

# Mündliche Anhörung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

**hier: Wirkstoff Nonacog beta pegol (D-969)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 8. Januar 2024

von 12:40 Uhr bis 12:54 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH**:

Frau Dr. Stückemann

Frau Dr. Kuckelsberg

Herr Dr. Dr. Bassus

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

Herr PD Dr. Klamroth

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12.40 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Es ist die erste Sitzung im neuen Jahr – jetzt teilweise wieder Wechsel in der Besetzung –; deshalb auch an dieser Stelle noch mal allen ein gutes neues Jahr mit hoffentlich wenig Dingen, die wir alle nicht brauchen.

Wir sind heute bei dieser Anhörung im Nutzenbewertungsverfahren gemäß § 35a, neues Anwendungsgebiet von Nonacog beta pegol. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. November des vergangenen Jahres, zu der Stellung genommen haben: der pharmazeutische Unternehmer Novo Nordisk GmbH, als weiteres pharmazeutisches Unternehmen Ascendis Pharma Endokrinologie GmbH, als Verbände die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) und die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie sowie als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Zur heutigen Anhörung muss ich auch die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, also für Novo Nordisk, sind anwesend Frau Dr. Stückemann, Frau Dr. Kuckelsberg und Herr Dr. Dr. Bassus. Für die DGHO ist Herr PD Dr. Klamroth zugeschaltet und für den vfa Herr Dr. Rasch. – Wunderbar. Ist sonst noch jemand dabei, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, zunächst aus seiner Sicht einzuführen. Danach würden wir in eine kurze Frage- und Antwortrunde eintreten. – Bitte schön, wer macht das für Novo?

**Frau Dr. Kuckelsberg (Novo Nordisk):** Das mache ich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wunderbar. Sie haben das Wort, Frau Kuckelsberg.

**Frau Dr. Kuckelsberg (Novo Nordisk):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für die freundliche Begrüßung, und von unserer Seite auch erst mal ein frohes neues Jahr. Bevor ich mit den inhaltlichen Themen beginne, würde ich ganz kurz, wenn Sie erlauben, ans Team übergeben, damit es sich kurz einmal vorstellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja.

**Frau Dr. Stückemann (Novo Nordisk):** Hallo, mein Name ist Viola Stückemann. Ich bin Market-Access-Managerin und war für die Dossiererstellung verantwortlich.

**Herr Dr. Dr. Bassus (Novo Nordisk):** Hallo, mein Name ist Steffen Bassus. Ich leite den Bereich Medical Affairs für seltene Erkrankungen bei Novo Nordisk. Ich habe von medizinischer Seite die Herstellung des Dossiers unterstützt und werde entsprechende Fragen beantworten.

**Frau Dr. Kuckelsberg (Novo Nordisk):** Mein Name ist Denise Kuckelsberg. Ich arbeite auch im Market-Access-Bereich und habe Frau Stückemann bei der Dossiererstellung unterstützt. Wir freuen uns auf die heutige Diskussion im Rahmen der Nutzenbewertung von Nonacog beta pegol; ich werde im Folgenden zur Vereinfachung den Markennamen Refixia verwenden.

Wir möchten heute auf zwei Aspekte zu sprechen kommen. Zum einen möchten wir auf den Mehrwert von Refixia für die Patienten eingehen, und zum anderen ist es uns ein Anliegen, noch einmal über die zVT zu sprechen.

Refixia ist bereits seit 2017 für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie B zugelassen. Im August 2023 wurde die Zulassung auf die

Altersgruppe der Kinder unter 12 Jahren erweitert. Das aktuelle Nutzenbewertungsverfahren bezieht sich auf ebendiese Anwendungsgebietserweiterung der Kinder unter 12 Jahren mit Hämophilie B.

Refixia ist ein rekombinantes Faktor-IX-Präparat mit verlängerter Halbwertszeit und wird zur Prophylaxe einmal wöchentlich intravenös verabreicht. Es liegen keine vergleichenden Studien vor, die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden können. Im Dossier haben wir deshalb ergänzend die Ergebnisse der pivotalen Studien Paradigm 5 und Paradigm 6 dargestellt. In der Paradigm 5 waren vorbehandelte Kinder bis 12 Jahre eingeschlossen, in der Paradigm 6 wurden unbehandelte Kinder unter 12 Jahren untersucht. Der Mehrwert von Refixia leitet sich aus den Produkteigenschaften des Wirkstoffs ab. Unter der Prophylaxebehandlung mit Refixia konnten in der hier relevanten Altersgruppe mittlere Faktor-IX-Spiegel im Steady State von 15 Prozent bei den Kindern bis 6 Jahren und 19 Prozent bei den 7- bis 12-jährigen Kindern erreicht werden, weshalb Refixia das einzige rekombinante Faktor-IX-Produkt ist, bei dem keine routinemäßige Überwachung von Faktor-IX-Aktivitäten nach der Verabreichung erforderlich ist. Diese besonders hohen Talspiegel reduzieren das Risiko für Blutungsereignisse und ermöglichen den Patienten eine Steigerung der physischen Aktivität im Alltag, was besonders für Kinder relevant ist.

In beiden Studien wurden niedrige jährliche Blutungsraten beobachtet. Außerdem konnte in den beiden Studien gezeigt werden, dass Refixia gut verträglich ist und ein gutes Sicherheitsprofil aufweist. Dabei möchte ich hervorheben, dass beide Studien eine sehr lange Beobachtungsdauer aufweisen: In der Paradigm 5 waren es durchschnittlich circa 6 Jahre und in der Paradigm 6 3,8 Jahre. Insgesamt liegt mit den Studiendaten zu Refixia für die besonders vulnerable Gruppe der Patienten unter 12 Jahren das bislang größte klinische Phase-3-Studienprogramm in der Gruppe der rekombinanten Faktor-IX-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit vor.

Zusammengefasst leiten wir für Refixia für Patienten mit Hämophilie B im Alter von unter 12 Jahren einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab aufgrund der Vorteile in der reduzierten Anwendungshäufigkeit bei gleichzeitig sehr hohem Blutungsschutz und hoher Blutungskontrolle sowie einer verbesserten Integration der Patienten in ein normales soziales Leben.

Als Zweites möchte ich noch einmal auf die zVT bei Kindern unter 12 Jahren eingehen. Das IQWiG geht in der Nutzenbewertung von folgender vom G-BA festgelegten zVT aus: „rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate“. Die Erstdiagnose der Hämophilie sowie die Ersteinstellung mit Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten findet regelhaft während der ersten sechs Lebensjahre statt, zum Beispiel wenn das Kind laufen lernt, da in diesem Zeitraum das Krankheitsbild durch Blutungen erstmals auffällig wird. Aus diesem Grund stellt die Ersteinstellung von zuvor unbehandelten Patienten im Alter von unter 6 Jahren die maßgebliche Therapiesituation dar. Für diese Situation stehen entsprechend den Angaben der jeweiligen Fachinformationen ausschließlich rekombinante Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate zur Verfügung; denn keines der vier in Deutschland auf dem Markt befindlichen plasmatischen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate ist für die relevante Zielpopulation insgesamt zugelassen bzw. entspricht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zVT im Anwendungsgebiet. Haemonine und Immuline sind nicht für Kinder unter 6 Jahren zugelassen. Die Fachinformationen von Alphanine und Octanine verweisen explizit darauf, dass die Sicherheit und Wirksamkeit für Patienten unter 6 Jahren bzw. für unbehandelte Kinder nicht belegt ist. Aus unserer Sicht stehen diese Angaben der Fachinformationen im Widerspruch zu den Anforderungen nach § 6 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aus diesem Grund sind aus unserer Sicht allein rekombinante Faktor-IX-Präparate zVT bei Kindern unter 12 Jahren mit Hämophilie B.

Damit bin ich am Ende meiner Ausführungen und gebe an Sie zurück, Herr Prof. Hecken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Kuckelsberg, für diese Einführung. – Die erste Frage geht an Herrn Dr. Klamroth. Herr Klamroth – wir haben es gerade gehört –, welchen Stellenwert nehmen bei der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B die aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate ein?

Daran schließt sich die Frage an: Wie ist der Stellenwert der rekombinanten Blutgerinnungsfaktoren ohne verlängerte Halbwertszeit im Vergleich zu denjenigen mit einer verlängerten Halbwertszeit? Gibt es Behandlungsunterschiede zwischen Kindern unter 12 Jahren und Erwachsenen?

Damit sind wir im Prinzip auch bei der Diskussion über die zweckmäßige Vergleichstherapie, die am Schluss von Frau Kuckelsberg aufgemacht wurde. – Herr Klamroth, können Sie uns dazu etwas sagen?

**Herr PD Dr. Klamroth (DGHO):** Ja. – Also, die Therapie entwickelt sich ja im Laufe der Jahre.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Genau.

**Herr PD Dr. Klamroth (DGHO):** Ganz klar ist die Standardtherapie heute bei Kindern mit einer schweren Hämophilie B die Prophylaxe mit einem halbwertszeitverlängerten Faktor-IX-Präparat. Es gibt drei halbwertszeitverlängerte Faktor-IX-Präparate. Davon waren zwei auch für Kinder zugelassen; diese wurden bisher in dieser Altersgruppe dann auch primär eingesetzt. Bei Erwachsenen ist es anders: Da gibt es immer noch Patienten – ältere Patienten –, die auf ein Plasmapräparat eingestellt sind.

Aber wenn man sich das Deutsche Hämophilieregister anguckt, auch die Daten, die immer ein bisschen zeitverzögert publiziert werden, dann sieht man schon, dass gerade bei der Hämophilie B die halbwertszeitverlängerten Faktor-IX-Präparate heute praktisch die Standardtherapie sind, was die Menge der Verordnungen der eingestellten Patienten angeht. Gerade bei Kindern sind die Vorteile aus pädiatrischer Sicht natürlich evident, nämlich dass ich ein Kind seltener intravenös spritzen muss.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Klamroth. Fragen? – Es gibt keine Fragen. Dann war es kurz. Ich kann keinen zwingen, etwas zu fragen. – Herr Dr. Bassus, bitte.

**Herr Dr. Dr. Bassus (Novo Nordisk):** Wie Herr Klamroth schon gesagt hat, sind die langwirksamen Faktoren aktuell im Prinzip der State of the Art.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Klar.

**Herr Dr. Dr. Bassus (Novo Nordisk):** Laut Fachinformation gibt es bei den plasmatischen Produkten keine Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern unter 6 Jahren. Dementsprechend könnte man auch schlussfolgern, dass Kinder unter 6 Jahren nicht mit plasmatischen Produkten behandelt werden sollen, was nach dem, was ich bisher auf Kongressen gehört habe, aber nicht der Fall ist.

Könnten Sie dazu noch mal kurz Stellung nehmen, Herr Klamroth, was die Differenz ausmacht? Warum sind die nicht zugelassen und werden trotzdem genommen? Das ist mir so ein bisschen unklar.

**Herr PD Dr. Klamroth (DGHO):** Ich antworte mal, Herr Hecken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, obwohl das so nicht geht. Aber wir machen es jetzt einfach mal, Herr Klamroth.

**Herr PD Dr. Klamroth (DGHO):** Ja, sorry. Lassen Sie mich nur mal kurz Stellung nehmen. – Das ist die historische Entwicklung. Damals waren alle Produkte nur für Erwachsene zugelassen, und die Europäische Zulassungsbehörde hat erst relativ spät Studien für Kinder und eine

explizite Zulassung für Kinder verlangt, sodass damals bei den Altprodukten die Zulassung für Erwachsene ausgereicht hat, um damit alle Patienten mit dieser Indikation zu behandeln.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, klar. So sehen wir es ja auch in der Versorgungsrealität. Das ist ja einfach das Faktum. – Okay. Gut, dann war das eine kurze Nummer. Dann würde ich einfach dem pU noch einmal die Möglichkeit geben – wenn Sie es möchten –, zusammenzufassen, wobei es, glaube ich, nicht sehr viel zusammenzufassen gibt. Wir hatten ohnehin nur eine halbe Stunde angesetzt, weil wir hier ja auch, sage ich mal, überschaubares bewertbares Potenzial haben. – Trotzdem, Frau Kuckelsberg: Wenn Sie möchten, können Sie gerne noch mal zusammenfassen.

**Frau Dr. Kuckelsberg (Novo Nordisk):** Eigentlich haben wir dem nichts mehr hinzuzufügen. Schönen Dank für die Anhörung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke. – Dann war das sehr zügig. Ich bedanke mich ganz herzlich. Wir werden uns das selbstverständlich noch mal sehr genau anschauen.

Damit können wir diese Anhörung beenden. Herzlichen Dank auch, Herr Klamroth, für Ihre Expertise. Danke schön und bis dann.

Schluss der Anhörung: 12:54 Uhr