

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Eftrenonacog alfa (D-961)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 11. Dezember 2023
von 11:55 Uhr bis 12:11 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Thomsen

Herr Dr. Mechelke

Herr Dr. Schröder

Herr Hohmann

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

Frau Dr. Stückemann

Frau Dr. Kuckelsberg

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:**

Frau Serdani-Neuhaus

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

Herr Dr. Linhoff

Herr Jülich

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende für die **Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH):**

Herr Prof. Dr. Oldenburg

Herr PD Dr. Klamroth

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 11:55 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen! Ich begrüße Sie ganz herzlich zur dritten Anhörung am heutigen Tag im Unterausschuss Arzneimittel, jetzt Eftrenonacog alfa zur Behandlung und Prophylaxe bei Hämophilie B in allen Altersgruppen. Wir haben es jetzt mit der regulären Bewertung nach Überschreiten der 30-Millionen-Euro-Grenze zu tun.

Deshalb als Basis der heutigen Anhörung eine Dossierbewertung des IQWiG vom 18.10. dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben: die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung und die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie in einer gemeinsamen Stellungnahme, der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und als Weitere der pharmazeutische Unternehmer Swedish Orphan Biovitrum GmbH, CSL Behring GmbH, Novo Nordisk Pharma GmbH, Pfizer Pharma GmbH und Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG.

Ich muss die Anwesenheit feststellen, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Swedish Orphan Biovitrum GmbH sind anwesend Frau Dr. Thomsen, Herr Dr. Mechelke, Herr Dr. Schröder, Herr Hohmann. Herr Professor Wörmann ist wieder da. Herr Privatdozent Dr. Klamroth hat abgesagt. Herr Professor Dr. Oldenburg ist da ebenso wie Frau Dr. Stückemann und Frau Dr. Kuckelsberg von Novo Nordisk. Frau Serdani-Neuhaus für Takeda ist anwesend sowie Herr Dr. Linhoff und Herr Jülich von CSL Behring. Auch zugeschaltet ist Herr Bussilliat vom vfa. – Wunderbar.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, auf die aus seiner Sicht relevanten Punkte der Dossierbewertung einzugehen. Wer macht das? – Herr Hohmann, bitte.

Herr Hohmann (Swedish Orphan Biovitrium): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen herzlichen Dank für die kurzen Worte zur Einleitung der heutigen Anhörung zum Wirkstoff Eftrenonacog alfa. Der Einfachheit halber werden wir im Folgenden hauptsächlich den Markennamen Alprolix verwenden. Bevor ich auf unsere inhaltlichen Schwerpunkte eingehe, stellt sich zunächst das anwesende Team von Sobi kurz vor. Wenn Sie erlauben, Herr Professor Hecken, würde ich dafür direkt an meine Kollegen übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Dr. Mechelke (Swedish Orphan Biovitrium): Hallo, ich bin Matthias Mechelke. Ich habe die Dossiererstellung aus der Perspektive von Market Access begleitet.

Frau Dr. Thomsen (Swedish Orphan Biovitrium): Mein Name ist Irene Thomsen. Ich habe gemeinsam mit Herrn Mechelke das AMNOG-Dossier erstellt.

Herr Dr. Schröder (Swedish Orphan Biovitrium): Mein Name ist Felix Schröder. Ich bin der Senior Medical Director bei Sobi und begleite den Prozess von medizinischer Seite.

Herr Hohmann (Swedish Orphan Biovitrium): Mein Name ist David Hohmann. Ich verantworte bei Sobi den Bereich Market Access für die DACH-Region.

Kommen wir zu den inhaltlichen Schwerpunkten. Alprolix ist seit über sieben Jahren zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B aller Altersgruppen zugelassen. Seitdem wurde Alprolix bei vielen Patienten eingesetzt und hat sich als Therapiestandard in Deutschland etabliert.

Die Hämophilie B ist ein seltenes Leiden, und Alprolix besitzt den Status eines Orphan Drugs. Das Krankheitsbild der Hämophilie B war in den vergangenen Jahren ja regelmäßig Thema in

diesem Gremium. Daher rufe ich nur kurz in Erinnerung, dass wir bei der Hämophilie B über eine genetisch bedingte Blutgerinnungsstörung sprechen, die bei betroffenen Patienten zu einem lebenslangen Risiko für potenziell lebensbedrohliche Blutungen führt. Das Blutungsrisiko kann durch prophylaktische Behandlung, also eine regelmäßige Substitution – in diesem Fall mit dem fehlenden Blutgerinnungsfaktor IX – auf nahezu null gesenkt werden.

Damit leite ich auch direkt zum nächsten Punkt über, der für Alprolix aktuell festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Nach dieser zVT sieht der G-BA alle verfügbaren Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate als gleichermaßen zweckmäßig an. Die verfügbaren Präparate unterscheiden sich aber wesentlich in der Halbwertszeit. Lassen Sie mich deshalb im Folgenden zwischen Präparaten mit Standardhalbwertszeit und Präparaten mit verlängerter Halbwertszeit unterscheiden.

Sobi hat an verschiedenen Stellen im Prozess – genannt seien die Beratung beim G-BA, das Modul 3 des Dossiers, aber auch die Stellungnahme – darauf hingewiesen, dass die vom G-BA festgelegte zVT durch die entscheidenden Unterschiede in der Halbwertszeit nicht der Versorgungsrealität in Deutschland entspricht. Präparate mit verlängerter Halbwertszeit wie Alprolix ermöglichen den Patienten Behandlungsintervalle mit nur noch zwei bis vier Injektionen pro Monat. Im Vergleich zu Präparaten mit Standardhalbwertszeit bedeutet dies eine Verringerung der benötigten Injektionen um mehr als die Hälfte. Ich möchte daran erinnern, dass wir bei der Faktorsubstitution von einer intravenösen Injektion sprechen, die von den teils jungen Patienten nach Schulung selbstständig durchgeführt wird. Verringerte Injektionsintervalle senken die Behandlungsbelastung für Patienten damit erheblich, und das bei einem weiterhin zuverlässigen Schutz vor Blutungen.

In Deutschland verwenden mittlerweile mindestens drei von vier Prophylaxe-Patienten Präparate mit verlängerter Halbwertszeit. Auch auf den einschlägigen wissenschaftlichen Kongressen betonen die klinischen Experten, dass Präparate mit verlängerter Halbwertszeit im klinischen Alltag führend und mittlerweile der Goldstandard bei der Behandlung der Hämophilie B in Deutschland sind. Sobi sieht daher ausschließlich Präparate mit verlängerter Halbwertszeit als gleichermaßen zweckmäßig an und damit als zVT für Alprolix.

Als Zweites möchte ich auf die vorgelegte Evidenz zu Alprolix eingehen. Im Vergleich zur Erstbewertung im Jahr 2016 wurden dem aktuellen Dossier weitere klinische Langzeitdaten sowie die Ergebnisse der Studie bei bislang unbehandelten Säuglingen und Kleinkindern beigelegt. Zudem hat sich Alprolix seit Zulassung in den allermeisten Ländern als relevante Therapieoption etabliert. Daher liegt neben den zulassungsbegründeten Studien auch umfangreiche Evidenz aus nationalen und internationalen Real-World-Beobachtungen verschiedenster Therapiesituationen vor, die ausführlich im Rahmen des Dossiers und der Stellungnahme dargelegt wurden.

Wir sehen in all dieser Evidenz aus der Versorgungsrealität ein konsistentes Bild, das die Ergebnisse der Zulassungsstudie bestätigt. Bei der Behandlung mit Alprolix treten kaum noch Spontanblutungen, zum Beispiel in die Gelenke, auf, während durch Verletzungen ausgelöste Blutungen zuverlässig gestillt werden können. Gleichzeitig bestätigt sich unter realen Bedingungen, dass mit Alprolix nur noch zwei bis vier Injektionen pro Monat notwendig sind und damit genau die Reduktion der Behandlungsbelastung eingetreten ist, die sich Patienten und Behandler von der Technologie der Halbwertszeitverlängerung erhofft hatten.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität, insbesondere im Hinblick auf körperliche Aktivitäten, kann über lange Zeiträume verbessert bzw. auf einem hohen Level erhalten werden. Nebenwirkungen von Alprolix sind vernachlässigbar. Insgesamt vermelden Patienten und Ärzte daher eine hohe Zufriedenheit mit dem Produkt.

Zusammenfassend möchte ich betonen, dass Alprolix in der klinischen Praxis damit eine wirksame, sichere und gut verträgliche Behandlungsoption für Patienten mit Hämophilie B darstellt und in Deutschland mittlerweile zum Therapiestandard zählt. In den letzten sieben Jahren hat Alprolix die Therapielandschaft der Hämophilie B in Deutschland maßgeblich geprägt und vielen Patienten eine bessere Kontrolle ihrer Erkrankung ermöglicht, indem Patienten über einen bedeutend längeren Teil des Behandlungsintervalls vor Blutung geschützt sind und sich dafür seltener Faktor injizieren müssen. Gerade im Vergleich zu Faktorpräparaten mit Standardhalbwertszeit sehen wir daher einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Damit möchte ich meine Ausführungen schließen und freue mich auf die Diskussion. Herzlichen Dank und zurück an Sie, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Hohmann, für diese Einführung. – Ich schaue sofort in die Runde: Fragen, Anmerkungen aus dem Kreis der Bänke, der Patientenvertretung oder des IQWiG? Wer möchte? – Als Erstes habe ich Frau Krumbiegel vom GKV-SV. Bitte schön.

Frau Krumbiegel: Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Es gibt eigentlich nur eine Frage, die wir gerne stellen würden. Wir hätten gern noch mal die Einschätzung – vorrangig von den Klinikern –, wie denn jetzt die Hemmkörperbildung mit diesem Wirkstoff einzuschätzen ist. Wir hatten in der ersten mündlichen Anhörung zu dem Wirkstoff ja schon mal darüber gesprochen. Da war bis dato keine Bildung von Hemmkörpern bekannt. Mittlerweile gibt es, soweit ich weiß, einen Patienten. Wie würden Sie das einordnen, auch im Vergleich zu anderen Therapien? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Krumbiegel. – Wer möchte darauf antworten, Herr Oldenburg oder Herr Wörmann? – Herr Professor Oldenburg.

Herr Prof. Dr. Oldenburg (GTH): Ich kann gerne dazu Stellung nehmen. Die Hemmkörperbildung ist bei der Hämophilie B sowieso ein sehr seltenes Ereignis. Das liegt daran, dass dort überwiegend Mutationen vorliegen, die noch mit einer Proteinbildung einhergehen, sodass der substituierte Faktor dann kein Fremdprotein darstellt. Hier verhält sich Alprolix nicht anders als alle anderen Präparate. Also, wenn ein Inhibitor gebildet wird, dann bei einer typischen genetischen Konstellation, wo das Risiko noch hoch ist. Aber das betrifft nur sehr wenig Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Oldenburg. – Frau Krumbiegel, Frage beantwortet? – Ja. Okay. – Dann habe ich Frau Teupen, PatV.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Vielleicht habe ich es auch falsch verstanden: Sie hatten gerade gesagt, die Lebensqualität der Patienten sei deutlich höher, logischerweise, bei weniger Injektionen. Haben Sie dazu Vergleichsdaten, oder habe ich das falsch verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): pU? Frau Thomsen.

Frau Dr. Thomsen (Swedish Orphan Biovitrium): Wir haben in unseren klinischen Studien die Lebensqualität, die EQ-5D VAS, erhoben. Und in diesen Lebensqualität-Fragebögen hat sich zum Beispiel im Haem-A-QoL schon ganz klar gezeigt, dass sich die körperliche Gesundheit und auch die Domäne Sport und Freizeit bei den Patienten deutlich verbessert haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Thomsen. – Frau Teupen, natürlich einarmig. Nachfrage dazu?

Frau Teupen: Genau, das war klargestellt. Das sind natürlich keine vergleichenden Daten. – Aber vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt hatte ich übersehen, dass sich Herr Wörmann gemeldet hatte. Ich sehe ihn im Moment nicht auf meinen Kacheln; da müsste mir jemand ein Signal geben, wenn er den Daumen hebt. – Herr Wörmann, ich hatte Sie eben übergangen, als Herr Oldenburg ausgeführt hatte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe gar nichts zu ergänzen. – Ich habe, glaube ich, zwei Punkte. Die erste Frage zu den niedrig-titrigen Antikörpern kam nur, weil wir es in der Stellungnahme erwähnt hatten, weil im Dossier ein Patient erwähnt wurde, aber ausdrücklich mit niedrig-titrigen Antikörpern. Dort wird sogar zusätzlich erwähnt, dass das keine klinischen Konsequenzen hat. Herr Oldenburg hat es genau erklärt.

Vielleicht gleich noch auf die zweite Frage von Frau Teupen. Herr Oldenburg hat es auch schon gesagt: Es gab eine Abstimmung mit den Füßen von den Patienten, welches Präparat sie bevorzugen. Das sind die pegylierten Langzeitpräparate. Da können wir von den Fachgesellschaften uns auf die Schultern klopfen, weil wir das in den ersten Stellungnahmen so geschrieben haben. Aber das hätten die auch getan, wenn wir es nicht geschrieben hätten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Jetzt Frau Seay vom IQWiG, bitte.

Frau Seay: Hallo, ich grüße in die Runde. – Ich wollte auch noch mal bestätigen, dass der pU keinerlei vergleichende Evidenz in dem Dossier vorgelegt hat, also auch nicht zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wen haben wir sonst noch? – Herr Oldenburg, bitte.

Herr Prof. Dr. Oldenburg (GTH): Ich würde von der Klinik her gerne noch ergänzen, dass die drei halbwertszeitverlängerten Präparate, die es gibt, zu einer deutlichen klinischen Verbesserung der Lebensqualität geführt haben, weil durch die wöchentlichen Substitutionen die Substitution völlig unabhängig von der Tageszeit ist. Mit den Standardpräparaten muss man immer frühmorgens substituieren. Das ist aufgehoben mit den halbwertszeitverlängerten Präparaten. Die Tal Spiegel sind deutlich besser – damit auch der Schutz vor Blutungen – als mit den Standardhalbwertszeitpräparaten. Das ist auch der Grund, warum wir klinisch bei über 80 Prozent der Patienten mit einer Hämophilie B inzwischen halbwertszeitverlängerte Präparate einsetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Oldenburg. – Ich gucke noch mal: Anmerkungen, Fragen, Bemerkungen, Kritikpunkte? – Keine. Dann würde ich einfach noch mal Herrn Hohmann das Wort geben. Das ging jetzt dann doch sehr schnell. Wenn es aus Ihrer Sicht noch Anmerkungen oder ergänzende Bemerkungen gibt, dann wäre jetzt die Gelegenheit dazu.

Herr Hohmann (Swedish Orphan Biovitrium): Ich glaube, die gibt es von unserer Seite nicht. Wir können das gerne kurzhalten. Ich belasse es bei den Aussagen, besonders der Kliniker. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann bedanke ich mich bei Ihnen, die an dieser kurzen Anhörung teilgenommen haben, namentlich bei Herrn Prof. Wörmann, bei Herrn Prof. Oldenburg, aber auch bei den Vertretern des pharmazeutischen Unternehmers. – Wir werden das zu diskutieren haben, was hier besprochen worden ist.

Damit beende ich diese Anhörung. Ich wünsche Ihnen, wenn Sie nicht weiter an den Anhörungen teilnehmen, einen schönen Resttag. Falls wir uns nicht mehr sehen: Frohe Weihnachten, einen guten Rutsch und hoffentlich ein gutes 2024!

Ich unterbreche jetzt die Sitzung bis 13 Uhr. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:11 Uhr