inhibitoren zugelassen und kommt daher für das vorliegende Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor IX-Präparate als gleichwertig anzusehen und kommen somit gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.
Seite 8, Zeile 34–36	<p><u>Anmerkung des IQWiG:</u>  <i>„In die MAIC-Analysen gehen jeweils nur die Ergebnisse der Studie CSL654_3001 für Albutrepenonacog alfa und der Studie B-LONG für Eftrenonacog alfa für Patienten ≥ 12 Jahre ein. Der pU begründet sein Vorgehen nicht.“</i></p> <p><u>Position von CSL Behring:</u>          Die Kritik des IQWiG hinsichtlich mangelnder Begründung der Vorgehensweise ist nur teilweise nachvollziehbar. Wie im Abschnitt 4.2.5.6 des Dossiers erläutert wird (5), kann für Patienten &lt;12 Jahre keine aussagekräftige MAIC-Analyse durchgeführt werden ohne das Aktivitätslevel als potenziellen Confounder zu berücksichtigen. Dieses kann zum Beispiel durch die Berücksichtigung der Anzahl der Blutungen in den 12 Monaten vor Einschluss in die Studie näherungsweise operationalisiert werden. Mit den vorliegenden Studien in dieser Altersgruppe ist dies jedoch nicht möglich. Gründe für die Nichtdurchführbarkeit ist die kleine Population an Patienten, die durch die notwendigen Matchingfaktoren „Alter“ und „Schweregrad“ in der MAIC-Analyse noch verkleinert wird. Eine</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator stellen grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung dar. Bei nicht randomisierten Vergleichen ohne Brückenkomparator sind für die Confounderadjustierung regelhaft nur solche Verfahren sinnvoll, die im Gegensatz zur MAIC-Analyse unter Verwendung von individuellen Patientendaten durchgeführt werden. Die MAIC-Analyse hingegen berücksichtigt Confounding auf Basis aggregierter Daten. Somit sind die vom pharmazeutischen Unternehmer</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hinzunahme weiterer Faktoren, wie zum Beispiel dem Aktivitätslevel, führt zu einer Nichtkonvergenz des statistischen Modells und damit zu nicht interpretierbaren Ergebnissen. Auf eine Durchführung der Analysen wurde daher verzichtet.</p> <p>Für die Patienten in der Studie CSL654_3003 gilt zum großen Teil, dass sie an den Studien CSL654_3001 und CSL654_3002 teilgenommen haben. Eine gepoolte Analyse von allen Patienten dieser Studie ist nicht sinnvoll, da diese sowohl Patienten &lt;12 Jahre, sowie Patienten ≥12 Jahre enthalten würde. Patienten, die in keiner der beiden Studien teilgenommen haben, mit Patienten aus der Studie B-YOND zu vergleichen, wäre sowohl aufgrund der geringen Patientenzahl, als auch aufgrund der unterschiedlichen Vorbehandlungen zwischen der Teilpopulation der Studie CSL654_3003 (Patienten hatten zuvor im Rahmen der Studien CSL654_3001 und CSL654_3002 Albutrepenonacog alfa erhalten) und der Studie B-YOND (Patienten hatten zuvor im Rahmen der Studien B-LONG bzw. Kids B-LONG Eftrenonacog alfa erhalten) nicht aussagekräftig. Auf eine Analyse wurde daher verzichtet.</p>	<p>vorgelegten Vergleiche auf Basis von MAIC-Analysen nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa geeignet.</p>
Seite 9, Zeile 2ff	<u>Anmerkung des IQWiG:</u>	

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>„Die rein deskriptive Gegenüberstellung der Ergebnisse einzelner Arme verschiedener Studien ist für die Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet, zumal der pU nicht die Ähnlichkeit der Studien für Intervention und Vergleich untersucht.</i></p> <p><i>MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator sind grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung. Bei nicht randomisierten Vergleichen ohne Brückenkomparator sind für die Confounderadjustierung regelhaft nur solche Verfahren sinnvoll, die im Gegensatz zur MAIC-Analyse unter Verwendung von individuellen Patientendaten durchgeführt werden. Die MAIC-Analyse hingegen berücksichtigt Confounding auf Basis aggregierter Daten. Somit sind die vom pU vorgelegten Ergebnisse auf Basis von MAIC-Analysen nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa geeignet. Darüber hinaus ist das Vorgehen des pU, die MAIC-Analysen nur selektiv für einzelne Endpunkte durchzuführen, nicht sachgerecht.“</i></p> <p><i>„Ungeachtet des Vorgehens des pU, liegen keine hinreichend großen Effekte vor, für die in der vorliegenden Situation eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator sicher ausgeschlossen werden kann, dass sie nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen.“</i></p> <p><u>Position von CSL Behring:</u></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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>CSL Behring ist sich der limitierten Aussagekraft der im Dossier dargestellten Analysen zur deskriptiven Gegenüberstellung der Ergebnisse bewusst. Diese dienen in erster Linie der Identifizierung von Endpunkten, in denen das Vorliegen eines Unterschieds zwischen Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa möglich erscheint. Nur in den Endpunkten, in denen ein solcher Unterschied zumindest in der deskriptiven Gegenüberstellung überhaupt vorlag, wurde mittels der dargestellten MAIC-Analyse der Versuch unternommen, diesen Unterschied genauer und mit höherer Aussagesicherheit zu quantifizieren.</p> <p>Da die zu den drei eingeschlossenen Studien mit der zVT Eftrenonacog alfa öffentlich verfügbaren Informationen nicht dem Detailgrad entsprechen, der erforderlich wäre, um die Studien hinsichtlich ausreichender Ähnlichkeit für einen Vergleich zu evaluieren, konnten solche Untersuchungen nicht umfänglicher durchgeführt werden als dies im Dossier unternommen wurde. Da zudem keine individuellen Patientendaten zu Eftrenonacog alfa öffentlich verfügbar sind, konnten solche in den MAIC-Analysen auch nicht zur Adjustierung herangezogen werden.</p> <p>Die vom IQWiG ausgeführten Limitationen sind zwar im Ansatz nachvollziehbar. Nichtsdestotrotz stellen die im Dossier dargestellten Analysen den angesichts der zugänglichen Datenlage bestmöglichen Ansatz zur Evidenzgenerierung dar. Entgegen der</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die rein deskriptive Gegenüberstellung der Ergebnisse einzelner Arme verschiedener Studien ist für die Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet. Des Weiteren untersucht der pharmazeutische Unternehmer nicht die Ähnlichkeit der Studien für Intervention und Vergleich.</p> <p>MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator stellen grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung dar. Bei nicht randomisierten Vergleichen ohne Brückenkomparator sind für die Confounderadjustierung regelhaft nur solche Verfahren sinnvoll, die im Gegensatz zur MAIC-Analyse unter Verwendung von individuellen Patientendaten durchgeführt werden. Die MAIC-Analyse hingegen berücksichtigt Confounding auf Basis aggregierter Daten. Somit sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Vergleiche auf Basis von MAIC-Analysen nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa geeignet.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Einschätzung des IQWiG hält CSL Behring die in den Endpunkten zur annualisierten Blutungsrate und zum Faktorverbrauch in der Prophylaxe mittels MAIC berechneten Unterschiede für groß genug, um einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Albutrepenonacog alfa gegenüber Eftrenonacog alfa abzuleiten.</p> <p>Neueste Datenerhebungen basierend auf einer proprietären longitudinalen Patienten- und Volumen-Tracking-Plattform in Deutschland zeigen, dass sich Albutrepenonacog alfa bereits wenige Jahre nach der Zulassung im klinischen Alltag als Therapiestandard etabliert hat und bereits bei der Hälfte der Prophylaxe-Patienten in Deutschland als Standardtherapie eingesetzt wird (1). Diese Entwicklung in der Versorgungsrealität, sprich, im täglichen Einsatz am Patienten, bekräftigt somit eindeutig die Vorteile von Albutrepenonacog alfa im direkten Vergleich mit den anderen auf dem Markt verfügbaren FIX-Präparaten. Die in den klinischen Studien gezeigten Effekte zur Wirksamkeit, Sicherheit und Verbrauch von Albutrepenonacog alfa konnten auch in der deutschen Routineversorgung anhand der laufenden nicht-interventionellen Studie (CSL654_5005) beobachtet werden (2). Neueste, bislang noch unveröffentlichte Daten aus dieser nicht-interventionellen Studie unterstreichen diese Schlussfolgerung (3).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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)
Seite 10, Zeile 4–5	<p><u>Anmerkung des IQWiG:</u>  <i>„Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Albutrepenonacog alfa einen beträchtlichen Zusatznutzen ohne Angabe einer Aussagesicherheit ableitet.“</i></p> <p><u>Position von CSL Behring:</u>            Die Kritik hinsichtlich einer fehlenden Angabe zur Aussagesicherheit ist nicht nachvollziehbar. CSL Behring trifft dazu im Dossier an der dafür vorgesehenen Stelle (Modul 4, Abschnitt 4.4.1) die klare Aussage <i>„Aufgrund der beschriebenen Einschränkungen besitzen alle im vorliegenden Dossier hinsichtlich eines Zusatznutzens getroffenen Einschätzungen die Aussagekraft eines Anhaltspunkts.“</i>            (5)</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u>            Es wird ein Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.</p>	Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.
Seite 14, Zeile 5–11	<p><u>Anmerkung des IQWiG:</u>  <i>„Die Dosierung von Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa richtet sich nach dem Körpergewicht. Angaben hierzu gewinnt der pU aus dem Mikrozensus 2017 des Statistischen Bundesamtes für beide Geschlechter. Er gibt ein durchschnittliches Körpergewicht pro Altersgruppe an (&lt; 6 Jahre: 12,7 kg, 6 bis &lt; 12 Jahre: 32,3 kg, 12 bis</i></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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>&lt; 18 Jahre: 58,4 kg, Erwachsene: 76,5 kg). Unter Berücksichtigung der ausschließlich männlichen Bevölkerung pro Altersgruppe ergibt sich jeweils ein höheres durchschnittliches Körpergewicht. Daraus folgt unter Berücksichtigung von Verwurf überwiegend ein höherer Verbrauch je Altersgruppe als vom pU angegeben.“</i></p> <p><u>Position von CSL Behring:</u></p> <p>Da IDELVION® nicht geschlechtsspezifisch zugelassen ist (6), wird auf die ausschließliche Bezugnahme auf das durchschnittliche Gewicht der männlichen Bevölkerung verzichtet. Die Gewichtgruppen sind ohnehin nur als Modellrechnung anzusehen. Zur Ermittlung der Dosierung und des Verbrauchs muss das individuelle Gewicht des jeweiligen Patienten berücksichtigt werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Darstellung und Berücksichtigung des Verbrauchs wie im Dossier.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Es wird der theoretische Jahresverbrauch von Albutrepenonacog alfa sowie der Wirkstoffe (Faktor IX-Präparate) der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt, der zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B benötigt wird. Der Verbrauch wird gemäß der jeweiligen Fachinformation pro Injektion für die relevanten Altersgruppen (Kinder bis unter 6 Jahre, Kinder ab 6 bis unter 12 Jahre, Jugendliche ab 12 bis unter 18 Jahre und Erwachsene) berechnet. Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht eines männlichen Erwachsenen von 85 kg, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“, angenommen. Für das</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		zugrundeliegende Durchschnittsgewicht (kg) in der jeweiligen männlichen Altersgruppe unter 18 Jahren wurde der Mittelwert der Altersgruppe verwendet: 12 bis unter 18 Jahre: 61,8 kg; 6 bis unter 12 Jahre: 32,7 kg; unter 6 Jahre: 15,1 kg.
Seite 14, Zeile 28–30, Seite 15, Zeile 11–18, Zeile 36–39 und Seite 16, Zeile 1–2	<p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p><i>„Die Angaben des pU zum Apothekenabgabepreis je N1-Packung von Albutrepenonacog alfa weichen geringfügig von den Angaben in der Lauer-Taxe mit Stand vom 15.07.2021 ab.“</i></p> <p><i>„Die unterschiedliche Vorgehensweise bei der Berechnung der N1-Packung (siehe 1) und insbesondere der 29 N1-Packungen (siehe 2) ist nicht nachvollziehbar. Der pU legt für die Kostenberechnung einer fiktiven N3-Packung 2 unterschiedliche Apothekenverkaufspreise für identische Einzelpackungen zugrunde. Dies begründet er nicht mit entsprechenden Quellen. Werden für identische Einzelpackungen jeweils derselbe Apothekenverkaufspreis gemäß Lauer-Taxe abzüglich des Apothekenrabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V und des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V zugrundegelegt, ergeben sich jeweils höhere Kosten im Vergleich zu den vom pU ausgerechneten Kosten für eine fiktive N3-Packung.“</i></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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>„Für Albutrepenonacog alfa ergeben sich unter Berücksichtigung der Kosten von 30 N1-Packungen auf Grundlage der Kosten von 1 N1-Packung (Berechnung siehe Abschnitt 3.2.3) und des anfallenden überwiegend höheren Verbrauchs (siehe Abschnitt 3.2.2) jeweils höhere Arzneimittelkosten pro Jahr im Vergleich zu den vom pU ausgerechneten Kosten, außer für die Obergrenze bei Erwachsenen, die rechnerisch nicht nachvollziehbar und folglich überschätzt ist.“</i></p> <p><u>Position von CSL Behring:</u></p> <p>Gemäß § 3 Packungsgrößenverordnung (PackungsV) dürfen Arzneimittel zur Behandlung von Hämophilie im Rahmen der definierten Normgrößen zusammengestellt und als Abgabe einer Einzelpackung bewertet werden (7). Laut § 1 Absatz 1 PackungsV gilt, dass <i>„Packungen für die Dauertherapie und mit einer Anzahl von einzelnen Anwendungseinheiten für eine Behandlungsdauer von 100 Tagen [...] als N3 (große Packungsgröße) gekennzeichnet“</i> werden; <i>„dies gilt auch für Packungen, deren Anzahl von einzelnen Anwendungseinheiten um nicht mehr als 5 Prozent niedriger ist“</i> (7). Die N3-Normgröße für Antihämorrhagika bei Injektionen oder Infusionen entspricht demnach laut Deutschem Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 30 Einzelpackungen für die N3-Packungsgröße (8). Im Sinne der PackungsV sind auch 29 Packungen (5% von 30 entspricht einem</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.</p> <p>Die Herleitung der Jahrestherapiekosten ist mit Beschlussfassung den Tragenden Gründen zu entnehmen.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Abzug von 1,5 Packungen, somit <math>30 - 1,5 = 28,5</math>, aufgerundet 29 Packungen) möglich. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten im Dossier (4) wurde angenommen, dass somit bei der Abgabe von bis zu 30 Einzelpackungen nur <b>einmalig</b> der Apothekenzuschlag (fest und variabel) sowie Notdienstzuschlag anfällt. Im Dossier wurde mit 30 Einzelpackungen gerechnet, da dies die wirtschaftlichste, größtmögliche Menge an verordneten Stückzahlen pro Einzelabgabe ist. Angenommen wurde, dass der N1-Preis bei Abgabe einer N1-Einzelpackung und der „fiktive“ N1-Preis sowie der „fiktive“ N3-Preis bei Zusammenstellung von 30 N1-Packungen (<math>1 \times N1 + 29 \times</math> „fiktive“ N1) als Abgabe im Sinne einer Einzelpackung und somit nur einmaliger Berücksichtigung von Apothekenzuschlägen und Notdienstzuschlag gelte.</p> <p>Eine erneute Prüfung hat ergeben, dass der Apothekenzuschlag bei der Zusammenstellung im Sinne einer Einzelpackung weiterhin anfällt, obwohl Logistik/Handlung und Beratung nur einmal anfallen (9). Die Jahrestherapiekosten wurden daraufhin mit einer einheitlichen Berücksichtigung der N1-Packungspreise ohne Annahme einer „fiktiven“ N3-Zusammenstellung erneut berechnet (s. unten).</p> <p>Die Jahrestherapiekosten wurden auf Grundlage der aktuellen LAUER-Steuer-Stände vom 01.02.2022 neu berechnet. Bei der Berechnung der Therapiekosten im Dossier zu IDELVION® wurden</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
	<p>die Zahlen für die Obergrenze der Jahrestherapiekosten für Erwachsene bei der Therapie mit Albutrepenonacog alfa aufgrund einer fehlerhaften Tabellenverknüpfung bei der Kalkulation überschätzt. Ebenso ist im Rahmen der Prüfung aufgefallen, dass sich aufgrund eines Formelfehlers für die Untergrenze bei den &lt;6 Jährigen andere Therapiekosten ergeben. Die Berechnung wird nachfolgend korrigiert.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <table border="1" data-bbox="293 879 1171 1394"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie</th> <th>Bezeichnung der Patientengruppe</th> <th>Jahrestherapiekosten in €</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">Albutrepenonacog alfa</td> <td>Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel), davon:</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Alter &lt;6 Jahre</td> <td>93.002,52</td> </tr> <tr> <td>Alter 6–&lt;12 Jahre</td> <td>152.793,17–214.629,91</td> </tr> <tr> <td>Alter 12–&lt;18 Jahre</td> <td>270.021,26–378.029,77</td> </tr> <tr> <td>Erwachsene</td> <td>309.944,27–482.946,47</td> </tr> <tr> <td>Eftrenonacog alfa</td> <td>Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel), davon:</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten in €	Albutrepenonacog alfa	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel), davon:		Alter <6 Jahre	93.002,52	Alter 6–<12 Jahre	152.793,17–214.629,91	Alter 12–<18 Jahre	270.021,26–378.029,77	Erwachsene	309.944,27–482.946,47	Eftrenonacog alfa	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel), davon:		
Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten in €																	
Albutrepenonacog alfa	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel), davon:																		
	Alter <6 Jahre	93.002,52																	
	Alter 6–<12 Jahre	152.793,17–214.629,91																	
	Alter 12–<18 Jahre	270.021,26–378.029,77																	
	Erwachsene	309.944,27–482.946,47																	
Eftrenonacog alfa	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel), davon:																		

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="288 523 539 571"></td> <td data-bbox="539 523 891 571">Alter &lt;6 Jahre</td> <td data-bbox="891 523 1171 571">73.426,53–121.627,39</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 571 539 619"></td> <td data-bbox="539 571 891 619">Alter 6–&lt;12 Jahre</td> <td data-bbox="891 571 1171 619">169.969,03–190.172,82</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 619 539 667"></td> <td data-bbox="539 619 891 667">Alter 12–&lt;18 Jahre</td> <td data-bbox="891 619 1171 667">283.803,14–397.324,40</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 667 539 715"></td> <td data-bbox="539 667 891 715">Erwachsene</td> <td data-bbox="891 667 1171 715">368.787,66–516.302,72</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="288 715 1171 743">Quelle: (10)</td> </tr> </table>		Alter <6 Jahre	73.426,53–121.627,39		Alter 6–<12 Jahre	169.969,03–190.172,82		Alter 12–<18 Jahre	283.803,14–397.324,40		Erwachsene	368.787,66–516.302,72	Quelle: (10)			
	Alter <6 Jahre	73.426,53–121.627,39															
	Alter 6–<12 Jahre	169.969,03–190.172,82															
	Alter 12–<18 Jahre	283.803,14–397.324,40															
	Erwachsene	368.787,66–516.302,72															
Quelle: (10)																	

## Literaturverzeichnis

1. CSL Behring. Datenerhebung basierend auf einer proprietären longitudinalen Patienten- und Volumen-Tracking-Plattform in Deutschland. Data on File. 2021.
2. CSL Behring. Eine prospektive, nichtinterventionelle Studie zur Beobachtung der Wirksamkeit eines rekombinanten Albumin-Fusionsproteins aus rekombinatem Blutgerinnungsfaktor IX und rekombinatem Albumin (rIX-FP) bei Patienten mit Hämophilie B. Interimanalyse 2020-10-26.2020.
3. Oldenburg J, Holzhauser S, Wenning S, Olivieri M, Pfrepper C. An interim analysis of a prospective, non-interventional study in Germany evaluating real-world experience with rIX-FP in patients with haemophilia B. In: Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. (GTH), editor. GTH 2022 66th Annual Meeting; Leipzig 2022.
4. CSL Behring GmbH. Dossier zum Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Albutrepenonacog alfa (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Hämophilie B, kongenitaler Faktor-IX-Mangel) – rIX-FP (IDELVION®). Modul 3 A: Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung. Stand: 15.10.2021. 2021.
5. CSL Behring GmbH. Dossier zum Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Albutrepenonacog alfa (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Hämophilie B, kongenitaler Faktor-IX-Mangel) – rIX-FP (IDELVION®). Modul 4 A: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Stand: 15.10.2021. 2021.
6. CSL Behring. Fachinformation IDELVION. Stand Februar 2021. 2021. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 01.02.2022]
7. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Bestimmung und Kennzeichnung von Packungsgrößen für Arzneimittel in der vertragsärztlichen Versorgung. 2020. Verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/packungsv/>. [Zugriff am: 01.02.2022]
8. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Packungsgrößen Anlage 1 - Übersicht der Messzahlen. Stand: Januar. 2022. Verfügbar unter: <https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Packungsgroesse/n/node.html>. [Zugriff am: 01.02.2022]
9. Bundesministerium für Gesundheit. Evaluationsbericht des Bundesministeriums für Gesundheit zu der Vertriebswegänderung und den gesetzlichen Folge-änderungen für plasmatisch und gentechnologisch hergestellte Gerinnungsfaktorenzubereitungen zur Behandlung von Hämophilie durch das Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV). 2021. Verfügbar unter: [https://bddh.org/fileadmin/user\\_upload/0491-21.pdf](https://bddh.org/fileadmin/user_upload/0491-21.pdf). [Zugriff am: 01.02.2022]
10. CSL Behring GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten für die Stellungnahme. 2022.

## 5.2 Stellungnahme des Berufsverbands der Deutschen Hämostaseologen e.V.

Datum	29. Januar 2022
Stellungnahme zu	Albutrepenonacog alfa/Idelvion
Stellungnahme von	<i>Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen e.V. (BDDH) Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Koscielny</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen e.V. (BDDH); Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Koscielny

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nachfolgend werden stellvertretend die Position und Erfahrungen der Mitglieder des Berufsverbandes der Deutschen Hämostaseologen e.V. (BDDH) dargelegt.	
<p><b>Aktuelle Evidenzsituation in der Hämophilie B</b></p> <p>Direkt vergleichende Studien fehlen in der Hämophilie B. Indirekte Vergleiche von Studiendaten in der Hämophilie B sind wegen der großen Unschärfe nur bedingt hilfreich. Prospektive, nichtinterventionelle Studien (NIS) zur Beobachtung der Wirksamkeit und Nebenwirkungen und eigene Erfahrungen sind für den klinischen Alltag von größerer Bedeutung.</p> <p>In der prospektiven und randomisierten SPINART-Studie (Study of Prophylaxis in Adults Randomized Trial (RCT)) aus dem Jahr 2017 wurden von 2008 bis 2013 Patienten mit schwerer Hämophilie A im Alter von 12–50 Jahren eingeschlossen. Die Patienten erhielten entweder eine Prophylaxe (42 Patienten, Altersmedian 29 Jahre) oder eine Bedarfstherapie (42 Patienten, Altersmedian 29 Jahre) und wurden für drei Jahre beobachtet. Es zeigte sich eine hohe Adhärenz bei der Prophylaxe-Gruppe (Gabe alle 2,37 Tage, erwartet war alle 2,33 Tage). Während der Faktorenverbrauch pro Jahr in der Prophylaxegruppe etwa 2,5-fach höher lag als in der Bedarfsgruppe (4.102 IE/kg/Jahr vs. 1.700 IE/kg/Jahr), ließ sich die Blutungsrate deutlich und hochsignifikant um 93,9 % reduzieren (<math>p &lt; 0,0001</math>). Die jährliche</p>	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

<p>Blutungsrate lag in der Prophylaxegruppe insgesamt bei 0,7 vs. 37,4 (Bedarfstherapie) und die jährliche Anzahl der Gelenkeinblutungen bei 0,3 vs. 27,3 (1).</p> <p>Weitere Querschnitts- und longitudinalen Analysen belegen analog die hohe Evidenz der Prophylaxe auch in der Hämophilie B; sie ist inzwischen in Ländern mit einem modernen Gesundheitssystem der Therapiestandard für die schweren Verlaufsformen der Hämophilie A und B (2, 3, 4, 5, 6). Weitere RCT für jedes Gerinnungsfaktorenpräparat sind damit nicht (mehr) zu fordern.</p> <p>Da die Hämophilie B noch seltener als die Hämophilie A auftritt und auch die Patienten mit Hämophilie B derzeit nach unserer Erfahrung keine hohe Bereitschaft für die Durchführung von RCT erkennen lassen, bleibt die Planung und Durchführung von RCT schwierig für mögliche Studienzentren. Im Bereich des BDDH besteht eine große Zurückhaltung für die Durchführung von RCT einzig zum Zwecke eines direkten Faktorproduktvergleiches.</p>	
<p><b>Eigene Erfahrungen mit Albutrepenonacog alfa</b></p> <p>Das Fusionsprotein Albutrepenonacog alfa ist seit 2016 im klinischen Einsatz innerhalb der Zentren des BDDH. Die Dosierung beträgt in den allermeisten Fällen einmal wöchentlich 35-50 I.E./kg Körpergewicht. Allein im Hämophiliezentrum der Charité liegen mittlerweile 120 Patientenjahre Erfahrung im Erwachsenenbereich bei der Anwendung von Albutrepenonacog alfa vor. Gerinnungsfaktorenkonzentrate mit verlängerter Halbwertszeit (EHL) werden mittlerweile bei allen Patienten mit Hämophilie B in der Charité angewandt. 2 von 3 Patienten, ca. 66%, mit schwerer Hämophilie B, im Erwachsenenbereich erhalten Albutrepenonacog alfa als Standardtherapie in der Charité.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Innerhalb der Zentren des BDDH liegt der Anteil von EHL bei allen Patienten mit Hämophilie B bei über 90 %.

Albutrepenonacog alfa ist sehr gut verträglich und wirkt außerhalb der Prophylaxe auch bei der Behandlung von Blutungen oder bei operativen Eingriffen ausgezeichnet. Es besteht Einigkeit über die Unbedenklichkeit für die Anwendung von Albutrepenonacog alfa unter der hämostaseologisch tätigen Ärzteschaft und auch der damit therapierten Patienten.

Zudem sind bei Anwendung von Albutrepenonacog alfa deutlich weniger Injektionen und laboranalytische Messungen erforderlich als unter Verwendung eines Standardhalbwertszeitpräparates (SHL).

Die Faktorenumstellungen von Standardhalbwertszeitpräparaten auf EHL bei den Patienten mit Hämophilie B gingen komplikationslos und ohne nennenswerte Risiken einher. Bei Umstellung erfolgt die erste Gabe im behandelnden Zentrum. Es ist obligat, eine pharmakokinetische Untersuchung (Halbwertszeitbestimmung) durchzuführen. Daher werden anfänglich häufigere Visiten (Faktorspiegelbestimmung mit chromogen Test und Einphasentest, Hemmkörpertiterbestimmung, Überprüfung der Verträglichkeit, klinisches Ansprechen auf das neue Prophylaxeregime, schnelle Erfassung von möglichen Durchbruchblutungen) im Zentrum durchgeführt. Es wird über die Rekonstitutionssysteme und Lagerungsmodalitäten informiert. Des Weiteren werden Dosierungen und Häufigkeit von Faktorkonzentratgaben (Dosierungsabstände) im Blutungsfall bestimmt und die Patienten darüber informiert.

Albutrepenonacog alfa ist zulassungsgemäß in allen Altersgruppen uneingeschränkt anwendbar. Die Bildung von hemmenden Antikörpern, Thromboembolien oder renale Komplikationen sind im Erwachsenenbereich bis dato nicht zu beobachten gewesen.

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 Daten konnte jedoch kein Nachweis einer klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität durch die Reduktion der erforderlichen Injektionsfrequenz erbracht werden, da die Daten insgesamt nicht zur Bewertung eines Zusatznutzen herangezogen werden konnten.

<p>Auch im pädiatrischen Bereich sind bisher keinerlei Hemmkörperentwicklungen bei der Behandlung von zuvor therapienaiven Patienten (PUPs) im Bereich des BDDH beobachtet worden.</p> <p>Albutrepenonacog alfa weist im Vergleich zu den bisher angewandten SHL-Präparaten auch nur ein geringes thromboembolisches Risiko auf. Im European Haemophilia Safety Surveillance System (EUHASS) sind diese Unterschiede erkennbar und mitdokumentiert (<a href="http://web.euhass.org">http://web.euhass.org</a>).</p> <p>In der Regel werden deutlich höhere Talspiegel (&gt;3%) bei vielen Patienten mit Hämophilie B unter einer Therapie mit Albutrepenonacog alfa gefunden. Damit besteht eine sehr hohe, zuverlässige Wirksamkeit. Die annualisierte Blutungsrate (ABR) liegt bei den erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie B in der Charité unter 0,5.</p> <p>Bei pädiatrischen Teilnehmern der Zulassungsstudien – ab vier Jahren Lebensalter – wurde zusätzlich die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit Hilfe eines hämophiliespezifischen Fragebogens (Haemo-QoL) untersucht (7). Verglichen wurde jeweils der Punktwert am Anfang und am Ende der Studie. Eine Abnahme des Punktwertes im Vergleich zum Ausgangswert bedeutete Verbesserung der Lebensqualität. Als Schwelle für das Ansprechen, also eine Verbesserung der Lebensqualität, wurde eine halbe Standardabweichung des Ausgangswertes definiert. Diesbezüglich weist die Therapie mit Albutrepenonacog alfa einen Vorteil auf. Damit ermöglicht Albutrepenonacog alfa die Anwendbarkeit eines angemessenen bio-psycho-sozialen Behandlungsmodells in der Therapie der Hämophilie B.</p>	
<p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</b></p> <p>Die wichtigsten Kriterien zur Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind: Aktuelle Leitlinien, die Pharmakokinetik und</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</p>

damit verbundenen die erreichten FIX-Talspiegel, die Wirksamkeit, und die Therapieadhärenz der Patienten.

Aktuelle Studien weisen darauf hin, dass ein Faktor VIII- oder IX-Talspiegel von 1% nicht ausreichend für die Gelenksgesundheit zu sein scheint (3). Dies trifft auch für die Prävention sogenannter Mikroblutungen (kleinste Blutungen in der Gelenkschleimhaut) zu, so dass aktuell höhere Talspiegel (>3%) bei den Patienten mit Hämophilie A oder B angestrebt werden (6). *Gerinnungsfaktor-IX-Konzentrate* mit verlängerter Halbwertszeit (EHL) haben gegenüber den Standardhalbwertszeitpräparaten (SHL) eine deutliche, um bis das 5-fache verlängerte Halbwertszeit. Eine Halbwertszeitverlängerung ist Voraussetzung, um dem Patienten längere Applikationsintervalle und damit eine Reduktion der Anzahl notwendiger Injektionen und höhere Faktortalspiegel im Rahmen der Prophylaxe bei Hämophilie zu ermöglichen und darüber hinaus die Adhärenz zu erleichtern.

Standardhalbwertszeitpräparate (SHL) kommen seit 2019 im Bereich der Hämophilie B im Erwachsenenbereich der Charité standardmäßig gar nicht mehr zum Einsatz. Die SHL haben aus medizinischen Gründen nur noch eine untergeordnete Rolle in der Therapie der Hämophilie B und können deshalb nicht mehr als zweckmäßig angesehen werden. Dies gilt auch für Patienten jenseits des 65. Lebensjahres, da auch für diese Patienten auf Basis eigener Erfahrungen und Daten aus der Nichtinterventionellen Studie zu Albutrepenonacog alfa aus Deutschland mittlerweile ausreichend Evidenz vorliegt (8).

Diese Vorteile sind gemäß den Empfehlungen aktueller Leitlinien folglich auch bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu berücksichtigen.

Es sollten deshalb EHL, unter Berücksichtigung der zugelassenen Altersgruppen, als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden. SHL stellen aufgrund der genannten Vorteile der EHL und der untergeordneten Rolle bei der Versorgung der Patienten mit Hämophilie B aus unserer Sicht keine zweckmäßige Vergleichstherapie mehr dar.

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.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerFO Kriterien zu berücksichtigen.

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

Aus den vorliegenden G-BA Beschlüssen zur Nutzenbewertung der beiden niedrigfrequenten rekombinanten Faktor-IX-Präparate (Wirkstoffe Eftrenonacog alfa, Nonacog beta pegol) lassen sich ebenfalls keine Aussagen zur vergleichenden Wirksamkeit, Sicherheit und zum vergleichenden Nebenwirkungsprofil gegenüber anderen rekombinanten oder plasmatischen Faktor-IX-Präparaten ableiten, da keine vergleichenden Studien vorlagen. Eine mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion ist nur bei Patienten mit vorhandenen Faktor IX-Inhibitoren zugelassen und kommt daher für das vorliegende Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

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

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BDDH

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

## Literaturverzeichnis

1. Manco-Johnson MJ, Lundin B, Funk S, Peterfy C, Raunig D, Werk M, Kempton CL, Reding MT, Goranov S, Gercheva L, Rusen L, Uscaescu V, Pierdominici M, Engelen S, Pocoski J, Walker D, Hong W. Effect of late prophylaxis in hemophilia on joint status: a randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2017 Nov;15(11):2115-2124. doi: 10.1111/jth.13811. Epub 2017 Oct 10. PMID: 28836341.
2. Carcao M, Srivastava A. Factor VIII/factor IX prophylaxis for severe hemophilia. *Semin Hematol.* 2016 Jan;53(1):3-9. doi: 10.1053/j.seminhematol.2015.10.006. Epub 2015 Oct 26. PMID: 26805901.
3. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia.* 2020;26 Suppl 6:1-158.  
<https://elearning.wfh.org/resource/treatment-guidelines/>
4. Castaman G. The benefits of prophylaxis in patients with hemophilia B. *Expert Rev Hematol.* 2018 Aug;11(8):673-683. doi: 10.1080/17474086.2018.1489719. Epub 2018 Jul 18. PMID: 29909699.
5. Rayment R, Chalmers E, Forsyth K, Gooding R, Kelly AM, Shapiro S, et al. Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B. *British journal of haematology.* 2020.
6. Bundesärztekammer (BÄK). Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten - Gesamtnovelle 2020 in der vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats am 21.08.2020 beschlossenen Fassung. 2020. Verfügbar unter:  
[https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien\\_BAEK\\_zur\\_Therapie\\_mit\\_Blutkomponenten\\_und\\_Plasmaderivaten\\_-\\_Gesamtnovelle\\_2020.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten_-_Gesamtnovelle_2020.pdf).
7. von Mackensen S, Shah J, Seifert W, Kenet G. Health-related quality of life in paediatric haemophilia B patients treated with rIX-FP. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia.* 2019;25(1):45-53.
8. Oldenburg J et al. Real-world experience on the use of rIX-FP in patients with haemophilia B: Interim results from a prospective, non-interventional, post-market surveillance study in Germany, Posterpräsentation 65th Annual Meeting of the Society of Thrombosis and He-mostasis Research, 22-26 Februar 2021

### 5.3 Stellungnahme PD Dr. Olivieri

Datum	03.02.2022
Stellungnahme zu	Albutrepenonacog alfa (IDELVION®)
Stellungnahme von	<i>PD Dr. Martin Olivieri, Hämophiliezentrum LMU Klinikum Bereich Pädiatrie, Dr. von Haunersches Kinderspital</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. Martin Olivieri

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Krankheitsbild und Behandlungskonzept</u></b></p> <p>Die Hämophilie B ist mit einer Prävalenz von 1:30.000-40.000 eine seltene Erkrankung, die in Abhängigkeit vom Schweregrad mit einer leichten bis schweren Blutungsneigung einhergeht. Die Therapie der Blutung besteht derzeit in der unmittelbaren Substitution von Faktor IX. Um insbesondere bei der schweren Form spontane Blutungen und deren Folgeschäden wie eine Arthropathie, zu vermeiden erfolgt eine prophylaktische Behandlung. Hierfür stehen plasmatische und rekombinante Faktor IX Konzentrate zur Auswahl (1). Bei den rekombinanten Präparaten erfolgt zudem eine Unterteilung in Produkte mit einer „normalen Halbwertszeit (Standard Half Life – SHL Produkte; ca. <math>t_{1/2}</math> = 12- 18h) und solche mit einer verlängerten Halbwertszeit (Extended Half Life – EHL; ca. <math>t_{1/2}</math> = 82-102h) [2]. Somit mag es sich bei den Produkten möglicherweise nicht um ein „Orphan drug“ im Sinne der aktuellen Bewertungspraxis handeln, aber es erfolgt immer noch die Behandlung eines „Orphan Disease“. Hierbei muss man beachten, dass RCT im Bereich der seltenen Erkrankungen meist nur sehr eingeschränkt durchführbar sind und zudem den Patienten immer in einer Sondersituation – der Studiensituation – betrachten. Sie erlauben zwar die Beurteilung unter Idealbedingungen, für die Praxis sind jedoch Realbedingungen entscheidender. Entsprechend sollten primär „real world“ Daten für mögliche Vergleiche herangezogen werden bzw. sind in dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet von besonderer Bedeutung.</p> <p>Die Behandlung von Patienten und insbesondere Kindern mit chronischen Erkrankungen wie die Hämophilie B, erfolgt im Rahmen eines „Bio- Psycho- Sozialen- Behandlungskonzeptes“ (3):</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Martin Olivieri

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neben der medizinischen Betreuung/Versorgung/Behandlung</li> <li>- Werden psychische Probleme und deren Behandlung erfasst und frühzeitig behandelt</li> <li>- Sowie die Patienten in sozialen Fragestellungen/Krisensituationen begleitet und unterstützt.</li> </ul> <p>Eben in diesem Kontext muss gerade die Behandlung der Hämophilie B mehrdimensional betrachtet werden.</p> <p>Als Beispiel darf ich einen 3 Jahre alten Patienten anführen. Eine Behandlung mit einem SHL Produkt wie es bis zur Zulassung von Albutrepenonacog alfa Standard war, erfordert eine prophylaktische intravenöse Substitution 2-3Mal/Woche. In der Summe wurde dieses Kind somit 100-150Mal/Jahr gestochen, allein um die intravenöse Substitution durchzuführen. Nicht miteinberechnet sind hier die Fehlpunktionen aufgrund der schwierigen Venensituation bei Kindern oder zusätzliche Substitutionen im Rahmen von Blutungsnotfällen und Verletzungen. Ein EHL Produkt, hier Albutrepenonacog alfa, ermöglicht allein durch die verlängerte Halbwertszeit eine 50-60% Reduktion (mind. auf 1x/Woche; 52 Punktionen/Jahr) der notwendigen Punktionen und damit eine deutliche Reduktion der psychischen Belastungssituation der Kinder und der Familien mit einer dramatischen Verbesserung der Lebensqualität.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
<p><b><u>Differenzierung EHL und SHL</u></b></p> <p>Die Therapie mit EHL Produkten hat sich seit der Erstzulassung von Albutrepenonacog alfa vor 5 Jahren als Standardtherapie etabliert. In</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Martin Olivieri

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>meinem Zentrum betreuen wir aktuell 18 Patienten mit schwerer Hämophilie B und 12 Patienten mit mittelschwerer/leichter Hämophilie. Alle Patienten werden ausschließlich mit EHL Produkten behandelt. Ein Zusatznutzen im Vergleich zu SHL Produkten zeigt sich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Durch verlängerte Halbwertszeit und verbesserte Pharmakokinetik</li> <li>- Höhere Plasmaverfügbarkeit</li> <li>- Reduktion der jährlichen Blutungsrate durch das Erreichen höherer Talspiegel</li> <li>- Sehr gute Blutungskontrolle</li> <li>- Geringes Nebenwirkungspotential</li> <li>- Hemmkörperrate „Null“</li> <li>- Hohe Patientenzufriedenheit durch deutliche bessere Lebensqualität</li> <li>- Deutliche Reduktion der psychischen Belastungssituation der Kinder und der Familien</li> </ul>	<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 Daten konnte jedoch kein Nachweis einer klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität durch die Reduktion der erforderlichen Injektionsfrequenz erbracht werden, da die Daten insgesamt nicht zur Bewertung eines Zusatznutzen herangezogen werden konnten.</p>
<p>In Bezug auf die frühe Nutzenbewertung muss sicherlich eine Differenzierung der Produktegruppen in SHL und EHL erfolgen. Aufgrund des Zusatznutzens der EHL Produkte, der sich im klinischen Alltag und in Anbetracht eines Bio-Psycho-Sozialen Behandlungskonzeptes deutlich zeigt, stellen SHL im Anwendungsgebiet mittlerweile keine geeignete Vergleichstherapie mehr dar.</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: PD Dr. Martin Olivieri

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerFO Kriterien zu berücksichtigen.</p> <p>Zusammenfassend liegt wenig Evidenz für die Behandlung von Hämophilie B vor. Es wurden weder hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit noch zur Frage des Nebenwirkungsprofils oder des Sicherheitsrisikos evidenzgesicherte Angaben gefunden, die dazu führen würden, dass eine Therapie mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten regelhaft in der Prophylaxe von Blutungen oder Behandlung der Hämophilie B vorzuziehen ist. Direkt vergleichende Studien von plasmatischen und rekombinanten Faktor IX Präparaten liegen nicht vor.</p> <p>Aus den vorliegenden G-BA Beschlüssen zur Nutzenbewertung der beiden niedrigfrequenten rekombinanten Faktor-IX-Präparate (Wirkstoffe Eftrenonacog alfa, Nonacog beta pegol) lassen sich ebenfalls keine Aussagen zur vergleichenden Wirksamkeit, Sicherheit und zum vergleichenden Nebenwirkungsprofil gegenüber anderen rekombinanten oder plasmatischen Faktor-IX-Präparaten ableiten, da keine vergleichenden Studien vorlagen. Eine mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion ist nur bei Patienten mit vorhandenen Faktor IX-Inhibitoren zugelassen und kommt daher für das vorliegende Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.</p> <p>In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor IX-Präparate als gleichwertig anzusehen und kommen somit gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. Olivieri

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

## Literaturverzeichnis

- (1) Blutkomponenten und Plasmaderivaten - Gesamtnovelle 2020 in der vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats am 21.08.2020 beschlossenen Fassung. 2020. Verfügbar unter: [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien\\_BAEK\\_zur\\_Therapie\\_mit\\_Blutkomponenten\\_und\\_Plasmaderivaten\\_-\\_Gesamtnovelle\\_2020.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten_-_Gesamtnovelle_2020.pdf).
- (2) Mancuso ME, Santagostino E. Outcome of clinical trials with new extended half-life FVIII/IX concentrates. *Journal of clinical medicine*. 2017;6(4):39.
- (3) Wade DT, Halligan PW. The biopsychosocial model of illness: a model whose time has come. *Clin Rehabil*. 2017 Aug;31(8):995-1004. doi: 10.1177/0269215517709890. PMID: 28730890.

#### 5.4 Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	03.02.2022
Stellungnahme zu	Albutrepenonacog alfa/Idelvion®
Stellungnahme von	Novo Nordisk Pharma GmbH Brucknerstraße 1 55127 Mainz Dr. Katharina Thiele

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b> Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17.01.2022 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) der CSL Behring GmbH veröffentlicht.</p> <p>Albutrepenonacog alfa ist zugelassen zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). Es handelt es sich um eine Zulassung mit Orphan Drug-Status. CSL Behring hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen € überstieg. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate fest. CSL Behring folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und wählt aus den dargestellten Optionen den rekombinanten Blutgerinnungsfaktor Eftrenonacog alfa aus. Das IQWiG sieht in seiner Nutzenbewertung den Zusatznutzen als nicht belegt an, weil keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt wurden.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Bestverfügbare Evidenz für Arzneimittel, zur Behandlung eines seltenen Leidens (§ 5 Abs. 8 AM-NutzenV)</b></p> <p>Mangels direkt vergleichender Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie legte CSL Behring Matching-adjustierte indirekte Vergleiche (MAIC) für die patientenrelevante Endpunkte Spontane Blutung und Annualisierte Blutungsrate vor.</p> <p>MAIC Analysen haben sich international in der klinischen Forschung seit 2011 zur Adjustierung von indirekten Vergleichen etabliert. Allein im Cochrane Central Register of Controlled Trials befinden sich gegenwärtig 124 publizierte klinische Studien mit dieser Methode. Für Albutrepenonacog alfa werden für die MAIC-Analyse individuelle Patientendaten und für die Studien zu Eftrenonacog alfa aggregierte Daten herangezogen. Durch die Kombination von individuellen Patientendaten mit publizierten aggregierten Daten konnten mit dem MAIC-Verfahren vorhandene strukturelle Unterschiede zwischen den Studien ausgeglichen werden.</p> <p>MAIC-Analysen wurden vom IQWiG in der Vergangenheit mit dem Hinweis abgelehnt, dass möglicherweise nicht für alle wichtigen Faktoren adjustiert wurde (und auch nicht für die Faktoren, die nicht erhoben wurden). Auch für Albutrepenonacog alfa wurden die MAIC Analysen vom IQWiG aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Damit ist festzustellen, dass im Rahmen der IQWiG-Nutzenbewertung die bestverfügbare Evidenz nicht berücksichtigt wurde. Gemäß der Verfahrensordnung des G-BA und seiner Bewertungspraxis kann es in besonderen Versorgungssituationen gerechtfertigt sein, eine Bewertung des Zusatznutzens auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedriger Evidenzstufe vorzunehmen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator stellen grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung dar. Bei nicht randomisierten Vergleichen ohne Brückenkomparator sind für die Confounderadjustierung regelhaft nur solche Verfahren sinnvoll, die im Gegensatz zur MAIC-Analyse unter Verwendung von individuellen Patientendaten durchgeführt werden. Die MAIC-Analyse hingegen berücksichtigt Confounding auf Basis aggregierter Daten. Somit sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Vergleiche auf Basis von MAIC-Analysen nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa geeignet.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nach Auffassung von Novo Nordisk ist im vorliegenden Fall einer solchen besonderen Versorgungssituationen aufgrund der Seltenheit der Erkrankung angemessen Rechnung zu tragen. Der G-BA sollte deshalb seine Bewertung auf der Grundlage der vorliegenden bestverfügbaren Evidenz, d.h. von Unterlagen niedriger Evidenzstufe vornehmen. Die hier vorgelegten Daten sollten daher vom G-BA berücksichtigt werden.</p>	<p>Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.</p>

## 5.5 Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Datum	4. Februar 2022
Stellungnahme zu	Albutrepenonacog alfa/Idelvion®
Stellungnahme von	Swedish Orphan Biovitrum GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gegenstand dieser Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die am 17.01.2022 veröffentlicht wurde [1].</p> <p>Die zugrundeliegende Nutzenbewertung dient der Bewertung des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet: Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-(FIX)-Mangel). Es handelt sich hierbei um eine erneute Nutzenbewertung aufgrund der Überschreitung der Umsatzgrenze von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten gemäß § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V.</p> <p>Gemäß den Vorgaben des G-BA sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene FIX-Präparate als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt [1]. Mit dem Wirkstoff Eftrenonacog alfa (Alprolix®) vertreibt die Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi) in Deutschland ein rekombinantes, halbwertzeit-verlängertes FIX-Präparat, welches zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B in allen Altersgruppen zugelassen ist [2]. Sobi beteiligt sich am aktuellen Stellungnahmeprozess zu Albutrepenonacog alfa, da es um die Beantwortung grundsätzlicher Fragen geht, die für die derzeitige sowie die zukünftige Therapie der Hämophilie B von allgemeiner Bedeutung sind.</p> <p>Im Rahmen dieser Stellungnahme möchte sich Sobi zur vom G-BA festgesetzten zVT sowie zum im Dossier dargestellten indirekten</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleich zwischen Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa äußern.</p> <p><b>I. Anmerkungen zur festgelegten zVT:</b></p> <p>Im Rahmen der vorliegenden Bewertung wurde folgende zVT vom G-BA für Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate [1]</li> </ul> <p>Sobi sieht diese Festlegung kritisch, da die aktuelle klinische Realität aus den im Folgenden genannten Gründen nicht adäquat berücksichtigt wird. Insgesamt besitzen FIX-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit (EHL-rFIX) deutliche Vorteile gegenüber den aus humanem Plasma gewonnenen oder rekombinant hergestellten FIX-Präparaten mit Standardhalbwertszeit (pdFIX und SHL-rFIX). Daher können diese drei Klassen an FIX-Präparaten nicht als gleichermaßen zweckmäßig angesehen werden:</p> <p>1) Mit EHL-rFIX kann durch eine verbesserte Pharmakokinetik im Vergleich zu pdFIX bzw. SHL-rFIX eine Reduktion des Blutungsrisikos erreicht werden. Real-World-Erhebungen zeigen, dass die Patienten<sup>9</sup> durch die Umstellung von SHL-rFIX auf EHL-rFIX wesentlich seltener unter Blutungen leiden [3-6]. Gleichzeitig wird durch Therapie mit</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</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.</p> <p>Zusammenfassend liegt wenig Evidenz für die Behandlung von Hämophilie B vor. Es wurden weder hinsichtlich der therapeutischen</p>

<sup>9</sup> Aus Gründen der Prägnanz und einfacheren Lesbarkeit wird im Folgenden das generische Maskulin verwendet. Selbstverständlich werden dabei jedoch Personen aller Geschlechter gleichberechtigt angesprochen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>EHL-rFIX eine erhöhte körperliche Aktivität betroffener Patienten bei gleichzeitig weniger Schmerzen ermöglicht [6, 7]. Durch das Einsparen von Injektionen auf Grund längerer Dosierungsintervalle kann auch die von Patienten empfundene Krankheitslast reduziert werden, da die Patienten im Vergleich zur Behandlung mit pdFIX bzw. SHL-rFIX seltener mit ihrer lebenslangen Erkrankung konfrontiert werden [8]. Zudem werden mit erhöhten Blutungsraten assoziierte, niedrige FIX-Plasmakonzentrationen (Talspiegel) bei Therapie mit EHL-rFIX erst nach längerer Zeit erreicht [9]. Neben den genannten allgemeinen Vorteilen für alle Patienten können daher auch insbesondere Patienten mit problematischer Compliance von einer Behandlung mit EHL-rFIX profitieren [10, 11].</p> <p>2) In der klinischen Realität und im Versorgungsalltag in Deutschland werden Patienten zum überwiegenden Anteil mit EHL-rFIX behandelt<sup>10</sup>. So entfallen in der Versorgungsrealität im Zeitraum September 2020 – August 2021 ca. 70 % der insgesamt in Deutschland abgegebenen Internationalen Einheiten (I. E.) FIX auf die Klasse der EHL-rFIX. 18,5 % der abgegebenen I. E. sind SHL-rFIX zuzuordnen, die verbleibenden 11,6 % der abgegebenen I. E. werden durch pdFIX gedeckt. Dies zeigt deutlich, dass EHL-rFIX den Versorgungsstandard im klinischen Alltag in Deutschland darstellen.</p> <p>3) Die Versorgungsrelevanz von pdFIX geht seit der Einführung von EHL-rFIX kontinuierlich und stark zurück, im Meldejahr 2019 des</p>	<p>Wirksamkeit noch zur Frage des Nebenwirkungsprofils oder des Sicherheitsrisikos evidenzgesicherte Angaben gefunden, die dazu führen würden, dass eine Therapie mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten regelhaft in der Prophylaxe von Blutungen oder Behandlung der Hämophilie B vorzuziehen ist. Direkt vergleichende Studien von plasmatischen und rekombinanten Faktor IX Präparaten liegen nicht vor.</p> <p>Aus den vorliegenden G-BA Beschlüssen zur Nutzenbewertung der beiden niedrigfrequenten rekombinanten Faktor-IX-Präparate (Wirkstoffe Eftrenonacog alfa, Nonacog beta pegol) lassen sich ebenfalls keine Aussagen zur vergleichenden Wirksamkeit, Sicherheit und zum vergleichenden Nebenwirkungsprofil gegenüber anderen rekombinanten oder plasmatischen Faktor-IX-Präparaten ableiten, da keine vergleichenden Studien vorlagen. Eine mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion ist nur bei Patienten mit vorhandenen Faktor IX-Inhibitoren zugelassen und kommt daher für das vorliegende Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.</p> <p>In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor IX-Präparate als gleichwertig anzusehen und kommen somit gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.</p>

<sup>10</sup> Verordnungsdaten der INSIGHT Health GmbH & Co. KG für FIX-Präparate [November 2021]

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Deutschen Hämophileregisters entfällt nur noch etwa ein Viertel der in Deutschland verbrauchten I. E. an FIX auf plasmatische Präparate, 2016 lag dieser Anteil noch bei ca. 55 % [12]. Insbesondere bei der langfristigen prophylaktischen Behandlung von Kindern spielen pdFIX nur noch eine untergeordnete Rolle. So liegt der Anteil plasmatischer Präparate 2019 bei nur 13 % der von Kindern verbrauchten I. E. FIX in Deutschland, während dieser 2016 noch ca. 54 % betrug [12].</p> <p>4) Bereits bei Stellungnahmen zu Nutzenbewertungen im Jahr 2018 vertraten klinische Experten die Einschätzung, dass EHL-rFIX gegenüber pdFIX bzw. SHL-rFIX deutliche Vorteile zeigen, eine effektive Prophylaxe ermöglichen und daher als zVT zur Bewertung herangezogen werden sollten; dies gilt sowohl für das Anwendungsgebiet der Hämophilie B als auch der Hämophilie A [13-16].</p> <p>5) Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung liegen frühere Beschlüsse des G-BA für die Klasse der EHL-rFIX vor [17-19]. Präparate dieser Klasse sollten somit auf Grundlage der VerFO des G-BA bei der Bestimmung einer zVT bevorzugt herangezogen werden.</p> <p>All diese Gründe sprechen dafür, dass nur rekombinante Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit die aktuell gültige zVT für Bewertungen im Anwendungsgebiet der Hämophilie B darstellen können. Der G-BA wird gebeten, die festgelegte zVT dementsprechend zu überdenken.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>II. Anmerkungen zum vorgelegten indirekten Vergleich:</b></p> <p>Die CSL Behring GmbH legt in Modul 4 des vorliegenden Dossiers einen Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC) zwischen Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) und Eftrenonacog alfa (Alprolix®) vor. Zur allgemeinen Eignung eines MAIC zum Nachweis eines Zusatznutzens im Rahmen der frühen Nutzenbewertung sowie der methodischen Durchführung im vorliegenden Dossier hat das IQWiG in seiner Bewertung bereits ausführlich Stellung genommen [1].</p> <p>Sobi möchte im Rahmen dieser Stellungnahme auf zusätzliche publizierte Daten hinweisen, die ebenfalls einen Vergleich zwischen Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa mittels MAIC thematisieren und deren Ergebnisse sich nicht mit den Schlussfolgerungen des Dossiers decken. Im Rahmen der Untersuchungen von Astermark et al. [20] wurden die Ergebnisse der pivotalen Phase-III-Studien B-LONG [9] (Eftrenonacog alfa, patientenindividuelle Daten) und PROLONG-9FP [21] (Albutrepenonacog alfa, aggregierte Daten) ebenfalls hinsichtlich der annualisierten Blutungsraten (ABR) verglichen. Insgesamt zeigen sich hierbei vergleichbare ABR für Eftrenonacog alfa und Albutrepenonacog alfa.</p> <p>Für die Adjustierung des MAIC wurden dabei die Faktoren Alter, Gewicht, Blutungsrate vor Studienbeginn sowie Ethnie berücksichtigt. Zusätzlich wurde nach dem Behandlungsregime der Patienten vor Studienbeginn (Prophylaxe vs. Bedarfsbehandlung) unterschieden. Laut Aussage der Autoren [20] waren die Populationen nach Adjustierung hinsichtlich aller genannten Parameter ausgewogen („well balanced“).</p>	<p>Die rein deskriptive Gegenüberstellung der Ergebnisse einzelner Arme verschiedener Studien ist für die Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet. Des Weiteren untersucht der pharmazeutische Unternehmer nicht die Ähnlichkeit der Studien für Intervention und Vergleich.</p> <p>MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator stellen grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung dar. Bei nicht randomisierten Vergleichen ohne Brückenkomparator sind für die Confounderadjustierung regelhaft nur solche Verfahren sinnvoll, die im Gegensatz zur MAIC-Analyse unter Verwendung von individuellen Patientendaten durchgeführt werden. Die MAIC-Analyse hingegen berücksichtigt Confounding auf Basis aggregierter Daten. Somit sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Vergleiche auf Basis von MAIC-Analysen nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa geeignet.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die effektive Stichprobengröße nach Adjustierung liegt für Patienten mit vorheriger Prophylaxe bei 26 (ca. 63 % der Ausgangspopulation) und für Patienten mit Bedarfsbehandlung vor Studienbeginn bei 10 (ca. 26 % der Ausgangspopulation).</p> <p>Allerdings weisen die Autoren auf diverse Unterschiede im Design der Studien hin, so ließ beispielweise nur die Studie B-LONG Patienten zu, welche vor Studienbeginn eine Bedarfsbehandlung erfahren hatten, während alle Patienten in PROLONG-9FP prophylaktisch vorbehandelt waren. Zudem hatten ca. 28 % der Patienten in PROLONG-9FP bereits vor Studienbeginn eine Prophylaxe mit Albutrepenonacog alfa erhalten und waren somit zu einem gewissen Grad vorselektioniert, während alle Teilnehmer an B-LONG in Bezug auf Eftrenonacog alfa behandlungsnaiv waren [20]. In der Studie B-LONG wurde die Dosierung von Eftrenonacog alfa in der Regel mit dem Ziel von Talspiegeln zwischen 1 – 3 % der normalen FIX-Aktivität gewählt, während in der Studie zu Albutrepenonacog alfa im Mittel Talspiegel von 20 % der normalen FIX-Aktivität beobachtet wurden.</p> <p>Im Vergleich der adjustierten Populationen ergab sich für die vor Studienbeginn mit Prophylaxe behandelten Patienten eine ABR von 1,87 Blutungen pro Jahr für Eftrenonacog alfa und 1,58 für Albutrepenonacog alfa, womit sich ein statistisch nicht signifikantes Inzidenzratenverhältnis („Incidence Rate Ratio“) von 1,18 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,67 – 2,10 ergibt [20]. Für Patienten mit vorheriger Bedarfsbehandlung werden ABR von 2,25 für Eftrenonacog alfa und 2,22 für Albutrepenonacog alfa ermittelt, auch hier liegt das Inzidenzratenverhältnis mit 1,01 und einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,40 – 2,57 in einem nicht signifikanten Bereich.</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Autoren kommen daher zur Schlussfolgerung, dass die ABR für Eftrenonacog alfa und Albutrepenonacog alfa vergleichbar sind und somit keine Hinweise auf wesentliche Wirksamkeitsunterschiede der beiden Faktorpräparate mit verlängerter Halbwertszeit vorliegen [20]. Zudem wird erneut auf die deutlichen Unterschiede der avisierten Talspiegel zwischen den beiden Präparaten und Studien verwiesen (siehe oben).</p> <p>Einschränkend nennen die Autoren die geringe effektive Stichprobengröße der Analyse auf Grund der allgemein niedrigen Patientenzahlen, das einarmige Design beider Studien der Orphan-Drugs und zusätzlich die allgemeinen Limitation eines MAIC hinsichtlich Adjustierung aller möglichen Einflussfaktoren [20].</p> <p>Aus der Sicht von Sobi liegen daher keine belastbaren Daten vor, aus denen auf relevante Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden FIX-Präparaten mit verlängerter Halbwertszeit, Eftrenonacog alfa und Albutrepenonacog alfa, geschlossen werden kann. Die unterschiedlichen Talspiegel nach einer fachinformationskonformen Dosis liegen im Verteilungsvolumen der beiden Präparate begründet. Im Vergleich verlässt Eftrenonacog alfa zu größeren Teilen die Blutgefäße, bindet an Kollagen Typ IV im extravaskulären Raum und kann daher nicht im Plasma gemessen werden [22, 23].</p> <p>Eftrenonacog alfa wurde in einem umfangreichen klinischen Studienprogramm in Patienten aller Altersklassen untersucht, zusätzlich liegen inzwischen zahlreiche Real-World-Beobachtungen aus der klinischen Praxis vor [4, 5, 9, 24-31]. Eine zentrale Publikation der letzten Zeit stammt von Malec et al. [32] mit Daten von 90 Patienten aus USA und Kanada. Darin konnte gezeigt werden, dass Talspiegel</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>allein nur bedingt ein zuverlässiger Indikator für die Verhinderung spontaner Blutungen sind und darüber hinaus konnten große Unterschiede im klinischen Ansprechen zwischen Eftrenonacog alfa und Albutrepenonacog bestätigt werden. Während 0 % (0/37) der mit Eftrenonacog alfa behandelten Patienten spontane Blutungen aufwiesen, betrug dies bei Albutrepenonacog 62 % (16/26) [32]. Dabei zeigt Eftrenonacog alfa einen wirksamen Schutz vor spontanen Blutungsepisoden und stoppt traumatische Blutungen zuverlässig. Gleichzeitig weist Eftrenonacog alfa ein gutes Sicherheitsprofil ohne ungewöhnliche Signale sowie eine hohe Anwendungssicherheit auf. Zur prophylaktischen Behandlung ist regelhaft nur eine Injektion alle 7 – 10 Tage notwendig, wobei gemäß der Fachinformation auch Injektionsintervalle von <math>\geq 14</math> Tagen möglich sind [2].</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: 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)
	Es existieren keine Anmerkungen zu spezifischen Aspekten.	

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): IQWiG-Berichte – Nr. 1270, Albutrepenonacog alfa (Hämophilie B) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 25.01.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5184/2021-10-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Albutrepenonacog\\_alfa-D-734.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5184/2021-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Albutrepenonacog_alfa-D-734.pdf).
2. Swedish Orphan Biovitrum AB (2016): ALPROLIX; Fachinformation. Stand: Februar 2021 [Zugriff: 25.01.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Hermans C, Marino R, Lambert C, Mangles S, Sommerer P, Rives V, et al. (2020): Real-World Utilisation and Bleed Rates in Patients with Haemophilia B Who Switched to Recombinant Factor IX Fusion Protein (rIX-FP): A Retrospective International Analysis. *Advances in therapy*; 37(6):2988-98.
4. Peyvandi F, Garagiola I, Boscarino M, Ryan A, Hermans C, Makris M (2019): Real-life experience in switching to new extended half-life products at European haemophilia centres. *Haemophilia*; 25(6):946-52.
5. Shapiro A, Chaudhury A, Wang M, Escobar M, Tsao E, Barnowski C, et al. (2020): Real-world data demonstrate improved bleed control and extended dosing intervals for patients with haemophilia B after switching to recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) for up to 5 years. *Haemophilia*; 26(6):975-83.
6. Shrestha A, Su J, Li N, Barnowski C, Jain N, Everson K, et al. (2021): Physical activity and bleeding outcomes among people with severe hemophilia on extended half-life or conventional recombinant factors. *Res Pract Thromb Haemost*; 5(1):94-103.
7. Astermark J, Hermans C, Ezzalfani M, Aballea S, Santagostino E, Hakimi Z, et al. (2022): rFIXFc prophylaxis improves pain and levels of physical activity in haemophilia B: Post hoc analysis of B-LONG using haemophilia-specific quality of life questionnaires. *Haemophilia*; 28(1):18-26.
8. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. (2020): WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*; 26 Suppl 6(S6):1-158.
9. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, Ozelo MC, Valentino LA, Mahlangu JN, et al. (2013): Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *N Engl J Med*; 369(24):2313-23.
10. Wang C, Young G (2018): Clinical use of recombinant factor VIII Fc and recombinant factor IX Fc in patients with haemophilia A and B. *Haemophilia*; 24(3):414-9.
11. Lambert T, Benson G, Dolan G, Hermans C, Jimenez-Yuste V, Ljung R, et al. (2018): Practical aspects of extended half-life products for the treatment of haemophilia. *Ther Adv Hematol*; 9(9):295-308.
12. Paul-Ehrlich-Institut (2020): Deutsches Hämophileregister - Meldung nach § 21 Abs. 1a TFG: alle Tabellen und Grafiken seit 2008 (Stand 01.07.2020 Abschluss des alten DHR 1.0). [Zugriff: 20.08.2021]. URL: [https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/meldung-21-tfg-tabellen-grafiken.xlsx?\\_\\_blob=publicationFile&v=3](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/meldung-21-tfg-tabellen-grafiken.xlsx?__blob=publicationFile&v=3).
13. Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2018): 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 Nonacog beta pegol. [Zugriff: 26.01.2022]. URL: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/nonacog/nonacog-gth-dgho-stellungnahme.pdf>.

14. Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2019): 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 pegol. [Zugriff: 26.01.2022]. URL: [https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/turoctocog\\_alfa/turoctocog-alfa-pegol-gth-dgho-stellungnahme.pdf](https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/turoctocog_alfa/turoctocog-alfa-pegol-gth-dgho-stellungnahme.pdf).
15. Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2019): 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 Emicizumab (neues Anwendungsgebiet). [Zugriff: 26.01.2022]. URL: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/emicizumab/emicizumab-gth-dgho-stellungnahme-20190708.pdf>.
16. Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2019): 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 Damoctocog alfa pegol. [Zugriff: 05.10.2021]. URL: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/damoctocog-alfa/damoctocog-alfa-gth-dgho-stellungnahme-23-04-2019.pdf>.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Albutrepenonacog alfa; Verfahrensnummer D-227. [Zugriff: 26.01.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2776/2016-12-01\\_AM-RL-XII\\_Albutrepenonacog\\_D-227\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2776/2016-12-01_AM-RL-XII_Albutrepenonacog_D-227_BAnz.pdf).
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): 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; Verfahrensnummer D-233. [Zugriff: 26.01.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2804/2016-12-15\\_AM-RL-XII\\_Eftrenonacog-alfa\\_D-233\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2804/2016-12-15_AM-RL-XII_Eftrenonacog-alfa_D-233_BAnz.pdf).
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nonacog beta pegol; Verfahrensnummer D-322. [Zugriff: 26.01.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3290/2018-04-19\\_AM-RL-XII\\_Nonacog-beta-pegol\\_D-322\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3290/2018-04-19_AM-RL-XII_Nonacog-beta-pegol_D-322_BAnz.pdf).
20. Astermark J, Wojciechowski P, Aballea S, Hakimi Z, Nazir J, Klamroth R (2021): Efficacy of rFIXFc versus rIX-FP for the Treatment of Patients with Hemophilia B: Matching-Adjusted Indirect Comparison of B-LONG and PROLONG-9FP Trials. *J Blood Med*; 12:613-21.
21. Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, Pan-Petes B, Hanabusa H, Oldenburg J, et al. (2016): Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood*; 127(14):1761-9.
22. Nazeef M, Sheehan JP (2016): New developments in the management of moderate-to-severe hemophilia B. *J Blood Med*; 7:27-38.
23. Feng D, Stafford KA, Broze GJ, Stafford DW (2013): Evidence of clinically significant extravascular stores of factor IX. *J Thromb Haemost*; 11(12):2176-8.

24. Fischer K, Kulkarni R, Nolan B, Mahlangu J, Rangarajan S, Gambino G, et al. (2017): Recombinant factor IX Fc fusion protein in children with haemophilia B (Kids B-LONG): results from a multicentre, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol*; 4(2):e75-e82.
25. Pasi KJ, Fischer K, Ragni M, Kulkarni R, Ozelo MC, Mahlangu J, et al. (2020): Long-term safety and sustained efficacy for up to 5 years of treatment with recombinant factor IX Fc fusion protein in subjects with haemophilia B: Results from the B-YOND extension study. *Haemophilia*; 26(6):e262-e71.
26. Powell J, Shapiro A, Ragni M, Negrier C, Windyga J, Ozelo M, et al. (2015): Switching to recombinant factor IX Fc fusion protein prophylaxis results in fewer infusions, decreased factor IX consumption and lower bleeding rates. *Br J Haematol*; 168(1):113-23.
27. Traets MJM, Fischer K, Uitslager N, van der Valk P, van Galen KPM, Kremer Hovinga I, et al. Transition from Standard Half-life to Extended Half-life Products in Patients with Haemophilia A and B: A Single Center Experience (PB1442). XXVII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH); Melbourne, Australia2019.
28. Traets MJM, Fischer K, Uitslager N, van der Valk PR, Kremer Hovinga ICL, van Vulpen LFD, et al. (2020): Real-Life Pharmacokinetics of rFVIII-Fc and rFIX-Fc. *TH Open*; 4(4):e362-e4.
29. Wall C, Scott M, Hay CR, Collins PW, Xiang H, Shapiro S, et al., editors. A within-patient comparison of efficacy and outcome of recombinant FIX and FIXFc in haemophilia B in the UK (P074). 13th Annual Congress of the European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD); 2020; The Hague, Netherlands.
30. O'Donovan M, Bergin C, Quinn E, Singleton E, Roche S, Benson J, et al. (2021): Real-world outcomes with recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) prophylaxis: Longitudinal follow-up in a national adult cohort. *Haemophilia*; 27(4):618-25.
31. Nolan B, Klukowska A, Shapiro A, Rauch A, Recht M, Ragni M, et al. (2021): Final results of the PUPs B-LONG study: evaluating safety and efficacy of rFIXFc in previously untreated patients with hemophilia B. *Blood Adv*; 5(13):2732-9.
32. Malec LM, Croteau SE, Callaghan M, Matino D, Friedman KD, Sidonio RF (2019): Spontaneous Bleeding and Poor Bleeding Response with Extended Half-Life Factor IX Products: A Survey of Select US and Canadian Hemophilia Treatment Centers. *Blood*; 134(Supplement\_1):2407-.

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

Datum	07. Februar 2022
Stellungnahme zu	Albutrepenonacog alfa (Idelvion)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17. Januar 2022 eine Nutzenbewertung für Albutrepenonacog alfa (Idelvion) von CSL Behring GmbH veröffentlicht.</p> <p>Albutrepenonacog alfa wird angewendet zur Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Neubewertung legt der G-BA rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate fest, wobei der Hersteller den rekombinanten Blutgerinnungsfaktor Eftrenonacog alfa auswählt. Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da die eingereichten Daten als nicht geeignet bewertet werden. Der Hersteller leitet im Dossier hingegen einen beträchtlichen Zusatznutzen unter anderem mit der Begründung des geringeren Einsatzes des Faktorpräparats ab.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

## Literaturverzeichnis

## 5.7 Stellungnahme Professor Oldenburg

Datum	<< 07.Februar.2021 >>
Stellungnahme zu	<< Albutrepenonacog alpha/Idelvion >>
Stellungnahme von	<< <i>Prof. Johannes Oldenburg, Universitätsklinikum Bonn</i> >>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. J. Oldenburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Anmerkung: Eigene Erfahrungen mit Albutrepenonacog alpha und anderen SHL- und EHL-FIX-Konzentraten</b></p> <p>In Deutschland gibt es etwa 300 Patienten mit einer schweren Verlaufsform der Hämophilie B und schätzungsweise noch einmal 300 Patienten mit einer mittelschweren Verlaufsform der Hämophilie B sowie etwa 200 Patienten mit einer leichten Verlaufsform der Hämophilie B. Davon werden etwa 375 Patienten regelmäßig prophylaktisch mit FIX-Konzentrat behandelt.</p> <p>Am Bonner Hämophiliezentrum haben in 2021 58 Patienten mit einer schweren, 26 Patienten mit einer mittelschweren und 10 Patienten mit einer leichten Verlaufsform der Hämophilie B Faktor(F)IX-Konzentrat erhalten. Davon werden 67 Patienten regelmäßig prophylaktisch mit FIX-Konzentrat behandelt. Die weniger schweren Verlaufsformen sind aufgrund des ausgeprägten Zentrumcharakters des Hämophiliezentrums der Universitätsklinik Bonn weniger repräsentiert.</p> <p>Seit 2016 sind FIX-Konzentrate mit verlängerter Halbwertszeit (EHL) verfügbar (Albutrepenonacog alpha und Eftrenonacog alpha, seit 2018 auch Nonacog beta pegol), deren Anteil sich kontinuierlich erhöht hat und in 2022 die Therapie der Wahl bei etwa 90% der mit Prophylaxe behandelten Patienten am Bonner Hämophiliezentrum darstellt. Ähnlich ist die Entwicklung in ganz Deutschland und vielen Ländern Europas.</p> <p>Die EHL-FIX-Konzentrate weisen gegenüber den SHL-FIX-Konzentraten folgende Vorteile auf:</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. J. Oldenburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Hohe Talspiegel entsprechend oder höher als die in den Leitlinien der BÄK empfohlenen &gt;3-5%. In einer europäischen Studie konnte mit EHL-FIX-Konzentraten bei 67% der Patienten ein FIX-Talspiegel von &gt; 5% erreicht werden, mit einem SHL-FIX-Konzentrat war dies bei keinem Patienten möglich (Peyvandi et al. 2019). Die Zulassungsstudien (s. u. zweckmäßige Vergleichstherapie) der EHL-FIX-Konzentrate zeigten ebenfalls höhere FIX-Talspiegel als die Therapie mit SHL-FIX-Konzentrate.</li><li>2. Reduktion der ABR gegenüber SHL-FIX-Konzentraten. Nach Umstellung von einem SHL- auf ein EHL-FIX-Konzentrat zeigten 61% der Patienten eine Reduktion der jährlichen Blutungen von 20% bis 100% (Peyvandi et al. 2019). Die Zulassungsstudien (s. u. zweckmäßige Vergleichstherapie) der EHL-FIX-Konzentrate zeigten ebenfalls eine geringere jährliche Blutungsrate, als die Therapie mit SHL-FIX-Konzentrate.</li><li>3. Die lange Halbwertszeit von 80-100 Stunden der EHL-FIX-Konzentrate ermöglicht eine nur einmal wöchentliche Gabe (s. Zulassungsstudien, zahlreiche Real-World- und auch eigene Erfahrungen).</li><li>4. Zeitpunkt der Substitution bei den EHL-FIX-Konzentraten unabhängig von der Tageszeit aufgrund der hohen Talspiegel, während bei den SHL-FIX-Konzentraten die Substitution am Morgen erfolgen sollte, damit in der Nacht die Zeit der niedrigen und mit einem Blutungsrisiko einhergehenden Talspiegeln liegen. Diese Unabhängigkeit vom Zeitpunkt der FIX-Konzentratgabe hat eine große Bedeutung für die</li></ol>	

Stellungnehmer: Prof. J. Oldenburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlungsqualität und die Therapieadhärenz der Patienten (Oldenburg J, pers. Mitteilung).</p> <p>5. Die Aufhebung der Individualisierung der Therapieregime bei den EHL-FIX-Konzentraten. Alle Patienten erhalten die Dosis im Label (35 IE/kg bei Albutrepenonacog alpha, 50 IE/kg bei Eftrenonacog alpha und 40 IE/kg bei Nonacog beta pegol. Eine Dosisanpassung ist nur selten erforderlich, da alle Patienten mit der Dosis im Label innerhalb oder sogar oberhalb der in den Leitlinien empfohlenen Talspiegel liegen. Das macht die Therapie bei jedem Patienten auch hinsichtlich der Kosten planbar. Es gibt kaum noch eine patientenindividuelle Anpassung bei der Therapie mit EHL-FIX-Konzentraten (Oldenburg J, pers. Mitteilung).</p> <p>In einer retrospektiven Auswertung des Bonner Hämophiliezentrums aus 2021 im Zusammenhang mit der Umstellung von FIX-Konzentraten mit Standard-Halbwertszeit (SHL) auf solche mit verlängerter Halbwertszeit ergaben sich für die Prophylaxe pro Patient folgende Wochenmengen- bzw. Jahresmengenverbräuche (Oldenburg J pers. Mitteilung):</p> <p>Mittelwert: SHL 77 IE/kg/Woche (6396 IE/kg/Jahr), Albutrepenonacog alpha 36 IE/kg/Woche (1872/kg/Jahr), Eftrenonacog alpha 48 IE/kg/Woche (2496 IE/kg/Jahr), Nonacog beta pegol 40 IE/kg/Woche (2080 IE/kg/Jahr).</p> <p>Median: 77 IE/kg/Woche (4004 IE/kg/Jahr), Albutrepenonacog alpha 35 IE/kg/Woche (1820/kg/Jahr), Eftrenonacog alpha 47 IE/kg/Woche (2444 IE/kg/Jahr), Nonacog beta pegol 39 IE/kg/Woche (2028 IE/kg/Jahr).</p>	

Stellungnehmer: Prof. J. Oldenburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Mittelwert und der Median liegen bei den EHL sehr nah beieinander. Bei den SHLs liegen der Mittelwert und der Median weit auseinander. Dies ist bedingt durch den hohen Grad an Individualisierung, den die SHL-FIX-Konzentrate aufgrund der geringen Halbwertszeit und der angestrebten Talspiegel erfordern.</p> <p>Albutrepenonacog alpha hatte in 2021 bei den EHL-FIX-Konzentraten am Bonner Hämophiliezentrum einen Anteil von 37%. Kumulativ ergibt sich für Albutrepenonacog alpha seit 2016 ein kumulativer Beobachtungszeitraum von 113 Jahren. Die Erfahrungen hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit (Blutungsraten) sind sehr gut und unterscheiden sich nicht von anderen FIX-Konzentraten mit verlängerter Wirkdauer (Oldenburg J, pers. Mitteilung).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung: Zusatznutzen von Albutrepenonacog alpha gegenüber SHL-FIX-Konzentraten anerkennen</b></p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa zur Behandlung von Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel) wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine direkt vergleichende Studie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Die vorgelegten Analysen sind nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p>In der Gesamtschau ist für diese Patientenpopulation ein Zusatznutzen für Albutrepenonacog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p>
<p><b>Anmerkung: Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie von Albutrepenonacog alpha</b></p> <p>Die Vergleichstherapie ist die für das Krankheitsbild als allgemeiner Standard akzeptierte Therapie. Zudem sollte die</p> <p>FIX-Talspiegel von &gt; 3-5% in der Regel mit der im Label angegebenen Standarddosis mit einmal wöchentlichen FIX-Konzentratgaben aufgrund der langen FIX-Halbwertszeit von 80-100 Stunden erreichen oder sogar übertreffen. Dies zeigen die Zulassungsstudien der EHL-FIX-Konzentrate sehr eindrücklich (Kenet et. al. 2016, Martinowitz et al. 2015, Santagostini et al. 2016, Powell et al. 2013, Fischer et al. 2017, Pasi et al. 2020, Tiede et al. 2017, Young et al. 2016). Weitere Vorteile der EHL-</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</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.</p> <p>Zusammenfassend liegt wenig Evidenz für die Behandlung von Hämophilie B vor. Es wurden weder hinsichtlich der therapeutischen</p>

Stellungnehmer: Prof. J. Oldenburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>FIX-Konzentrate sind weiter oben unter Punkt „Eigene Erfahrungen mit Albutrepenonacog alpha“ angeführt.</p> <p>Peyvandi et al. beschreiben, dass mit der SHL-FIX-Konzentrat-Therapie kein Patient FIX-Talspiegel von &gt; 5% erreichte, während dies bei 67% der Patienten mit EHL-FIX-Konzentrat-Therapie der Fall war (Peyvandi et al. 2019).</p> <p>Entsprechend haben nicht nur wir an der Bonner Uniklinik, sondern die Hämophiliezentren deutschlandweit und auch viele Länder weltweit die Therapie der Hämophilie B auf EHL-FIX-Konzentrate umgestellt. Diese stellt heute ganz zweifelsfrei den Goldstandard der Hämophilie B-Therapie dar.</p> <p>Daher kann die Vergleichstherapie für Albutrepenonacog alpha eigentlich nur die Therapie mit anderen EHL-FIX-Konzentraten sein.</p> <p>Eine nachgeordnete Frage ist, ob eher Eftrenonacog alpha oder Nonacog beta pegol oder aber beide EHL-FIX-Konzentrate zu einer Vergleichstherapie herangezogen werden können.</p> <p>Für Eftrenonacog alpha spricht, dass es, wie Albutrepenonacog alpha, ebenfalls seit 2016 zur Therapie von allen Altersgruppen von Patienten mit Hämophilie B zugelassen ist. Nonacog beta pegol ist erst seit 2018 zugelassen und kann wegen der Methode der Pegylierung erst ab einem Patientenalter von 12 Jahren eingesetzt werden. Belastbare vergleichende Studien der EHL-FIX-Konzentrate gibt es derzeit nicht, sodass man bezüglich der entscheidenden Charakteristika wie Halbwertszeit, FIX-Talspiegel, jährliche Blutungsraten sowie Sicherheit und Wirksamkeit die Daten aus den Zulassungsstudien der einzelnen</p>	<p>Wirksamkeit noch zur Frage des Nebenwirkungsprofils oder des Sicherheitsrisikos evidenzgesicherte Angaben gefunden, die dazu führen würden, dass eine Therapie mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten regelhaft in der Prophylaxe von Blutungen oder Behandlung der Hämophilie B vorzuziehen ist. Direkt vergleichende Studien von plasmatischen und rekombinanten Faktor IX Präparaten liegen nicht vor.</p> <p>Aus den vorliegenden G-BA Beschlüssen zur Nutzenbewertung der beiden niedrigfrequenten rekombinanten Faktor-IX-Präparate (Wirkstoffe Eftrenonacog alfa, Nonacog beta pegol) lassen sich ebenfalls keine Aussagen zur vergleichenden Wirksamkeit, Sicherheit und zum vergleichenden Nebenwirkungsprofil gegenüber anderen rekombinanten oder plasmatischen Faktor-IX-Präparaten ableiten, da keine vergleichenden Studien vorlagen. Eine mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion ist nur bei Patienten mit vorhandenen Faktor IX-Inhibitoren zugelassen und kommt daher für das vorliegende Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.</p> <p>In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor IX-Präparate als gleichwertig anzusehen und kommen somit gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.</p>

Stellungnehmer: Prof. J. Oldenburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>EHL-FIX-Konzentrate als Grundlage heranziehen kann (Kenet et. al. 2016, Martinowitz et al. 2015, Santagostini et al. 2016, Powell et al. 2013, Fischer et al. 2017, Pasi et al. 2020, Tiede et al. 2017, Young et al. 2016)</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung: als zweckmäßige Vergleichstherapie EHL-FIX-Konzentrat anwenden</b></p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. J. Oldenburg

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)

## Literaturverzeichnis

Fischer K, Kulkarni R, Nolan B et al. Recombinant factor IX Fc fusion protein in children with haemophilia B (Kids B-LONG): results from a multicentre, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol* 2017; 4(2): e75-e82. [https://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(16\)30193-4](https://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(16)30193-4).

Kenet G, Chambost H, Male C et al. Long-acting recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in children. Results of a phase 3 trial. *Thromb Haemost* 2016; 116(4): 659-668. <https://dx.doi.org/10.1160/TH16-03-0179>.

Martinowitz U, Lissitchkov T, Lubetsky A et al. Results of a phase I/II open-label, safety and efficacy trial of coagulation factor IX (recombinant), albumin fusion protein in haemophilia B patients. *Haemophilia* 2015; 21(6): 784-790. <https://dx.doi.org/10.1111/hae.12721>.

Oldenburg J, Carcao M, Lentz SR, Mahlangu J, Mancuso ME, Matsushita T, Négrier C, Clausen WHO, Ehrenforth S, Young G. Once-weekly prophylaxis with 40 IU/kg nonacog beta pegol (N9-GP) achieves trough levels of >15% in patients with haemophilia B: Pooled data from the paradigm™ trials. *Haemophilia*. 2018 Nov;24(6):911-920. doi: 10.1111/hae.13608. Epub 2018 Sep 24. PMID: 30248217

Pasi KJ, Fischer K, Ragni M et al. Long-term safety and sustained efficacy for up to 5 years of treatment with recombinant factor IX Fc fusion protein in subjects with haemophilia B: Results from the B-YOND extension study. *Haemophilia* 2020; 26(6): e262-e271. <https://dx.doi.org/10.1111/hae.14036>.

Peyvandi F, Garagiola I, Boscarino M, Ryan A, Hermans C, Makris M. Real-life experience in switching to new extended half-life products at European haemophilia centres. *Haemophilia*. 2019 Nov;25(6):946-952. doi: 10.1111/hae.13834. Epub 2019 Aug 16. PMID: 31418967

Peyvandi F, Berger K, Seitz R, Hilger A, Hecquet ML, Wierer M, Buchheit KH, O'Mahony B, Bok A, Makris M, Mansmann U, Schramm W, Mannucci PM, Kreuth V initiative: European consensus proposals for treatment of hemophilia using standard products, extended half-life coagulation factor concentrates and non-replacement therapies. *Haematologica*. 2020 Aug;105(8):2038-2043. doi: 10.3324/haematol.2019.242735. Epub 2020 May 28. PMID: 32467138; PMCID: PMC7395279.

Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *N Engl J Med* 2013; 369(24): 2313-2323. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1305074>

Querschnittsleitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – Gesamtnovelle 2020. <https://www.bundesaerztekammer.de/aerzte/medizin-und-ethik/wissenschaftlicher-beirat/veroeffentlichungen/haemotherapietransfusionsmedizin/querschnitt-leitlinie/>

Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T et al. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood* 2016; 127(14): 1761-1769. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-09-669234>.

Srivastava A, Santagostino E, Dougall A et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* 2020; 26 Suppl 6: 1-158. <https://dx.doi.org/10.1111/hae.14046>

Tiede A, Abdul-Karim F, Carcao M, Persson P, Clausen WHO, Kearney S, Matsushita T, Négrier C, Oldenburg J, Santagostino E, Young G. Pharmacokinetics of a novel extended half-life glycoPEGylated factor IX, nonacog beta pegol (N9-GP) in previously treated patients with haemophilia B: results from two phase 3 clinical trials. *Haemophilia*. 2017 Jul;23(4):547-555. doi: 10.1111/hae.13191. Epub 2017 Feb 24. PMID: 28233381.

Young G, Collins PW, Colberg T, Chuansumrit A, Hanabusa H, Lentz SR, Mahlangu J, Mauser-Bunschoten EP, Négrier C, Oldenburg J, Patisroglu T, Santagostino E, Tehranchi R, Zak M, Karim FA. Nonacog beta pegol (N9-GP) in haemophilia B: A multinational phase III safety and efficacy extension trial (paradigm™4). *Thromb Res.* 2016 May;141:69-76. doi: 10.1016/j.thromres.2016.02.030. Epub 2016 Mar 2. PMID: 26970716.

## 5.8 Stellungnahme der GTH und der DGHO

Datum	7. Februar 2022
Stellungnahme zu	Albutrepenonacog alfa
Stellungnahme von	<i>GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

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

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Die erneute Nutzenbewertung von Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) wird nach Überschreitung der gesetzlich festgelegten Jahresumsatzschwelle von 50 Millionen Euro durchgeführt. Zwischenzeitlich wurden mit Eftrenonacog alfa und Nonacog beta pegol zwei weitere, neue Arzneimittel für die Hämophilie B durch den G-BA bewertet. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate festgelegt. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate</td> <td>beträchtlich</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p>		G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate	beträchtlich	-	nicht belegt	-	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>			
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																			
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																		
-	rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate	beträchtlich	-	nicht belegt	-																		

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)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Albutrepenonacog 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 Albumin.</li> <li>• Bei Behandlungsintervallen von 7-14 Tagen liegen die Blutungsraten im Bereich anderer plasmatischer oder rekombinanter FIX-Präparate, die 2-3mal wöchentlich appliziert werden.</li> <li>• Eine Bildung von Anti-FIX-Antikörpern wurde unter Albutrepenonacog alfa in den Zulassungsstudien nicht beobachtet.</li> </ul> <p>Die Anforderungen der Zulassungsbehörden unterscheiden sich bei Gerinnungspräparaten erheblich von der Methodik der Nutzenbewertung. Der Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa liegt in der Möglichkeit der Verlängerung der Infusionsintervalle auf bis zu 21 Tage.</p> <p>Mangels randomisierter Studien ist der Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa auch auf der Basis des jetzt vorgelegten Dossiers nicht zuverlässig quantifizierbar. Der durch die längeren Therapieintervalle zu erwartende Gewinn an Lebensqualität für die Patient*innen und eine verbesserte Adhärenz an das empfohlene Prophylaxeregime wird mit den in den Studien eingesetzten Instrumenten nicht nachgewiesen.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Hämophilie B ist eine seltene, X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung des Gerinnungssystems mit verminderter oder fehlender Synthese von Faktor IX. Klinisch werden die Schweregrade leicht, mittelschwer und schwer unterschieden. Sie korrelieren mit dem Ausmaß des Faktor-IX-Mangels [1].</p> <p>Für das Jahr 2019 wurden 784 Patienten mit Hämophilie B an das Deutsche Hämophilie-Register gemeldet [2]. Die Aufteilung nach Schweregrad ist</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- schwer            402 Patienten</li> <li>- mittel            161</li> </ul>	<p>Die einleitenden 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)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- leicht            158</li> <li>- subklinisch      63</li> </ul> <p>Die Zahl von Patienten mit schwerer Hämophilie B beträgt in Deutschland 4 pro 1 Mio. Einwohner. Diese Zahlen sind vergleichbar mit Daten aus Österreich und der Schweiz.</p> <p>Patienten mit schwerem Verlauf neigen seit der frühen Kindheit zu vermehrten Blutungen, spontan oder nach geringem Trauma, und zu verzögerter Blutstillung nach operativen Eingriffen. Besonders charakteristisch und morbiditätsträchtig sind Einblutungen in Gelenke, vor allem in die stärker beanspruchten Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenke. Als Zielgelenke werden die Gelenke eines Patienten bezeichnet, in die innerhalb eines Jahres mehr als 3 Blutungen auftraten. Zielgelenke haben wegen der blutungsbedingten Synovialitis (Gelenkinnenhaut-Entzündung) eine besonders hohe Empfindlichkeit für weitere Blutungen. Rezidivierende Blutungen können zu Destruktionen mit Versteifungen führen. Vor allem die Hämophilie-Arthropathie ist ein wesentlicher Faktor in der langfristigen Morbidität und Invalidisierung der Hämophilie-Patienten. Grundlage der Therapie bei schwerer Verlaufsform ist deshalb die prophylaktische Behandlung mit Faktorenkonzentraten.</p>	
<p><b>3.        Stand des Wissens</b></p> <p>Hämophilie B wird verursacht durch einen Mangel an Faktor IX, einer Serinprotease mit zentraler Bedeutung in der Koagulationskaskade. Im Unterschied zur Hämophilie A, verursacht durch große Inversionen innerhalb des FVIII-Gens, liegen der Hämophilie B häufig einzelne Punktmutationen oder Deletionen zugrunde. Dadurch sind bei vielen Patienten mit Hämophilie B Restaktivitäten von FIX-Protein nachweisbar.</p> <p>Die Betreuung von Patienten mit Hämophilie B hat in den letzten Jahrzehnten erhebliche Fortschritte gemacht [3]. Die Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie B, die nicht mit HIV infiziert sind, ist heute mit der Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung vergleichbar [4].</p> <p>In der Betreuung von Patienten mit Hämophilie B gibt es zwei Ansätze: Behandlung bei Bedarf oder Prophylaxe. Bei der Prophylaxe werden Patienten mit schwerer Erkrankung 2-3mal pro Woche intravenös mit FIX-Präparaten infundiert. Die Prophylaxe ist der Bedarfsbehandlung in Bezug auf die Vermeidung langfristiger</p>	<p>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>Gelenkschäden überlegen. Der Zieltalspiegel unter der Substitution ist aufgrund ihrer Seltenheit für die Hämophilie B schlechter untersucht als für die Hämophilie A.</p> <p>Für die Behandlung von Patienten mit Hämophilie B sind in Deutschland Plasma-basierte und rekombinante FIX-Präparate zugelassen. Die unter den Maßgaben der Zulassung erhobenen Daten zeigen eine hohe Wirksamkeit aller zugelassenen Plasma-basierten oder rekombinanten FIX-Präparate von <math>\geq 95\%</math> zur Beherrschung von typischen Blutungen z. B. in große Gelenke.</p> <p>Die Anforderungen der Zulassungsbehörden an neue Gerinnungsprodukte sehen den Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit an definierten, relativ kleinen Patientenpopulationen vor. Diese Anforderungen unterscheiden sich grundsätzlich von den methodischen Vorgaben der frühen Nutzenbewertung.</p> <p>Ein Problem bei regelmäßig substituionspflichtigen 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. Gründe sind möglicherweise die geringe Restaktivität von Faktor IX auch bei schwerer Erkrankung, eine geringere Immunogenität von FIX sowie die höhere molare Konzentration von FIX im Plasma. Das Risiko für die Entwicklung von Antikörpern gegen FIX hängt unter anderem vom Genotyp ab.</p> <p>Ein weiteres belastendes Problem in der prophylaktischen Therapie war die kurze Halbwertszeit (ca. 18 h) der verfügbaren FIX-Präparate. Neue, halbwertszeitverlängerte FIX-Präparate sind seit kurzem zugelassen und haben bereits Eingang in die Routineversorgung gefunden. Alle Präparate mit verlängerter Halbwertszeit sind in Tabelle 2 zusammengefasst:</p> <p><b>Tabelle 2: Neue Arzneimittel bei Hämophilie B</b></p>													
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="163 1265 618 1313">Präparat</th> <th data-bbox="629 1265 922 1313">Arzneimittel</th> <th colspan="2" data-bbox="922 1265 1357 1313">Zulassung</th> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <th data-bbox="922 1313 1142 1361">EMA</th> <th data-bbox="1142 1313 1357 1361">FDA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Präparat	Arzneimittel	Zulassung				EMA	FDA					
Präparat	Arzneimittel	Zulassung											
		EMA	FDA										

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)	
rFIX-FP (Albumin-Fusionsprotein)	Albutrepenonacog alfa	X	X		
rFIX-Fc (Fc-Fusionsprotein)	Eftrenonacog alfa	X	X		
N9-GP (rFIX-PEG, pegylierter FIX)	Nonacog beta pegol	X	X		
<p>Bei Albutrepenonacog alfa wurde ein rekombinantes FIX-Molekül mit Albumin fusioniert. Dadurch wird die Halbwertszeit auf etwa das Fünffache verlängert. Das erlaubt eine Verlängerung der Prophylaxe-Intervalle. Eine Verlängerung der Prophylaxe-Intervalle kann aufgrund der aufwendigen intravenösen Injektion zu einer verbesserten Adhärenz der Patienten an das empfohlene Therapieregime führen.</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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Albutrepenonacog alfa</b></p> <p><b>4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Albutrepenonacog alfa hat einen Orphan-Drug-Status. Entsprechend den AMNOG-Regularien wurde im ersten Verfahren vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Zum Vergleich geeignet sind alle zugelassenen, Plasma-basierten oder rekombinanten FIX-Präparate. Im klinischen Alltag haben die halbwertzeitverlängerten Faktor IX-Präparate die bisher eingesetzten Standard-Halbwertzeit-Faktor IX-Präparate zur Therapie der Hämophilie B weitgehend abgelöst.</p>	Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.												
	<p><b>4.2. Studien</b></p> <p>Basis des Dossiers sind Patientenkohorten aus vier nicht-randomisierten Studien, siehe Tabelle 2.</p> <p><b><i>Tabelle 2: Design der Zulassungsstudien zu Albutrepenonacog alfa</i></b></p> <table border="1" data-bbox="277 1206 1370 1367"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Alter der Patienten</th> <th>Behandlungsintervall</th> <th>Therapieziel</th> <th>N</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">CSL654_2004</td> <td rowspan="2">12-65 Jahre</td> <td rowspan="2">7 Tage</td> <td>Prophylaxe</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>Behandlung bei Bedarf</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Alter der Patienten	Behandlungsintervall	Therapieziel	N	CSL654_2004	12-65 Jahre	7 Tage	Prophylaxe	13	Behandlung bei Bedarf	4	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Studie	Alter der Patienten	Behandlungsintervall	Therapieziel	N										
CSL654_2004	12-65 Jahre	7 Tage	Prophylaxe	13										
			Behandlung bei Bedarf	4										

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)
	CSL654_3001	12-65 Jahre	7 Tage	Prophylaxe	40	
			7 Tage	Behandlung bei Bedarf, gefolgt von Prophylaxe	23	
	CSL654_3002	<12 Jahre	7 Tage	Prophylaxe	27	
	CSL654_3003	<12 – 70 Jahre	7, 10, 14 oder 21 Tage	Prophylaxe	83	
	<p>Es liegt keine randomisierte Studie zum Vergleich von Albutrepenonacog alfa mit einem oder mehreren, anderen FIX-Präparaten vor. Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten eines historischen Vergleichs mit Daten von Eftrenonacog alfa vor.</p>					Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b> <b>4. 3. 1. Mortalität</b> 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>					

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p>Die Bundesärztekammer hat die Ziele für Hämophilie-Patienten in ihrer Querschnittsleitlinie spezifiziert [1]. Ziele der Behandlung der Hämophilie B sind</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- die Verhütung von Blutungen</li> <li>- die Behandlung von Blutungen, deren Komplikationen und Folgeschäden</li> <li>- die Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen</li> <li>- die Integration des Hämophilen in ein normales soziales Leben.</li> </ul> <p>Ein akzeptierter Messparameter der prophylaktischen Wirksamkeit von Hämophilie-B-Präparaten ist die mediane Anzahl annualisierter Blutungsepisoden. Ergebnisse zu Albutrepenonacog alfa sind Tabelle 3 zusammengestellt.</p> <p><b><i>Tabelle 3: Wirksamkeit von Albutrepenonacog alfa [Dossier, 5]</i></b></p> <table border="1" data-bbox="353 1214 1296 1359"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie</th> <th rowspan="2">Alter</th> <th rowspan="2">Intervall</th> <th rowspan="2">Therapieziel</th> <th rowspan="2">N</th> <th colspan="2">annualisierte Blutungsrate</th> </tr> <tr> <th>Mittel</th> <th>Median</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Alter	Intervall	Therapieziel	N	annualisierte Blutungsrate		Mittel	Median								<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
Studie	Alter						Intervall	Therapieziel	N	annualisierte Blutungsrate								
		Mittel	Median															

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>								
	2004	12-65 Jahre	7 Tage	Prophylaxe	13	4,35	2,27		
				Behandlung bei Bedarf	4	26,8	26,88		
	3001	12-65 Jahre	7 Tage	Prophylaxe	38	1,24	0		
			10 Tage	Prophylaxe – Bedarf	7	0,82	0		
			14 Tage	Prophylaxe	21	1,96	1,08		
			7 Tage	Behandlung bei Bedarf	22	20,28	18,65		
	3002	<12 Jahre	7 Tage	Prophylaxe	27	3,78	3,12		
	3003	<12 Jahre	7 Tage	Prophylaxe	20	3,29	1,98		
			10 Tage	Prophylaxe	8	3,95	3,50		
			14 Tage	Prophylaxe	8	4,68	5,64		
		≥12 Jahre	7 Tage	Prophylaxe	21	2,50	1,33		

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)																					
	<table border="1" data-bbox="353 560 1296 836"> <tr> <td></td> <td></td> <td>10 Tage</td> <td>Prophylaxe</td> <td>15</td> <td>2,06</td> <td>0,80</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>14 Tage</td> <td>Prophylaxe</td> <td>40</td> <td>2,33</td> <td>0,92</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>21 Tage</td> <td>Prophylaxe</td> <td>11</td> <td>1,19</td> <td>0,32</td> </tr> </table> <p data-bbox="288 911 1352 1086">Die annualisierten Blutungsraten liegen im Bereich der Ergebnisse anderer FIX-Präparate, sowohl in Blutungstherapie als auch in der Prophylaxe. Tendenziell liegt die Zahl der Blutungsepisoden unter den Daten von plasmatischen und rekombinanten FIX-Präparaten [6]. Auffallend ist die sehr niedrige Blutungsrate in der Prophylaxe mit 14- oder sogar 21-tägigen Intervallen in der Phase-IIIb-Studie CSL654-3003.</p>			10 Tage	Prophylaxe	15	2,06	0,80			14 Tage	Prophylaxe	40	2,33	0,92			21 Tage	Prophylaxe	11	1,19	0,32	
		10 Tage	Prophylaxe	15	2,06	0,80																	
		14 Tage	Prophylaxe	40	2,33	0,92																	
		21 Tage	Prophylaxe	11	1,19	0,32																	
	<p data-bbox="288 1129 551 1158"><b>4. 3. 3. Lebensqualität</b></p> <p data-bbox="288 1185 1357 1361">Zur Erfassung der Lebensqualität wurde der Haemo-QoL (Questionnaire for Children and Teenager) in der jeweiligen, für die Altersgruppe adaptierten Version verwendet. Im Dossier wird der Transformierte Scale Score anhand deskriptiver Statistiken jeweils zu Beginn und zum Ende der Studie sowie die Veränderung zwischen den beiden Zeitpunkten dargestellt. Dabei zeigten sich keine signifikanten Veränderungen.</p>	<p data-bbox="1382 1129 2085 1193">Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>																					

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 4. Nebenwirkungen</b></p> <p>Bei den Studienpatienten traten keine Antikörper unter Albutrepenonacog alfa auf. Im ersten Dossier war von einem 11jährigen Patienten im Arm 4 der Extensionsstudie berichtet, bei dem an Tag 13 der Behandlung mit 50 IU/kg KG Hemmkörper auftraten. Der Patient hatte in der molekulargenetischen Analyse eine große Deletion im FIX-Gen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Albutrepenonacog alfa ist ein weiteres, hoch wirksames Präparat zur Behandlung von Patienten mit Hämophilie B. Die Wirksamkeit liegt im Bereich anderer FIX-Präparate, auch anderer halbwertsverlängerter FIX-Präparate. Die Rate inhibitorischer Antikörper ist niedrig, die Verträglichkeit gut.</p> <p>Albutrepenonacog alfa bietet den Patienten eine Verlängerung der Prophylaxe-Intervalle auf bis zu 3 Wochen.</p> <p>Mangels randomisierter Studien ist der Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa nicht zuverlässig quantifizierbar.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</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 Daten konnte jedoch kein Nachweis einer klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität durch die Reduktion der erforderlichen Injektionsfrequenz erbracht werden, da die Daten insgesamt nicht zur Bewertung eines Zusatznutzen herangezogen werden konnten.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4. Auflage, Dtschl. Ärzteblatt 105:A2121, 2008.
2. Deutsches Hämophilieregister, <http://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/dhr-deutsches-haemophilieregister/daten/berichte/dhr-berichte-node.html>

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung

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

**hier: Albutrepenonacog alfa**

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

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Frau Schmidt

Herr PD Dr. Gromer

Frau Dr. Averwieser

Herr Jülich

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

Frau Dr. Stückemann

Herr Dr. Kiencke

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

Frau Dr. Bauer

Herr Dr. Mechelke

Angemeldeter Teilnehmender der **Charité:**

Herr PD Dr. Koscielny

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

Herr PD Dr. Olivieri

Angemeldeter Teilnehmender des **Universitätsklinikums Bonn:**

Herr Prof. Dr. Oldenburg

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

Herr PD Dr. Klamroth

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller:**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 11:27 Uhr

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

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

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

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

**Frau Schmidt (CSL):** Das mache ich.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Schluss der Anhörung: 11:50 Uhr



**2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

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

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-  
medizinischen Fachgesellschaften und der  
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
(AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: Hämophilie B**

**Stand: Dezember 2020**

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

### [Hämophilie B]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

*Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“*

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

nicht angezeigt

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

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

- Albutrepenonacog alfa (Anlage XII – Nutzenbewertung nach §35a SGB V, Beschluss vom 01. Dezember 2016)
- Eftrenonacog alfa (Anlage XII – Nutzenbewertung nach §35a SGB V, Beschluss vom 15. Dezember 2016)
- Nonacog beta pegol (Anlage XII – Nutzenbewertung nach §35a SGB V, Beschluss vom 19. April 2018)

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

*Siehe systematische Literaturrecherche*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Handelsname ATC-Code	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<hr style="width: 50%; margin-left: 0;"/>	
<b>Faktor-IX-Präparate</b>	
<b>Rekombinante Präparate</b>	
Nonacog alfa B02BD09 BeneFix®	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel). BeneFIX kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.
Nonacog gamma B02BD29 Rixubis®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitalem Faktor-IX-Mangel). RIXUBIS ist für Patienten aller Altersgruppen indiziert.
Eftrenonacog alfa B02BD34 Alprolix®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). ALPROLIX kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.
Albutrepenonacog alfa B02BD33 Idelvion®	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel). IDELVION kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.
Nonacog beta pegol B02BD04 Refixia®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel).

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

### aus menschlichem Plasma gewonnene Präparate

Faktor IX B02BD04 AlphaNine® Berinin® Mononine® Octanine®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bzw. Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel)
Faktor IX B02BD04 Haemonine®	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). Haemonine wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 6 Jahren und älter.
Faktor IX B02BD04 Immunine®	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). IMMUNINE ist für die Anwendung in allen Altersgruppen – bei Kindern älter als 6 Jahre bis hin zu Erwachsenen – indiziert. Die Anwendung von IMMUNINE bei Kindern unter 6 Jahren kann nicht empfohlen werden, da hierzu nur unzureichende Daten vorliegen.

### Kombination verschiedener Gerinnungsfaktoren

Kombinationspräparate aus den Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X Beriplex® Cofact® B02BD01	Behandlung von Blutungen und perioperative Vorbeugung bei erblichem Mangel an einem der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, wenn kein gereinigtes spezifisches Gerinnungsprodukt zur Verfügung steht.
Kombinationspräparat aus den Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X B02BD01 Prothromplex®	Behandlung und perioperative Prophylaxe von Blutungen bei angeborenem Mangel von Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, wenn das gereinigte, spezifische Gerinnungsfaktoren-Konzentrat nicht zur Verfügung steht. Prothromplex NF 600 ist indiziert für Erwachsene. Da nur unzureichende pädiatrische Daten vorliegen, kann die Anwendung von Prothromplex NF 600 bei Kindern nicht empfohlen werden.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion B02BD03 Feiba®	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-A-Patienten mit FVIII-Inhibitor</li> <li>• Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-B-Patienten mit FIX-Inhibitor</li> <li>• Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei nicht Hämophiliekranken mit einem erworbenen Inhibitor gegen die Faktoren VIII, IX oder XI.</li> </ul> <p>In einzelnen Fällen wurde FEIBA erfolgreich bei von-Willebrand-Patienten mit einem Inhibitor eingesetzt.</p> <p>FEIBA wurde außerdem in Kombination mit Faktor VIII-Konzentrat für eine Langzeittherapie eingesetzt, um eine vollständige und dauerhafte Eliminierung des FVIII-Inhibitors zu erreichen und so eine regelmäßige Behandlung mit FVIII-Konzentrat wie bei Patienten ohne Inhibitor zu ermöglichen.</p>
--	---

### Weitere Präparate

Eptacog alfa B02BD08 NovoSeven®	Rekombinanter Faktor VIIa NovoSeven® wird angewendet zur Behandlung von Blutungen und Prophylaxe von Blutungen <u>im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen</u> bei folgenden Patientengruppen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Patienten mit angeborener Hämophilie mit Hemmkörpern gegen Blutgerinnungsfaktoren VIII oder IX &gt; 5 Bethesda-Einheiten (BE)</li> <li>• bei Patienten mit angeborener Hämophilie, bei denen mit einem starken Anstieg des Hemmkörpers bei Verabreichung von Faktor VIII oder Faktor IX zu rechnen ist</li> </ul> [...]
---------------------------------------	---

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

#### **Vorgang: Hämophilie B**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 10. November 2020

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse .....	5
3.2 Cochrane Reviews .....	7
3.3 Systematische Reviews.....	7
3.4 Leitlinien.....	7
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	19
Referenzen .....	21

## Abkürzungsverzeichnis

AICC	Anti-Inhibitor Coagulant Complex
AJBR	annualized joint bleeding rates
APCC	Activated Prothrombin Complex Concentrate
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CB	consensus based
CFC	Clotting factor concentrates
CVAD	central venous access devices
CWH	child with haemophilia
DDAVP	Desmopressin
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EHL	Extended half-life
FEIBA	Factor eight inhibitor bypassing activity
FFP	Fresh frozen plasma
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
ICH	intracranial hemorrhage
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NF	Nanofiltered
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PCC	prothrombin complex concentrates
PK	pharmacokinetic
PTP	previously treated patients
PUP	previously untreated patients
PWH	people with haemophilia
RR	Relatives Risiko
SHA	severe haemophilia A
SHB	severe haemophilia B
SHL	standard half-life
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WFH	World Federation of Hemophilia
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel)

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Hämophilie B* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 09.10.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 259 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 5 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA Beschlüsse

---

#### **G-BA, 2016 [1].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Dezember 2016 - Albutrepenonacog alfa

#### **Anwendungsgebiet**

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Orphan Drug, daher keine zVT

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

Nicht quantifizierbar

---

#### **G-BA, 2016 [2].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 - Eftrenonacog alfa

#### **Anwendungsgebiet**

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

ALPROLIX kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Orphan Drug, daher keine zVT

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

Nicht quantifizierbar

---

#### **G-BA, 2018 [3].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. April 2018 / 26. Juni 2018 - Nonacog beta pegol

#### **Anwendungsgebiet**

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

---

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## 3.2 Cochrane Reviews

Im Anwendungsgebiet liegen keine relevanten Cochrane Reviews vor.

## 3.3 Systematische Reviews

Im Anwendungsgebiet liegen keine relevanten systematischen Reviews vor.

## 3.4 Leitlinien

---

### Srivastava A et al., 2020 [5].

*World Federation of Hemophilia (WFH)*

WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition

#### **Zielsetzung/Fragestellung**

Guideline for the management of haemophilia.

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität nicht spezifiziert.

##### Recherche/Suchzeitraum:

Searches were run in PubMed, the Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), and EMBASE, covering the period from January 1, 2000, to the date of the search between May and November 2019.

##### LoE / GoR

- No LoE and SoR caused by low level of evidence in this field. In the interest of transparency the WFH guideline recommendations were not graded but were clearly marked “CB” for consensus-based.
- Following the drafting of the recommendations by the assigned healthcare professionals, each set of recommendations went through the modified Delphi consensus process.

## Empfehlungen

### Chapter 5: Hemostatic Agents

#### Recommendation 5.1.1:

For patients with hemophilia, the WFH does not express a preference for recombinant over plasma-derived clotting factor concentrates.

REMARK : The choice between these classes of product must be made according to local criteria including availability, cost, and patient preferences. CB

### **5.3. Clotting factor concentrates (CFCs)**

#### FIX CFCs

- All currently marketed plasma-derived and recombinant FIX products are listed in the WFH Online Registry of Clotting Factor Concentrates. 3 Consult the individual product inserts for details.
- FIX CFCs are categorized into two classes:
  - Pure FIX CFCs, which may be plasma-derived or recombinant (see below for information on EHL FIX CFCs);
  - FIX CFCs that also contain factors II, VII, IX, and X, known as prothrombin complex concentrates (PCCs), which are nowadays only rarely used. Whenever possible, the use of pure FIX concentrates is preferable for the treatment of hemophilia B 8,9 as they are associated with a reduced risk of thrombosis and disseminated intravascular coagulation compared to PCCs, particularly in the following instances:
    - surgery;
    - liver disease;
    - intensive exposure, i.e., prolonged therapy at high doses;
    - previous thrombosis or known thrombotic tendency;
    - concomitant use of drugs known to have thrombogenic potential, including antifibrinolytic agents.

#### Recommendation 5.3.3:

For treatment of FIX deficiency in patients with hemophilia B, the WFH recommends a product containing only FIX rather than prothrombin complex concentrates (PCCs), which also contain other clotting factors, such as factors II, VII, and X, some of which may become activated during manufacture and may predispose the patient to thromboembolism.

REMARK : Pure FIX products have reduced risk of thrombosis or disseminated intravascular coagulation, compared to what was observed with large doses of older-generation PCCs.

REMARK : Current PCCs are considered safer than earlier products due to the inclusion of coagulation inhibitors such as heparin, antithrombin, and proteins C, S, and Z. Nevertheless, in cases of intensive treatment (e.g., perioperative management), prothrombotic clotting factors may accumulate in plasma and may increase the risk for thromboembolic complications. When PCCs are used in high doses in order to normalize FIX levels, thromboprophylaxis should be considered. CB

#### Recommendation 5.3.4:

For hemophilia B patients requiring prolonged therapy at high doses, the use of pure FIX concentrates is recommended over prothrombin complex concentrates. CB

Recommendation 5.3.5:

For hemophilia B patients undergoing surgery, the use of pure FIX concentrates is recommended over prothrombin complex concentrates. CB

Recommendation 5.3.6:

For hemophilia B patients with liver disease, the use of pure FIX concentrates is recommended over prothrombin complex concentrates. CB

Recommendation 5.3.7:

For hemophilia B patients with previous thrombosis or known thrombotic tendency, the use of pure FIX concentrates is recommended over prothrombin complex concentrates. CB

Recommendation 5.3.8:

For hemophilia B patients concomitantly using drugs known to have thrombogenic potential, including antifibrinolytic agents, the use of pure FIX concentrates is recommended over prothrombin complex concentrates. CB

Dosage/administration

- FIX CFCs are available in vials labelled with the product potency, ranging from approximately 250-4000 IU per vial.
- In the absence of an inhibitor, each IU of plasma-derived or recombinant SHL FIX per kilogram of body weight infused intravenously will raise the plasma FIX level by approximately 1 IU/dL. 12
- The half-life of SHL FIX is approximately 18-24 hours. Guidelines for PK studies on FIX CFCs include at least 8 blood samplings taken over a period of 72 hours (additional samplings over up to 2 weeks for EHL FIX). However, for dose tailoring in routine practice, useful PK parameters can be estimated from population PK models which enable Bayesian estimation of individual PK from limited samples. 15

Recommendation 5.3.9:

For patients with hemophilia B receiving FIX concentrates who would benefit from optimization of prophylaxis, the WFH recommends pharmacokinetic monitoring.

REMARK : Peak factor level should be measured 15-30 minutes after the infusion to verify calculated dose. Plasma half-life can be determined via full PK (10-11 blood samplings taken over a period of 1-2 weeks), or with limited sampling in combination with population PK estimates. CB

- Unmodified recombinant FIX (rFIX) CFCs have a lower recovery than plasma-derived FIX CFCs, such that each unit of FIX infused per kilogram of body weight will raise FIX activity by approximately 0.8 IU/dL in adults and 0.7 IU/dL in children under 15 years of age. 22
- To calculate dosage, multiply the patient ' s weight in kilograms by the FIX level in IU/dL desired.
  - Example: 50 kg body weight × 40 (IU/dL level desired) = 2000 IU of plasma-derived FIX.
  - For rFIX, the dose is calculated as 2000 IU ÷ 0.8 (or 2000 IU × 1.25) = 2500 IU for adults, and 2000 IU ÷ 0.7 (or 2000 IU × 1.43) = 2860 IU for children.
- FIX CFCs should be infused slowly over several minutes as specified in the product insert. 14 The patient ' s peak FIX level should be measured approximately 15-30 minutes after infusion to verify the expected FIX activity of the dose given. 12
- For patients undergoing surgery or those with severe bleeds that require frequent infusions, laboratory monitoring of FIX levels is required including measurement of FIX trough level to aid in the calculation of subsequent doses. (See Chapter 3: Laboratory Diagnosis and Monitoring – Factor assays, and Chapter 9: Specific Management Issues – Surgery and invasive procedures.)
- Purified FIX CFCs may also be administered by continuous infusion (as with FVIII CFCs).

- Allergic reactions may occur with infusions of both recombinant and plasma-derived FIX CFCs (in approximately 2%-4% of cases). These are often associated with anti-FIX inhibitors.

#### Extended half- life products

Rationale for development of EHL CFCs

- The frequency of infusions using SHL CFCs is associated with an increased burden of treatment and often leads to poor adherence to prophylaxis regimens. 23 Annualized bleeding rates (ABRs) are not always zero with prophylaxis with SHL CFCs, and joint disease can still appear in young adults. 24,25 EHL products were developed to address the need to reduce the treatment burden of prophylaxis and to maintain higher factor trough levels to improve bleed prevention.

#### Recommendation 5.3.10:

For patients with hemophilia A or B, there is no evidence for any clinical safety issues in persons with hemophilia to recommend a preference among the various mechanisms of action (e.g., PEGylation, Fc-fusion, albumin-fusion) used to extend the half-life of clotting factor concentrates. CB

Safety and efficacy of EHL products

- All registered EHL products have been shown to be efficacious in the prevention and treatment of bleeds in children, adolescents, and adults. Over 90% of bleeds were successfully treated with a single administration, and the efficacy in bleed prevention resulted in ABRs <4-5 across all EHL products. Hemostatic efficacy was demonstrated in a variety of minor and major surgeries. 32
- In previously treated children, adolescents, and adults, no increased risk of new inhibitor development has been observed in those receiving EHL FVIII/FIX products; all clinical trials in previously treated patients (PTPs) have demonstrated either no inhibitor development or very low incidence rates that were within regulatory safety limits.
- EHL products have been given to previously untreated patients (PUPs), either as part of clinical PUP studies or outside of studies. Although inhibitor development has been reported in such settings, no substantial difference in levels of inhibitor development has been observed with EHL compared to SHL products. However, no completed trial in PUPs has yet been published in full.

## **5.5 | Other plasma products**

#### Recommendation 5.5.1:

For patients with hemophilia, the WFH strongly recommends the use of viral-inactivated plasma-derived or recombinant clotting factor concentrates in preference to cryoprecipitate or fresh frozen plasma.

REMARK : The WFH supports the use of CFCs in preference to cryoprecipitate or FFP due to concerns about quality, safety, and efficacy. However, the WFH recognizes the reality that they are still widely used in countries around the world where they are the only available or affordable treatment options. CB

#### Recommendation 5.5.2:

For patients with hemophilia, fresh frozen plasma is not recommended due to concerns about the safety and quality.

REMARK : However, the WFH recognizes the as yet unavoidable reality of their continued use in some parts of the world where it is the only available or affordable treatment option. CB

#### Recommendation 5.5.3:

For patients with hemophilia, cryoprecipitate is not recommended due to concerns about the safety and quality.

REMARK : The use of cryoprecipitate can only be justified in situations where clotting factor concentrates are not available as there is no proven advantage for their use over CFCs. It is strongly encouraged that viral-inactivation procedures be used, if available. CB

## 5.6 | Other pharmacological options

### Recommendation 5.6.6:

For patients with hemophilia, the WFH recommends that antifibrinolytics are a valuable alternative to use alone or as adjuvant treatment, particularly in controlling mucocutaneous bleeding (e.g., epistaxis, oral and gastrointestinal bleeding, and menorrhagia) and for dental surgery and eruption or shedding of teeth.

REMARK : Antifibrinolytics can be used with standard doses of clotting factor concentrates, including bypassing agents. However, they should not be used with prothrombin complex concentrates due to the increased risk of thromboembolism. CB

### Recommendation 5.6.7:

For patients with hematuria, the WFH recommends against the use of antifibrinolytics, as it is contraindicated in these patients due to increased risk of obstructive uropathy. CB

### Recommendation 5.6.8:

For patients with renal impairment, the WFH recommends reduced dosing of antifibrinolytics and close monitoring. CB

## **Chapter 6: Prophylaxis in Hemophilia**

### Recommendation 6.1.1:

For patients with hemophilia A or B with a severe phenotype (note that this may include patients with moderate hemophilia with a severe phenotype), the WFH strongly recommends that such patients be on prophylaxis sufficient to prevent bleeds at all times, but that prophylaxis should be individualized, taking into consideration patient bleeding phenotype, joint status, individual pharmacokinetics, and patient self-assessment and preference.

REMARK : Individualizing prophylaxis means that if patients continue to experience bleeds, their prophylaxis regimen should be escalated (in dose/frequency or both) to prevent bleeding.

REMARK : In countries with significant healthcare constraints, the WFH still advocates for the use of prophylaxis over episodic therapy but recognizes that less intensive prophylaxis may be used. CB

### Standard half- life factor replacement therapy

- Prophylaxis has conventionally been defined as the regular intravenous (IV) infusion of the missing clotting factor VIII (FVIII) in people with hemophilia A and factor IX (FIX) in people with hemophilia B, given in order to increase the FVIII/FIX level with the intent to prevent bleeding. 1 The focus of this conventional definition of prophylaxis has been on preventing joint bleeds and maintaining musculoskeletal health.
- The objective of prophylaxis has been to convert a person with severe hemophilia (baseline FVIII/FIX level <1 IU/dL [1%]) to a bleeding phenotype typical of moderate or mild hemophilia by maintaining factor levels above 1 IU/dL (1%) at all times. 4
- This was based on the observation that people with moderate hemophilia seldom experienced spontaneous bleeding and had much better preservation of joint function.

- However, there has been increasing recognition and evidence that factor trough levels of 1-3 IU/dL (1%-3%) are insufficient to totally prevent bleeds in all people with hemophilia and allow occasional clinical and subclinical bleeds, resulting in gradual progression of joint disease over a lifespan. 5
- In general, the higher the factor levels at all times, the less the bleeding. For every 1% increase in baseline factor levels (in people with hemophilia not on prophylaxis), there is a decrease in bleeding frequency, and when baseline FVIII:C levels are above 15 IU/dL (15%), spontaneous bleeding is uncommon. 6-8 The same is thought to apply with FIX:C levels, although this has been less well studied. Similarly, it has been shown that the more time spent with FVIII levels below 1 IU/dL (1%), the higher the rate of breakthrough bleeds during prophylaxis. 6

#### Extended half- life factor replacement therapy

- The use of extended half-life (EHL) CFCs fits within the definition of conventional factor prophylaxis but allows for more ambitious prophylaxis than simply converting an individual from a severe to a moderate phenotype.
- This is particularly the case with some EHL FIX products which allow individuals to have FIX levels in a non-hemophilic range (>40 IU/dL [40%]) for a substantial proportion of time and levels in the mild hemophilia range (5-40 IU/dL [5%-40%]) just prior to the next infusion. 9
- While prophylaxis with CFCs has been the mainstay of hemophilia treatment for many decades, the treatment landscape is changing with the development of new types of therapies.

#### Initiation of prophylaxis: timing and approach

- Age at initiation of prophylaxis has been a strong predictor of long-term clinical outcomes.
- People with hemophilia initiated on early prophylaxis (i.e., primary or secondary prophylaxis) have shown the best long-term outcomes. 12 (See Table 6-1 for prophylaxis definitions.) Furthermore, early initiation of prophylaxis also reduces the risk and incidence of intracranial hemorrhage (ICH), which is highest in very young children. 13
- Long-term cohort studies have shown that a small number of joint bleeds occurring early in life prior to the start of prophylaxis may (in some patients) ultimately result in hemophilic arthropathy. 14-16
- Regular prophylaxis begun at a young age and given in appropriate doses should therefore be considered the standard of care to treat hemophilia until an alternate long-term therapy such as gene therapy is available.
- There have been various approaches regarding how to initiate conventional prophylaxis with IV factor replacement therapy. The two main ways (high-dose prophylaxis and low-dose escalating prophylaxis) are mainly differentiated in the frequency of CFC administration and less so in the doses used. 17
- Escalating frequency prophylaxis, which starts with less intense prophylaxis (e.g., once-weekly infusions), followed by an increase in frequency, has enabled young children and their families to gradually adapt to the burdens of prophylaxis (e.g., peripheral venous infusion). 18,19 Young children commenced on low-dose escalating prophylaxis need to be followed closely, and strong consideration should be given to escalating prophylaxis quickly (either all patients or according to bleeding symptoms) in order to prevent bleeding and resulting morbidity.
- Starting with less intense prophylaxis and then gradually escalating may improve family acceptance of starting prophylaxis early and may improve adherence to prophylaxis. This approach also appears to result in less need for placement of central venous access devices (CVADs). However, patients on less intense prophylaxis are at a higher risk of bleeding until escalation of prophylaxis occurs. 20,21
- For people with hemophilia A, starting with small doses of FVIII CFC therapy may have the additional (unproven) benefit of decreasing inhibitor development, as large and frequent doses of FVIII early on have been associated with an increase in the rate of inhibitor development. 22
- People with severe/moderate hemophilia who have had a life-threatening bleed in early childhood should, however, not be placed on escalating dose prophylaxis but instead be started immediately on high-dose prophylaxis.

- How to start and when to start prophylaxis with either standard half-life (SHL) or extended half-life (EHL) CFCs is not significantly different. In both cases, prophylaxis should be commenced early by starting with a high-dose/high-frequency approach or a low-frequency approach, followed by escalation of frequency.
- With EHL CFCs, less frequent infusions (e.g., once weekly) may be sufficient for many individuals, particularly those with severe hemophilia B receiving EHL FIX CFCs. As EHL CFCs must still be given intravenously, they remain difficult to administer in very young children with poor peripheral venous access.

17

#### Recommendation 6.1.2:

For pediatric patients with severe hemophilia A or B, the WFH recommends early initiation of prophylaxis with clotting factor concentrates (standard or extended half-life FVIII/FIX) or other hemostatic agent(s) prior to the onset of joint disease and ideally before age 3, in order to prevent spontaneous and breakthrough bleeding including hemarthroses which can lead to joint disease. CB

#### Recommendation 6.1.3:

For adolescents and adults with hemophilia who show evidence of joint damage and have not as yet been on prophylaxis, the WFH recommends commencing tertiary prophylaxis in order to reduce the number of hemarthroses, spontaneous and breakthrough bleeding, and slow down the progression of hemophilic arthropathy. CB

#### Intensity of prophylaxis

- Although intensity of prophylaxis has generally been referred to as high, intermediate, and low dose, it should be appreciated that intensity is a function of both dose and frequency and that high dose usually refers to a combination of both high doses and high frequencies, while low dose usually refers to a combination of lower doses and lower frequencies, although not always.

## **6.2 | Benefits of prophylaxis**

#### Prophylaxis using clotting factor concentrates

- All forms of prophylaxis (high/intermediate/low dose with CFCs or prophylaxis with non-factor replacement agents, e.g., emicizumab) provide superior benefits over episodic therapy. Conventional high-dose and intermediate-dose prophylaxis, initiated early in life, have been associated with over 90% reduction in joint bleeding rates, annualized joint bleeding rates (AJBRs) below 3 per year, and a significant reduction in joint deterioration and degenerative joint disease. 12,25
- Prophylaxis also provides protection from other types of hemorrhages in hemophilia, including preventing or substantially reducing the risk of intracranial hemorrhage. 13
- Longer-term benefits include reduction of chronic musculoskeletal pain, functional limitations and disability, need for orthopedic surgery, hospitalization, emergency room visits, and reduced length of hospital stays; all of this leads to greater participation (i.e., regular attendance) in educational, recreational, and professional activities, with improved quality of life. 26
- Because of these benefits, the World Health Organization (WHO), the World Federation of Hemophilia (WFH), and many national and international hemophilia organizations have endorsed early prophylaxis as the standard of care for children with a severe phenotype hemophilia 27 and recommend that prophylaxis be continued lifelong. Additionally, adults with severe phenotype hemophilia (if not already on prophylaxis) should initiate prophylaxis as well. 22

#### Recommendation 6.2.1:

For patients with severe phenotype hemophilia A or B, especially children, the WFH recommends regular long-term prophylaxis as the standard of care to prevent hemarthrosis and other spontaneous and breakthrough bleeding, maintain musculoskeletal health, and promote

quality of life. When prophylaxis is not feasible, episodic therapy is essential treatment for acute hemorrhages, but it will not prevent long-term joint damage.

REMARK : In the long term, early and regular prophylaxis for children reduces hemarthrosis and other hemophilic bleeding, produces better health and joint outcomes, reduces the number of hospital visits and admissions, and may avert the need for orthopedic interventions, including surgery, in the future. CB

### 6.3 | Standard half- life factor prophylaxis

- All SHL CFCs (i.e., plasma-derived and recombinant) have essentially similar pharmacokinetic properties. The short half-life of SHL CFCs results in the need for frequent venipunctures for prophylaxis (3-4 times per week for FVIII and 2-3 times per week for FIX); this often leads to the need for CVADs in young children and to reduced adherence in older children/adults. 28
- With SHL CFCs, it is difficult to achieve factor trough levels much higher than 1 IU/dL (1%); to do so would require very frequent infusions (possibly daily) that many patients are likely unwilling or unable to do.

#### Recommendation 6.3.1:

For patients with severe phenotype hemophilia A or B, prophylaxis with clotting factor concentrates (either standard or extended half-life) is recommended at a dose and dosing interval (dependent on the pharmacokinetic [PK] properties of the clotting factor concentrate) that allow them to at all times have sufficient circulating factor to prevent hemarthrosis, and spontaneous and breakthrough bleeding, based on their individual needs and lifestyles and preserve musculoskeletal function.

REMARK : In the past, a trough factor level of 1 IU/dL (1%) was deemed an adequate goal. Now recognizing that with a 1% trough level, patients remain at risk of bleeding, most clinicians would prefer to target higher trough levels (>3%-5%, or higher). Recent studies show that such trough levels achieve less bleeding. However, the trade-off is that higher trough levels may require higher doses or more frequent infusions of clotting factor concentrates. This should therefore be personalized based on the individual 's activities, lifestyle, and PK handling of factor. CB

#### Recommendation 6.3.2:

For patients who are adherent to their prescribed prophylaxis regimen but still experience breakthrough bleeds, the WFH recommends escalation of prophylaxis with measurement of trough levels and, if required, orthopedic interventions as appropriate.

REMARK : Any patient who fails to respond to adequate factor replacement therapy after past responsiveness should be tested for inhibitor development prior to escalation of therapy. CB

### 6.4 | Extended half- life factor prophylaxis

- The limitations of prophylaxis with SHL CFCs led to the recent development, introduction, and increasing use of EHL CFCs.

#### Half- life/clearance

- Current EHL FVIII CFCs show modest improvement (1.4- to 1.6-fold) in half-life/clearance in comparison to SHL FVIII CFCs, with no significant differences in PK properties between these EHL FVIII. (Note that there is one EHL FVIII still in clinical trials [BIVV001] that shows a 3- to 4-fold half-life extension.) By contrast, EHL FIX CFCs show greatly improved half-lives (3- to 5-fold longer) in comparison to SHL FIX, but unlike with EHL FVIII, there are significant differences in the PK properties between EHL FIX CFCs. 9,30-32

#### Dose

- It is not as yet determined what constitutes high-, intermediate-, and low-dose prophylaxis with EHL CFCs and whether these definitions should be revised, given that much higher factor trough levels can be obtained with EHL CFCs, particularly with EHL FIXs. For the most part, EHL FVIII has similar recoveries as SHL FVIII, and hence doses used for prophylaxis will be similar. Certain EHL FIX products show higher recoveries on the basis of less extravascular distribution than SHL FIX; for these products, lower doses might be used for prophylaxis. 9,31 It has been hypothesized that differences in extravascular distribution of FIX between various EHL and SHL FIX CFCs may be important in the protective effect that these CFCs deliver. 33,34 Further research into this is necessary.

#### Frequency of dosing

- Overall, EHL CFCs allow people with hemophilia to reduce the number of infusions needed to still achieve levels of protection similar to SHL CFCs, or allow them to increase their factor trough levels and achieve higher levels of bleed protection with a similar number of infusions, or a combination of both. Modest reductions in infusion frequency or modest increases in factor trough levels (likely not both) may be accomplished with EHL FVIII concentrates.
- Some (but not all) EHL FIX concentrates permit patients to infuse much less frequently (e.g., once every 7-14 days) and still maintain FIX trough levels of  $\geq 10\%$ -20% 9,31,32,35 or infuse weekly or more frequently and achieve FIX trough levels of 20%, 30%, or potentially higher levels. The only caveat to this is that differences in extravascular distribution of FIX may be important in the protective effect of FIX. 36

#### Time of day dosing for EHL CFCs

- The longer the half-life of a product, the less critical the timing of infusions. This is particularly the case with some EHL FIX concentrates.

#### Recommendation 6.4.1:

For patients with severe phenotype hemophilia A or B using EHL FVIII or FIX concentrates, the WFH recommends prophylaxis with EHL clotting factor concentrates at sufficient doses and dosing intervals to prevent hemarthroses and spontaneous and breakthrough bleeding and preserve joint function. CB

---

#### **Rayment R et al., 2020 [4].**

*British Society for Haematology (BSH)*

Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B.

#### **Zielsetzung/Fragestellung**

Guidelines for prophylactic treatment of children and adults with severe haemophilia A (SHA) were produced by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) in 2010, summarising the high-level, evidence-based studies of prophylaxis in boys and advising on the role of prophylaxis in adults with SHA.<sup>1</sup> This guideline builds on the former, accepting the clear evidence of benefit of prophylaxis in children with SHA. It addresses the optimum use of prophylaxis in children and adults with haemophilia A and B and gives evidence-based recommendations where appropriate.

#### **Methodik**

*Die Leitlinie entspricht nicht vollständig den methodischen Anforderungen. Aufgrund mangelnder höherwertiger Evidenz vor allem zur Prophylaxe bei Kindern wurde sie trotzdem aufgenommen.*

### Grundlage der Leitlinie

- Keine Angaben über das Gremium über die Angabe der Autorenschaft hinaus.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit wurden erfasst, die Informationen sind auf Nachfrage verfügbar. Es liegt keine Angaben vor, wie mit Interessenkonflikten umgegangen wurden.
- Systematische Suche und Bewertung der Evidenz.
- Form der Konsensusprozesse nicht dargelegt.
- Externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist im Hintergrundtext dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

### Recherche/Suchzeitraum:

- The following databases were searched on 10.9.18 from 2009 onwards: MEDLINE (OvidSP, 1946 to present), Embase (OvidSP, 1974 to present), The Cochrane Library (CDSR Reviews & Protocols, CENTRAL, 2018, Issue 9 & 8 respectively), PubMed (epublications ahead of print only), Transfusion Evidence Library

### LoE und GoR

- Entsprechend GRADE

## **Empfehlungen**

### Primary prophylaxis

The bleeding phenotype and clinical outcomes can mostly be predicted from the level of factor VIII (FVII) or factor IX (FIX). Without prophylaxis, nearly all men with SHA (<1 iu/ dl) and most of those with moderate haemophilia A (MHA) who have levels between 1 and 3 iu/dl will have at least one target joint and some degree of disability due to joint bleeds.<sup>8,9</sup> For those with MHA, a measured FVIII of 1–2 iu/ dl has been associated with the highest risk of bleeding: median (interquartile range [IQR]) 2.9 (1.4–7.2) joint bleeds per year, despite prophylaxis in 40% compared to 1.4 (0. 5–3.4) for those with a level of 3–5 iu/dl.<sup>10</sup> In the UK, adults with MHA (with a level <3 iu/dl) have very similar Haemophilia Joint Health Score (HJHS) to those with SH of the same age.<sup>11</sup> However, children with MHA have a worse HJHS than those with SHA, irrespective of whether they are taking prophylaxis, suggesting a discrepancy in the approach to the care of these two groups.<sup>11</sup> As detailed previously, there is clear evidence for the use of primary, secondary and tertiary prophylaxis in SHA but little for MHA, although one randomised controlled trial (RCT) did include boys with both SHA and a level of 0– 2 iu/dl.<sup>3</sup> However, current evidence suggests that those with a level <4 iu/dl develop significant joint damage and should be considered for primary prophylaxis. Clinically, SHA and severe haemophilia B (SHB) are considered indistinguishable although some studies suggest that SHB might be associated with less severe outcomes.<sup>12</sup> Nonetheless, there are insufficient data to be able to treat this cohort differently to those with SHA and a similar approach to initiation and monitoring of prophylaxis is recommended.

- All children with SHA or SHB should receive primary prophylaxis. Grade 1A
- Primary prophylaxis should be considered for all children with baseline factor levels of 1–3 iu/dl. Grade 2C
- Prophylaxis should be offered to any PWH who has sustained one or more spontaneous joint bleeds. Grade 2C
- Prophylaxis should be offered to a PWH who has established joint damage due to haemarthroses who experiences ongoing bleeding. Grade 1B

### When should primary prophylactic factor replacement therapy begin in children with severe haemophilia?

The average age of the first joint bleed in SH is 1.49 years,<sup>15</sup> associated with ambulation. The optimum time to start prophylaxis is unclear<sup>16</sup> but, in principle, in order to prevent joint damage it should commence before the first joint bleed occurs.

In an RCT assessing the efficacy of prophylaxis versus episodic treatment, prophylaxis was introduced in boys with HA (0–2 iu/dl) aged 6–30 months who had experienced no more than two joint bleeds.<sup>3</sup> MRI assessment performed at 6 years demonstrated that 25 out of 27 (93%) in the prophylaxis group had normal joints compared to 16 out of 29 (55%) in the episodic-therapy group ( $P = 0.002$ ). Similar findings were reported in the ESPRIT trial<sup>4</sup> and cohort studies.<sup>17,18</sup> Many different prophylactic regimens were used, with respect to dose and interval, in these cohort studies but this did not seem to alter the impact of starting prophylaxis before the age of 3 years. Prophylaxis should be started following completion of treatment for a spontaneous intracranial bleed, if not already established.<sup>7</sup>

- In a person with SH or MH with a baseline level 1– 3 iu/dl, primary prophylaxis should be started before or immediately after the first joint bleed. This will usually be at the time of ambulation, around 12 months of age and certainly before 24 months. Grade 2C
- Following initial treatment of a spontaneous intracranial haemorrhage, prophylaxis should be commenced and continued long term. Grade 1C

### Choice of product

- The choice of factor replacement product must involve shared decision-making with the person with haemophilia and/or their parent/legal guardian. Grade 1C
- Switching between factor replacement products may be performed in patients with more than 150 exposure days and no prior inhibitor. Grade 1C
- Recombinant FVIII and FIX EHL products should be used according to published UKHCDO guidance and used only when they provide clear clinical benefit over standard half-life products. Grade 1C

### How to start prophylaxis in children

There are different approaches to commencing prophylaxis in young children. It may be started at the standard full dose, that is, 20–40 u/kg on alternate days and tailored to prevent bleeding. Alternatively, it may be introduced at a reduced frequency, building up to the full dose as soon as possible or based on bleeding phenotype. The latter approach may avoid the need for a CVAD, but there is likely to be suboptimal protection against bleeding, which could have consequences in terms of long-term joint health.<sup>45</sup> Indeed, allowing joint bleeds to occur whilst using an incremental approach to primary prophylaxis, permitting up to two bleeds per joint in a 3-month period before intensification, has been shown to result in osteochondral changes on MRI at a median age of 88 years, demonstrating inadequate protection against joint damage.<sup>6</sup> The multidisciplinary team (MDT) should support the introduction of prophylaxis in a CWH. Play therapy can be used to prepare, teach and distract the child, reducing difficulties around venous access.<sup>46</sup> Psychologists should support the families to address emotional and behavioural issues and anxieties, which might affect both delivery of prophylaxis and the family's quality of life.<sup>47</sup> Whether prophylaxis is administered through peripheral or central veins is dependent on the ease of venous access, the child and family. However, before inserting a CVAD, the risk of infection and thrombosis should be weighed against the relative ease of venous access.<sup>48</sup> Younger age and use of external CVAD are associated with higher rates of infections.<sup>49</sup>

- Prophylaxis that is commenced at a reduced frequency should be escalated to full prophylaxis as soon as possible and immediately in the presence of any breakthrough haemarthrosis. Grade 1C
- When introducing a child to prophylaxis the psychosocial needs and social circumstances of the child and his family/carers should be addressed and supported by the haemophilia MDT. Grade 2C

- The route of administration should be agreed with the parent/guardian, according to ease of venous access, the child's compliance, technical abilities and social circumstances. Grade 2C

#### Choosing the most appropriate regimen for prophylaxis – pharmacokinetics

- Prophylaxis should aim to prevent all bleeds, especially in young children. Grade 2C
- The prophylaxis regimen should not be based on target peak and trough levels but should be tailored to prevent bleeding for an individual within his usual daily activity schedule. A trough of >1 iu/dl or even >3 iu/dl may be required in many cases to achieve this. Grade 2C
- The prophylaxis regimen should be individualised, determined jointly with the patient and based on PK data, patient activity and patient preferences. Grade 2C
- For small children, doses should be rounded up to the nearest vial size that prevents bleeding. Grade 2C
- A PK analysis using sparse sampling and a validated Pop PK software should be offered to patients when choosing a prophylaxis regimen. Grade 1C
- PK analysis should be repeated, if indicated by the software program used, when changing products, or, in children, with a significant change in weight. Grade 1C

#### How long should prophylactic factor replacement continue?

Prophylaxis throughout childhood should result in the individual having normal musculoskeletal function and the goal of haemophilia care in adults should be to maintain that function by preventing bleeding. In a single-centre cohort study, where the joint outcomes of adults who discontinued prophylaxis were compared with those who continued, those who discontinued prophylaxis had a worse objective joint assessment score after 10 years.<sup>72</sup> There is no benefit to a PWH to stopping prophylaxis in adulthood and standard of care should be to continue life-long, unless the PWH chooses to stop.

The most cost-effective regimen required to prevent significant bleeds is unclear. The half-life of FVIII increases with age and there is marked inter-individual variation suggesting increased intervals between doses might be possible in some.<sup>73</sup> Repeated estimation of PK in an ageing individual should be considered, especially if he is bleed-free on his existing prophylaxis.

- Life-long prophylaxis should be the standard of care and should be encouraged. Grade 1C
- If an adult discontinues prophylaxis, then it should be recommenced in the event of a spontaneous haemarthrosis or any bleeding that interferes with education or employment or quality of life. Grade 2C

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 10 of 12, October 2020) am 08.10.2020**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Hemophilia B] explode all trees
2	h*mophili*:ti,ab,kw
3	((factor NEXT (IX OR 9)) OR F9 OR (F-IX)):ti,ab,kw AND (deficien*):ti,ab,kw
4	(christmas NEXT disease*):ti,ab,kw
5	(plasma NEXT thromboplastin NEXT component NEXT deficien*):ti,ab,kw
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Oct 2015 to present, in Cochrane Reviews

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 08.10.2020

#	Suchfrage
1	Hemophilia B[mh]
2	hemophili*[tiab] OR haemophili*[tiab]
3	(factor IX[tiab] OR factor 9[tiab] OR F9[tiab] OR F-IX[tiab]) AND deficien*[tiab]
4	christmas disease*[tiab]
5	plasma thromboplastin component deficien*[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence)))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR

#	Suchfrage
	studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
8	((#7) AND ("2015/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 08.10.2020

#	Suchfrage
1	Hemophilia B[mh]
2	hemophili*[tiab] OR haemophili*[tiab]
3	(factor IX[tiab] OR factor 9[tiab] OR F9[tiab] OR F-IX[tiab]) AND deficien*[tiab]
4	christmas disease*[tiab]
5	plasma thromboplastin component deficien*[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	(#7) AND ("2015/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

## Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Dezember 2016 - Albutreponacog alfa [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 09.10.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-236/2016-12-01\\_Geltende-Fassung\\_Albutreponacog\\_D-227.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-236/2016-12-01_Geltende-Fassung_Albutreponacog_D-227.pdf).
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 - Eftreponacog alfa [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 09.10.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-242/2016-12-15\\_Geltende-Fassung\\_Eftreponacog-alfa\\_D-233.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-242/2016-12-15_Geltende-Fassung_Eftreponacog-alfa_D-233.pdf).
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. April 2018 / 26. Juni 2018 - Nonacog beta pegol [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 09.10.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-325/2018-06-26\\_Geltende-Fassung\\_Nonacog-beta-pegol\\_D-322.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-325/2018-06-26_Geltende-Fassung_Nonacog-beta-pegol_D-322.pdf).
4. **Rayment R, Chalmers E, Forsyth K, Gooding R, Kelly AM, Shapiro S, et al.** Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B. Br J Haematol 2020;190(5):684-695.
5. **Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al.** WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. Haemophilia 2020;26 Suppl 6:1-158.

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

- keine fristgerecht eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 VerfO