

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Simoctocog alfa

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 24. März 2015
von 10.03 Uhr bis 11.21 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Octapharma GmbH:**

Herr Dr. Knaub
Herr Dr. Müller
Herr Moll
Frau Helmich

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Baxter Deutschland GmbH:**

Frau Klimaschewski
Frau Dr. Reichert

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bayer Vital GmbH:**

Frau Dr. Dietze
Herr Dr. Dintsios

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Wilken
Frau Schulte-Bosse

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer für die **Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH):**

Herr Dr. Klamroth

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.03 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur heutigen mündlichen Anhörung im Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Nuwiq. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. Februar 2015, die zu dem Ergebnis gelangt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt sei, da keine relevanten Daten vorgelegt worden sind. Wir werden uns mit diesen Fragestellungen im Verlaufe der heutigen Anhörung zu beschäftigen haben.

Im Stellungnahmeverfahren haben Stellung genommen zum einen der pharmazeutische Unternehmer, die GTH und die DGHO, der BDDH, Baxter Deutschland, Bayer Vital, CSL Behring, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Ich begrüße heute hier zur Anhörung Herrn Dr. Knaub, Herrn Dr. Müller, Herrn Moll und Frau Helmich von Octapharma, Frau Klimaschweski und Frau Dr. Reichert von Baxter, Frau Dr. Dietze und Herrn Dr. Dintsios von Bayer Vital, Herrn Dr. Wilken und Frau Schulte-Bosse vom BPI, Herrn Professor Wörmann von der DGHO – Herr Dr. Klamroth von der GTH fehlt noch – sowie Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner vom vfa. Seien Sie uns alle herzlich willkommen.

Wir werden uns heute aus meiner Sicht mit den Anforderungen der EMA an Zulassungsstudien im jetzt zur Bewertung anstehenden Indikationsgebiet zu beschäftigen haben; denn zwischen deren Anforderungen und den Fragestellungen, die sich in der Nutzenbewertung stellen, gibt es durchaus Differenzen. Dann sollten wir uns mit humanplasmatischen Präparaten beschäftigen, die als zVT bestimmt worden sind, die aber nach Auffassung der Fachgesellschaften als Vergleichstherapie für rekombinante Präparate nicht zweckmäßig sind. Das ist etwas, was sehr priorisiert geäußert worden ist. Dann müssen wir uns mit der Frage beschäftigen, wie die Daten in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte für den Vergleich mit der zVT zu bewerten sind bzw. wieso sie nicht vorliegen, dann mit der Hemmkörperbildung sowie mit der Fragestellung: Gibt es ein verringertes Risiko allergischer Reaktionen gegenüber tierischen Immunogenen? Das sind die Sachen, die ich mir herausgeschrieben habe, die ich als relevant ansehe, dass wir heute darüber sprechen. Das soll Sie jedoch nicht präjudizieren.

Ein geschäftsleitender Hinweis. Wir führen wieder Wortprotokoll. Deshalb nennen Sie bitte jeweils Ihren Namen, das entsendende Unternehmen oder die Fachgesellschaft, für die Sie sprechen.

Mein Vorschlag wäre, dass wir zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, kurz seine Stellungnahme und die wesentlichen Punkte vorzutragen. Sie brauchen uns nicht die komplette Stellungnahme vorzulesen. Die haben wir alle gelesen, ausgewertet und schon mehrfach diskutiert. Aber eine kurze Einführung und die aus Ihrer Sicht wesentlichen Punkte würden uns interessieren. Wer macht das? – Herr Müller, bitte.

Herr Dr. Müller (Octapharma): Vielen Dank. – Ich bin in der Geschäftsführung tätig. Ich würde gern ein paar einleitende Worte zur Rationale sagen, die Octapharma bewegt hat, Nuwiq zu entwickeln, und die Spezifika dieses Präparates vorstellen.

Herr Professor Hecken, Sie haben in Ihren einleitenden Worten schon festgehalten, dass es in den Fachgesellschaften Diskussionen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt, rekombinant/plasmatisch. Diese Diskussion, plasmatisch/rekombinant, bestimmt das Feld der Hämophilie A seit Jahrzehnten. Octapharma ist seit Jahrzehnten mit plasmatischen Gerinnungsfaktoren in diesem Sektor tätig. Die Rationale zur Entwicklung von Nuwiq war die, dass ein Brückenschlag versucht wurde, das

Beste aus beiden Welten, rekombinant und plasmatisch, miteinander zu verbinden. Was soll das heißen? Das soll heißen: Wenn man davon ausgeht, dass man eine vergleichbare Wirksamkeit der rekombinanten und der plasmatischen Präparate hat, ist das andere prägende Feld in diesem Bereich Verträglichkeit und Sicherheit. Da gibt es insbesondere zwei große Diskussionsfelder. Das ist zum einen das je nach Gesichtspunkt theoretische Risiko der Übertragung von Pathogenen. In diesem Bereich wird nach überwiegendem Konsens den rekombinanten Präparaten eine größere Sicherheitsmarge zugeordnet. Zum anderen ist es das Feld der Verträglichkeit/Nebenwirkung bezüglich zum einen Unverträglichkeitsreaktionen und zum anderen, weitaus schwerwiegender, der Bildung von Inhibitoren. In diesem Feld, der Bildung von Inhibitoren, gibt es seit der Einführung der rekombinanten Faktoren 1992 eine Diskussion, die bis zum heutigen Tage andauert, dass gegebenenfalls plasmatische, von-Willebrand-haltige Faktoren einen gewissen Vorteil haben könnten. Das wird, wie gesagt, in der Wissenschaft sehr kontrovers diskutiert.

Von daher war die Rationale, eine menschliche, eine humane Zelllinie zu verwenden, um den Faktor VIII zu exprimieren. Warum? Weil die humane Zelllinie bestimmte Eigenschaften in den sogenannten posttranslationalen Modifikationen hat, die tierische Zellen nicht gewährleisten können. Das soll heißen, nach jeder Aminosäuresequenz gibt es entsprechende Anheftungen von Zuckerresten, Glykosylierungen, und auch andere, weitere Modifikationen, zum Beispiel Sulfatierungen. Diese Modifikationen haben erheblichen Einfluss auf die Bindungseigenschaften und generell auf die Eigenschaften des späteren Proteins. Man muss sich das fertige Protein vorstellen: Die sterische Konformität wird zu einem Drittel von Zuckerresten bedeckt. Insofern kann man sich vorstellen, dass das Einfluss auf die Interaktion mit anderen Proteinen haben kann.

Wir haben in mehreren In-vitro-Untersuchungen gezeigt, dass die von-Willebrand-Affinität von Nuwiq sehr groß ist. Das hat zur Folge, dass natürlich wenig freier Faktor VIII im Kreislauf zirkulieren kann. Das wurde auch in In-vitro-Untersuchungen gezeigt. Das hat natürlich auch zum Ergebnis, dass durch diese starke Bindungsaffinität potenzielle Bindungsstellen, Epitope für Antikörper, schnell bedeckt sind. Das hat natürlich auch den Einfluss, dass letztendlich jeweils freier Faktor VIII schneller verstoffwechselt wird als gebundener.

Was heißt das? Das heißt letztendlich, die Hoffnung, die wir mit der Entwicklung von Nuwiq verbunden haben, war die, dass wir ein geringeres immunogenes Potenzial haben, anaphylaktoide Reaktionen aufgrund von tierischem Ausgangsmaterial vermeiden können. Wir haben in klinischen Studien, die auch im Dossier enthalten sind, und mit pharmakokinetischen Daten Bioäquivalenz bezüglich Wirksamkeit für Nuwiq belegt. Wir haben auch zeigen können, dass Nuwiq ein, wie wir das sehen, geringes immunogenes Potenzial hat. Woran haben wir das sehen können? Wir haben bis dato in über 200 Patienten, PTPs, bis dato bereits vorbehandelten Patienten, keinen einzigen Inhibitor sehen können. Warum ist das aus unserer Sicht relevant? Weil diese Patienten, die PTPs, als sogenannte immuntolerante Patienten gelten. Sie sind ja behandelt worden. Wenn sich da eine Hemmkörperentwicklung zeitigt, hat das eine besondere Aussagekraft für das immunogene Potenzial des Präparates.

Darüber hinaus haben wir in den klinischen Studien bezüglich der Wirksamkeit gezeigt, dass eine vergleichbare Wirksamkeit zu den von Faktor-VIII-Präparaten erwartbaren Daten gegeben ist. Aus diesem Grund ist für uns auch die Bewertung des IQWiG insbesondere für das Modul 4 nicht ganz nachvollziehbar, weil die Verwertbarkeit der Daten insgesamt aus bestimmten formalistischen Gründen nicht als geeignet oder machbar angesehen wurde. Wir haben das in unserer schriftlichen Stellungnahme bereits adressiert, und wir gehen davon aus, dass wir das entsprechend entkräften konnten; denn in dem Modul 4 wurde sowohl der Zusatznutzen als auch der Wirksamkeitsnutzen von uns entsprechend dargestellt.

Das bringt mich zum Zusatznutzen. Ich habe erwähnt, dass wir sehen, dass wir ein Präparat mit geringem immunogenem Potenzial haben. Wir haben in den Studien insgesamt gesehen, dass Nuwiq aufgrund der Herstellung eine sehr gute Verträglichkeit aufweist. Vor diesem Hintergrund haben wir – zugegebenermaßen nicht in vergleichenden Studien, auch eine Quantifizierung ist aufgrund der wissenschaftlichen Datenlage nicht möglich – einen Zusatznutzen dahin gehend festgestellt, dass, wenn man die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung heranzieht, ein erheblicher Zusatznutzen in der Verringerung schwerwiegender Nebenwirkungen gegeben ist, was ich eingangs erwähnt habe: Inhibitorbildung zum Beispiel bei PTPs und auch Verträglichkeit insgesamt, Verträglichkeitsprofil von Nuwiq.

Das haben wir auch im Modul 4 begründet. Wir haben entsprechende Daten eingereicht, die auch auf Basis der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung geeignet sind, wenn entsprechend klinische Studien nicht durchführbar sind, unmöglich durchzuführen sind oder wenn sie zumindest unverhältnismäßig sind. Das führt mich zu dem Punkt, dass wir natürlich auch sehen, dass die klinischen Studien insgesamt im Feld der Hämophilie gegebenenfalls anders zu beurteilen und zu sehen sind, als das vielleicht in anderen Pharmabereichen stattfindet. Ich meine, es ist kein Geheimnis, dass zum einen sehr limitierte Patientenzahlen vorhanden sind, zum anderen die Endpunkte, die Ziele in klinischen Studien, zum Teil derart geringe Unterschiede haben, dass unverhältnismäßig hohe Patientenzahlen und unverhältnismäßig lange Zeiträume in Anspruch genommen werden müssten. Ich denke, aus diesem Grunde hat der Gesetzgeber aus gutem Grund darauf hingewiesen, dass, wenn Studien entweder unmöglich – dann kommt das Entscheidende – oder unverhältnismäßig sind, entsprechende andere Evidenzen herangezogen werden können, was wir unter anderem mit öffentlich zugänglichen Quellen und den Fachinformationen getan haben.

Des Weiteren ist uns wichtig, darauf hinzuweisen, neben der besonderen Verträglichkeit und dem daraus abgeleiteten Zusatznutzen, dass wir bezüglich der Wirksamkeit – ich hatte es erwähnt – ein Patientenkollektiv haben, das bestimmte Besonderheiten aufweist. Ein weiterer Punkt ist, dass diese Patienten schwer zu randomisieren sind. Das liegt in der Pathophysiologie der Erkrankung bedingt, da patientenindividuell erhebliche Unterschiede im Gelenkstatus, im Grad der Mutation, die wiederum die Schwere der Erkrankung bedingt, vorliegen. Das hat dazu geführt, dass wir dementsprechend eine Studie konzipiert haben – die soeben beendet wurde; die Ergebnisse liegen uns gerade vor –, in der wir dem mit einer sogenannten personalisierten Prophylaxe Rechnung getragen haben. In dieser Studie konnten wir zeigen, dass Nuwiq ein beeindruckendes Wirksamkeitsprofil hat. Wir konnten zeigen, dass bei 66 Patienten neben der guten Verträglichkeit zu 60 Prozent ein Dosierungsintervall von zweimal wöchentlich möglich war. Wir konnten die jährliche Blutungsrate im Vergleich zur Vortherapie reduzieren. Wir konnten insgesamt bezüglich der Wirtschaftlichkeit die allgemeine Vordosierung um 10 Prozent reduzieren.

An dieser Stelle würde ich gern zu meinem Kollegen Herrn Dr. Knaub überleiten, der für das klinische Programm im Bereich Gerinnung zuständig ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Dr. Knaub.

Herr Dr. Knaub (Octapharma): Vielleicht kurz zu den Zulassungsstudien. Die Zulassungsstudien sind gemäß der EMA-Guideline durchgeführt worden, aber nicht nur. Wir haben das Design der Studien auch mit der amerikanischen Zulassungsbehörde besprochen. Dort sind weitere Anforderungen auf uns zugekommen, zum Beispiel objektivierbare Wirksamkeitskriterien. Die sind berücksichtigt worden. Zur Kinetik sind weitere Anforderungen gemacht worden, und auch zur Bewertung der Behandlung von Blutungen mussten wir eine Hypothesentestung hinzufügen. Wir sind also zum einen

der EMA-Guideline gefolgt, haben aber zusätzliche Parameter dazugenommen, um auch der amerikanischen Zulassungsbehörde Genüge zu tun.

Die Daten der Studien haben dazu geführt, dass wir die Zulassung in Europa, aber auch in Kanada und mittlerweile auch in Australien bekommen haben. Die Daten sind bei der FDA eingereicht. Wir sind in der finalen Begutachtung dieser Daten.

Nachdem wir aus den Zulassungsstudien gesehen haben, dass wir eine relativ lange Halblebenszeit von 17,1 Stunden mit einem unglaublichen Bereich von 10 bis 23 Stunden haben, haben wir uns ein Studiendesign überlegt, wie wir dem Rechnung tragen können, dass die Patienten, die eine kürzere Halbwertszeit haben, einer bestimmten Dosierung, einem bestimmten Intervall folgen müssen, um die Blutungsrate wirklich niedrig zu halten. Bei Patienten mit einer Halblebenszeit von 25 Stunden kann das ganz anders aussehen. Das Ziel dieser Studie war, mit einer maximalen Einmaldosis von 60 bis 80 Einheiten das maximal mögliche Intervall für jeden Patienten zu ermitteln, sodass dieser Patient vor der nächsten Gabe noch einen Basisspiegel von über 1 Prozent Faktor-VIII-Aktivität hat.

Diese Studie haben wir Mitte letzten Jahres begonnen. Der erste Patient ist im August aufgenommen worden. Das Design sah so aus, dass zunächst alle Studien eine Pharmakokinetikuntersuchung durchgeführt haben, Blutabnahmen bis zu 72 Stunden. Dann haben die Patienten zunächst mit einer Routineprophylaxe begonnen, also zweimal die Woche oder alle zwei Tage oder dreimal pro Woche, weil natürlich erst die Berechnung der individualisierten Daten stattfinden musste; das dauerte etwa ein bis drei Monate. Wenn dann die Daten vorlagen, sind die Patienten auf die personalisierte Prophylaxe entsprechend der individuellen pharmakokinetischen Parameter umgestellt worden und sind sechs Monate auf diesem therapeutischen Regime geblieben, wobei wir nach vier Monaten eventuell eine Anpassung der Dosierung oder des Intervalls vorgenommen haben, entsprechend des Basispiegels nach zwei Monaten.

Was wir hier gesehen haben, ist genau das, was sich im Prinzip bei den Zulassungsstudien gezeigt hat. Bei den 66 Patienten haben wir einen Bereich der Halblebenszeit von knapp 7 Stunden bis 34 Stunden. Wir sehen, dass 73 Prozent der Patienten bei der individuellen Prophylaxe nicht bluten, keine einzige Blutung hatten. Wir sehen, dass wir etwa 60 Prozent der Patienten auf ein therapeutisches Regime umstellen konnten, zweimal die Woche mindestens oder sogar weniger. Wir hatten Patienten, die nur alle fünf Tage behandelt werden mussten. Und wir konnten die Dosierung um 10 Prozent im Vergleich zur Routineprophylaxe senken. Der erste Teil hatte etwa drei Monate gedauert. In diesem Zeitraum hatten wir Routineprophylaxe behandelt. Wir konnten die wöchentliche Dosis, wie gesagt, um 10 Prozent senken.

Wir sehen auch, dass die Blutungsrate relativ niedrig war, also über den gesamten Zeitraum der sechs Monate individueller Prophylaxe haben wir eine annualisierte Blutungsrate von 1,45, was eine Halbierung im Vergleich zur Routineprophylaxe bedeutet, also in den ersten drei Monaten, wo wir eine annualisierte Blutungsrate von 3 sehen. Das heißt letztendlich, mit einer niedrigen Dosis, mit einem erweitertem Dosierungsintervall von zweimal pro Woche oder weniger zeigen wir eine niedrige Blutungsrate, und 73 Prozent der Patienten haben überhaupt nicht geblutet. Die mediane Blutungsrate war übrigens 0, der Mean war 1,4.

Was heißt das jetzt? Uns sind keine publizierten Daten von den bisher auf dem Markt befindlichen Faktoren bekannt, die ein solches Ergebnis zeigen, dass wir also das Dosisintervall verringern können, was wirklich eine Convenience für den Patienten ist, und auch die Dosis verringern können. Wenn wir uns die Daten von dem ersten sogenannten halbwertszeitverlängernden Präparat ansehen, das in den USA zugelassen wurde, dann sehen wir, dass unsere Daten sich von diesem Präparat nicht unterscheiden, und unser Präparat ist nicht modifiziert. Dort wurde publiziert, dass etwa 66 Pro-

zent der Patienten auf ein Dosisintervall von zweimal pro Woche oder weniger gesetzt werden konnten. Wir sind bei 60 Prozent der Patienten. Die Blutungsrate lag über 2, bei 2,8; wir sind bei 1,4. Dort haben etwa 45 Prozent der Patienten nicht geblutet, bei uns waren es 73 Prozent der Patienten.

Anhand dieser Studie, die wir natürlich erst, nachdem wir Daten aus den Zulassungsstudien hatten, durchführen konnten und durchgeführt haben, sehen wir, dass Nuwiq sich doch unterscheidet, obwohl wir keine Veränderung von dem vorgenommen haben, was wir bisher auf dem Markt sehen, und sehr nahe an dem ist, was jetzt auf uns zukommen wird, zunächst in den USA, den sogenannten halbwertszeitverlängernden Produkten, die durch Pegylierung oder Fc-Fusion modifiziert wurden.

Zusätzlich sind wir jetzt dabei, eine PUP-Studie durchzuführen, wie Herr Müller schon sagte, um das theoretische Risiko, das wir sehen, da wir keine immunogenen Epitope haben, wie wir es bei Präparaten aus Hamsterzellen sehen, belegen zu können, dass unser Präparat weniger immunogen ist. Diese Studie läuft. Wir haben mittlerweile 64 Patienten gescreent, 51 sind behandelt. Die erste geplante Zwischenauswertung ist entsprechend der EMA-Guideline nach 50 Patienten mit 50 Expositionstagen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. War es das? – Okay. – Herzlichen Dank für diese sehr ausführliche Einführung, die Sie gegeben haben. Ich habe eine Frage zu dem, was Sie, Herr Dr. Knaub, am Ende vorgetragen haben. Es ist eine Reihe von Dingen vorgetragen, die die Wirksamkeit betreffen, die die Zulassung als solche betreffen. Die Frage, die wir zu beurteilen haben, ist der Zusatznutzen gegenüber einer zVT. Erstes Fragezeichen: Was ist die richtige zweckmäßige Vergleichstherapie? Das hatte ich eingangs dargestellt. Von einer Reihe von Stellungnehmern wird darauf hingewiesen, dass gemäß EMA die aus Blutplasma gewonnenen und rekombinant hergestellten Blutgerinnungspräparate entweder nicht als bioäquivalent anzusehen sind und damit nicht austauschbar seien oder dass Effektivität und Sicherheit irgendwelchen unterschiedlichen Gegebenheiten folgen. Insofern ist für mich zunächst einmal die Frage wichtig: Wie können wir eine zweckmäßige Vergleichstherapie aus Sicht der Stellungnehmer definieren?

Zweite Frage, die an den pharmazeutischen Unternehmer, an Herrn Knaub, geht. Sie haben eine ganze Reihe von Daten, die einen Zusatznutzen belegen sollen, dargestellt. Für mich stellt sich ganz konkret die Frage nach der Datengrundlage. Ist es ausschließlich Fachinformation, oder gibt es weitergehende Datengrundlagen? Denn auch von Stellungnehmern ist relativ deutlich ausgeführt worden, dass keine Daten in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität oder Lebensqualität gegenüber der zVT vorlägen. Wenn Sie jetzt von Dosisreduktion etc. sprechen, dann sind das Kriterien, die möglicherweise darunter subsumierbar wären. Deshalb nochmals ganz konkret die Frage: Ist das Fachinformation, oder gibt es noch andere Datengrundlagen, auf die Sie diese Aussagen stützen können und aus denen dann Evidenz generiert werden könnte?

Herr Dr. Knaub (Octapharma): Das ist eine neue Studie. Diese Daten befinden sich noch nicht in der Fachinformation, weil wir diese Studie erst letztes Jahr angefangen haben. Die Studie ist jetzt finalisiert. Wir haben letzten Freitag die finalen Tabellen und Listings bekommen. Der Abschlussbericht wird in etwa sechs Wochen vorliegen. Wir haben allerdings eine Zwischenauswertung mit 30 Patienten gemacht, wo wir ähnliche Daten sehen. Die sind mit der finalen Auswertung bestätigt worden. Meines Wissens ist diese Zwischenauswertung mit dem Dossier eingereicht worden. Aber es befindet sich eben noch nicht in der Fachinformation. Es sind ganz neue Daten. Wie gesagt, der Bericht liegt in etwa sechs Wochen vor.

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

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte nur kurz zu einem Punkt Stellung nehmen, den Sie ausgeführt haben. Sie haben beschrieben, wir hätten in der Dossierbewertung aus formalistischen Gründen darauf verzichtet, Ihre Evidenz zu betrachten. Wir konnten die von Ihnen vorgelegten Daten nicht auswerten, weil Sie keine systematische Recherche für die zweckmäßige Vergleichstherapie vorgelegt haben. Das ist ganz sicherlich kein formalistischer Grund. Die systematische Zusammenstellung der Evidenz, die zu betrachten ist, ist ein Grundpfeiler der evidenzbasierten Medizin. Das ist eine wesentliche inhaltliche Qualität jeder Ausarbeitung auf Basis der Methoden der evidenzbasierten Medizin und damit ganz sicherlich kein formalistischer Grund.

(Herr Dr. Müller (Octapharma): Ich würde gerne direkt darauf antworten!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, machen Sie das, Herr Müller.

Herr Dr. Müller (Octapharma): Das sehen wir anders. Das sehen wir deswegen anders, weil Sie selber in Ihren Dossievorgaben bestimmte Einschränkungen machen. Wir haben den Zusatznutzen nicht generiert auf Basis vergleichender Studien, sondern wir haben ihn auf der Basis von Fachinformationen generiert. Nach dem eigenen Wortlaut Ihrer Vorgaben ist nur dann eine systematische bibliografische Recherche notwendig, wenn Sie das auf der Basis vergleichender Studien machen. Zudem kommt der Umstand dazu, dass im Modul 4 neben dem Zusatznutzen auch die Wirksamkeit, also der Nutzen, entsprechend mit klinischen Daten belegt wurde. Dafür ist überhaupt keine bibliografische Recherche notwendig. Das ist einfach der formale Aspekt.

Zu dem inhaltlichen Aspekt. Was ich im Eingangsstatement versucht habe deutlich zu machen, ist, dass der Gesetzgeber durchaus Differenzierungen gegeben hat, wenn man davon redet, dass man eine seltene Erkrankung mit eingeschränkten Patientenzahlen hat. Wenn dann vergleichende Studien als unverhältnismäßig anzusehen sind, sind andere Evidenzgrade in der Anführung möglich, um einen Zusatznutzen zu belegen. Im Übrigen differenziert zum Beispiel die Leitlinie der EMA für die klinischen Prüfungen bei Patienten mit kleiner Population durchaus, indem sie sagt, es sind klinisch relevante, interpretierbare Ergebnisse statistischen Signifikanzen vorzuziehen. Insofern ist da, denke ich, grundsätzlich zu hinterfragen, inwieweit die von Ihnen angefügte evidenzbasierte Logik, die Sie sehr stringent durchziehen, in diesem Falle wirklich zum Zuge kommt.

Insofern: Es gibt nach unserer Erkenntnis keine vergleichenden klinischen Studien bezüglich der Verträglichkeit in diesem Bereich. Wir haben die Fachinformationen zugrunde gelegt. Die Fachinformationen bilden nach unserem Dafürhalten derzeit die beste Grundlage, um einen Vergleich anzustellen, alldieweil mehrere Dinge zusammenkommen. Zum einen sind die gesamten klinischen Studien, alle, die publiziert worden sind, in den Fachinformationen enthalten. Zum Zweiten ist laut dem Arzneimittelgesetz jeder pharmazeutische Unternehmer gehalten, jegliche Informationen und Kenntnisse, die das Risiko/Nutzen-Verhältnis in irgendeiner Weise beeinflussen können, den Bundesoberbehörden zu melden. Zusätzlich, wie Sie wissen, fließen diese Informationen über PSURs, Periodic Safety Update Reports, in die Fachinformationen ein. Das ist bei klinischen Studien, solange sie noch nicht publiziert wurden, nicht der Fall. Aber trotzdem: Informationen zur Verträglichkeit auch in klinischen Studien, auch wenn sie noch nicht publiziert wurden, sind aufgrund der gesetzlichen Grundlagen in die Fachinformationen einzubringen. Von daher bildet nach unserem Dafürhalten das eine sehr rationale Grundlage.

Was den formalen Ansatz, den Sie angesprochen haben, angeht, dass es eine Grundlage dafür gibt, das Modul 4 nicht so zu beurteilen: Ich bin vielleicht rechtlich nicht der Experte, aber ich meine, dass der BPI, der in diesem Thema drin ist, Stellung nehmen könnte. Denn ich meine, in diesem Bereich vom BPI etwas gehört zu haben, der genau diesen konkreten Fall schon beurteilt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schulte-Bosse hatte sich vorausahnend, dass Sie auf den BPI verweisen, gemeldet. Sie entspricht also Ihrer Bitte, für den BPI hier Stellung zu nehmen. Bitte schön, Frau Schulte-Bosse.

Frau Schulte-Bosse (BPI): Danke, Herr Professor Hecken. – Ich würde gerne aus juristischer Sicht etwas zu dem Vorwurf des IQWiG sagen, dass hier unvollständige Daten vorgelegt wurden. Die Dossievorgaben fordern im Punkt 4.3.1 ausdrücklich eine bibliografische Recherche zur zVT immer nur dann, wenn der Zusatznutzen, der beansprucht wird, auf Basis dieser Studien bewertet wird. Das IQWiG interpretiert das jetzt so, dass immer alle Daten, die zur Bewertung herangezogen werden, aufgrund der bibliografischen Recherche generiert werden müssen. Dem ist aber nicht so. Würde man das fordern, würde man, so meine ich, die Dossievorgaben zulasten des pharmazeutischen Unternehmers ganz klar erweitern. Es ist ja so, die näheren Einzelheiten der Nutzenbewertung finden wir einmal in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, andererseits in der Verfahrensordnung, wo die Formate und auch die Gliederungsvorgaben genau beschrieben sind. Diese Formatvorlagen sind, so meinen wir, sowohl positiv als auch negativ abschließend. Darauf muss sich der pharmazeutische Unternehmer verlassen können. Das war ausdrücklicher Wille des Gesetzgebers, der gesagt hat, der pharmazeutische Unternehmer braucht hier eine ausreichende notwendige Planungssicherheit, die genau durch diese Vorgaben hergestellt werden soll.

Es ist im Fall von Octapharma so, dass der Zusatznutzen im Abschnitt „Weitere Untersuchungen“ nicht auf Basis von Studien begründet wurde, sondern auf Basis von Fachinformationen und öffentlich zugänglichen Daten der Zulassungsbehörden. Wenn also der Zusatznutzen gerade nicht auf Basis solcher Studien beansprucht wird, dann muss man laut Dossievorgaben, so meine ich, keine bibliografische Literaturrecherche durchführen. Somit meinen wir, dass das Dossier hier vollständig ist.

Vielleicht hilft ein Vergleich zu einem anderen rekombinanten Faktor-VIII-Produkt, das das AMNOG-Verfahren bereits durchlaufen hat, Turoctocog alfa. Es ist vom IQWiG bewertet worden. Die haben damals in dem Abschnitt „Weitere Untersuchungen“ den Zusatznutzen nur – so nenne ich es jetzt – auf allgemeine Überlegungen zur Verbesserung der Integration in ein normales Leben und Verbesserung der Versorgungssicherheit gegründet. Im Fall von Turoctocog alfa hat das IQWiG den Punkt der Vollständigkeit nicht thematisiert, hat die Daten zwar als nicht geeignet angesehen, hat aber nicht den Vorwurf der vollen Unvollständigkeit erhoben. Wenn man sich den Sinn und Zweck der Vorschrift in § 6 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ansieht, dass Arzneimittel einer Wirkstoffklasse auch hinsichtlich der zVT gleich zu behandeln sind, meine ich, dass Simoctocog alfa nicht ungleich behandelt werden darf.

Fazit: Die Modulvorlagen sind abschließend, geben letztlich die Forderungen nach einer bibliografischen Literaturrecherche so nicht her. Somit kann man sagen, dass das vorgelegte Dossier vollständig ist. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Die Unvollständigkeit haben wir nicht festgestellt. Sonst gälte der Zusatznutzen als nicht belegt. Wenn das IQWiG daraus resultierend auf Unvollständigkeit plädiert hätte, wäre die Bewertung anders. Hier wird ein Zusatznutzen faktisch als nicht gegeben angesehen. Insofern muss man da sehr sauber unterscheiden, wie man die Begrifflichkeit „Vollständigkeit“ verwendet. Denn im juristisch formalen Sinn ist die Rechtsfolge eines unvollständigen Dossiers, dass der Zusatznutzen als nicht belegt gilt. – Das nur der sprachlichen Genauigkeit halber. – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Ich entnehme Ihren Ausführungen, dass Sie Ihren Zusatznutzen nicht auf Basis von Studien nach den Standards der evidenzbasierten Medizin nachweisen wollen. So interpretiere

ich jetzt Ihre Ausführungen. Denn wenn Sie das auf Basis von Studien nach den Standards der evidenzbasierten Medizin nachweisen wollten, müssten Sie zwingend eine systematische Zusammenstellung der Literatur vornehmen. Wie gesagt, das ist einer der Grundpfeiler der evidenzbasierten Medizin. Sie ziehen an einer Stelle in Ihren Stellungnahmen *Cochrane Reviews* und das *Cochrane-Handbuch* heran. Es besteht überhaupt kein Zweifel, dass für eine Ableitung von Ergebnissen auf Basis der Standards der evidenzbasierten Medizin eine systematische Zusammenstellung der Evidenz notwendig ist. Ich verstehe Ihre Ausführungen jetzt so, dass gar nicht Ihr Ziel ist, Ihren Zusatznutzen nach den Standards der evidenzbasierten Medizin auf Basis von Studien darzulegen, sondern dass Sie einen anderen Weg gewählt haben.

Unsere Aussage in der Dossierbewertung bezieht sich auf einen Nachweis auf Basis von Studien nach den Methoden der evidenzbasierten Medizin. Das beinhaltet übrigens nicht, dass das notgedrungenere direkt vergleichende Studien sind. Wir hätten natürlich auch eine Gegenüberstellung von Ergebnissen mit Simoctocog alfa und Octocog alfa auf Basis nicht direkt vergleichender Studien bewertet, wenn diese Evidenz denn systematisch zusammengestellt worden wäre. Dann kommt natürlich immer die Frage auf: Wie aussagekräftig ist das? Das muss man im Einzelfall bewerten. Aber das Problem, das in Ihrem Dossier vorlag, war die nicht systematische Zusammenstellung der Evidenz.

(Herr Dr. Müller (Octapharma): Danke!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich erteile das Wort. – Danke schön, Frau Wieseler. Herr Dr. Müller, bitte schön. – Damit das hier nicht in einen wilden Diskurs ausartet.

Herr Dr. Müller (Octapharma): Selbstverständlich. Herzlichen Dank. – Ich würde gerne direkt darauf antworten. Sie haben eine Stellungnahme abgegeben. Das haben wir auch getan. Wir haben darauf hingewiesen, dass aufgrund der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom Gesetzgeber festgehalten ist, dass, wenn klinisch vergleichende Studien unmöglich oder unverhältnismäßig sind, in einer entsprechenden Abstufung verschiedene andere Evidenzgrade möglich sind. Das habe ich eingangs ausgeführt. Wir gehen davon aus, dass eine vergleichende Studie bezüglich der Verträglichkeit in diesem Bereich nicht praktikabel ist. Sie selber haben gerade schon darauf hingewiesen, dass Sie gegebenenfalls vergleichende Studien, die keinen direkten Vergleich haben, sondern aus der Literatur stammen, diesbezüglich akzeptiert hätten. Wir hatten darauf hingewiesen, dass in den Fachinformationen die gesamten Studien angesprochen werden. In Ihrer Erwiderung hatten Sie eine Studie aufgeführt, die in der entsprechenden Fachinformation des Präparates enthalten ist. Von daher sind die Fachinformationen durchaus eine Möglichkeit, nach § 5 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung evidenzbasiert einen Vergleich anzustellen, sogar besser geeignet als willkürlich einzelne Studien, wo ich letztendlich nicht alle Patienten inkludiert habe, wo ich bestimmte Randomisierungsparameter berücksichtigen muss. Sie haben es richtig gesagt – da bin ich bei Ihnen –, dass Sie gegebenenfalls Probleme gehabt hätten, weil die Vergleichbarkeit aufgrund der Randomisierung dieser Patienten bei einzelnen Studien in diesem Bereich – nach unserem Dafürhalten – nicht gegeben ist. Von daher braucht es ein möglichst großes Patientenkollektiv, das in den Fachinformationen gegeben ist, weil da letztendlich alle Studien und auch die tägliche Anwendung einfließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich möchte an dieser Stelle sagen, damit wir hier die Zeit nicht mit Selbstverständlichkeiten vergeuden: Wir kennen die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung. Wir wissen, dass bestverfügbare Evidenz Grundlage der Bewertung in den Fällen sein kann und sein muss, in denen andere Evidenz nicht verfügbar ist oder unter verhältnismäßigen Umständen nicht generierbar ist. Wir wissen auch, dass daraus ableitbar selbstverständlich unterschiedliche Anforder-

rungen an die Vorlage des pharmazeutischen Unternehmers gemacht werden. Für mich ist der entscheidende Punkt: Wo sind auf der Basis auch einer abgeschwächten Evidenz belastbare Daten, die bewertet werden können? Ich sehe in der Fachinformation zum Beispiel einen Warnhinweis gegen Maus- und Hamsterproteine. Das ist ein sehr wichtiger Sachverhalt. Nur ist die Frage, die sich mir an dieser Stelle stellt, bevor wir hier apokalyptische Diskussionen führen: Welche Relevanz auf welcher Datengrundlage hat das? – Erste Aussage.

Zweite Aussage, jetzt bezogen auf Frau Wieseler, und das adressiert Frau Wieseler und nicht die formale Unvollständigkeit: Gibt es einen Beibringungsgrundsatz des pharmazeutischen Unternehmers, dass er sich die Mühe macht und sagt: Ich lege eben einmal vor, was es an Studien gibt, oder gibt es einen Amtsermittlungsgrundsatz, indem man dem IQWiG die Fachinformationen vor die Füße wirft und sagt: Sucht euch heraus, was möglicherweise geeignet ist, um Evidenz zu generieren? – Das nur, damit wir nicht aneinander vorbeidiskutieren und kryptisch, apokalyptisch und galaktisch die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung diskutieren. Daran ist mir sehr gelegen, weil mich mehr die Frage interessiert, was die zweckmäßige Vergleichstherapie ist – hierzu sind ein paar interessante Aussagen gemacht worden –, als die Frage, wie formale Gesichtspunkte zu bewerten sind, die sicherlich eine Relevanz haben, die am Ende aber das Fehlen von aussagekräftigen Daten jedenfalls aus meiner Sicht nicht unbedingt zu ersetzen vermögen. – Das einfach nur als Zwischenfazit, ohne damit parteiisch oder wertend sein zu wollen. – Frau Dr. Müller, Sie hatten sich gemeldet.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich werde jetzt nicht auf die rechtliche Fragestellung eingehen. Das kann ich auch nicht, weil ich davon nichts verstehe. Ich habe einfach noch eine Frage. Es betrifft die zVT. Die Frage richtet sich an Sie als Unternehmer oder auch an die Fachgesellschaften. Sie haben einen Vorteil postuliert, dafür allerdings keine Daten vorgelegt, soweit ich das verstanden habe. Sie sagen, bei der Hemmkörperbildung geht es möglicherweise in Richtung Vorteile wie bei plasmatischen Präparaten; es könnte in diese Richtung gehen, wo man zumindest einen Vorteil postuliert. Gleichzeitig sagen Sie bezüglich des potenziellen Infektionsrisikos: Vorsichtigerweise geht es eher in Richtung der rekombinanten Präparate. Sie sagen einfach, Sie wollen einen Zwitter, Sie wollen sozusagen die Vorteile beider Gruppen darstellen. Das ist eigentlich hochinteressant. Meine Frage ist: Warum dann keinen Vergleich in irgendeiner Art und Weise, ob direkten Vergleich oder adjustierten indirekten Vergleich, wenn es nicht zumutbar ist, gegen genau diese beiden Wirkstoffgruppen? Das ist das eine. Wenn Sie da Ihren Vorteil sehen, warum ist in diesem speziellen Fall die zVT, die sowohl die plasmatischen als auch die rekombinanten Präparate benennt, nicht angemessen? Diese Frage richtet sich vielleicht auch an die Fachgesellschaften. Wir haben das bei einem anderen Präparat schon einmal diskutiert. Aber da waren die Voraussetzungen vielleicht auch etwas anders.

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

Frau Helmich (Octapharma): Zunächst möchte ich auf den Punkt der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingehen und kurz erläutern, wie wir da vorgegangen sind. Es gab ein Beratungsgespräch mit dem G-BA mit dem Ergebnis, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie aus plasmatischen oder rekombinanten Faktor-VIII-Konzentraten besteht. Dort wurde auch festgelegt, dass die Zielpopulation substitutionspflichtige Hämophilie-A-Patienten sind. Grundsätzlich stimmen wir mit dem G-BA dahin gehend überein, dass der Ersatz des fehlenden Faktors VIII bei diesen Patienten, die für Faktor VIII substitutionspflichtig sind, die beste Therapieoption ist, ungeachtet ob man dafür einen plasmatischen oder einen rekombinanten Faktor VIII verwendet. Allerdings beschränken wir uns dann auf rekombinante Faktor-VIII-Konzentrate, weil, wie eben schon kurz angeklungen, es Unterschiede in diesen beiden Präparategruppen gibt, die sich aus der Herstellung, aus der Herkunft des Aus-

gangsmaterials ergeben. Dazu ist auch festzuhalten – das ist ein Grund für die Problematik, in der wir uns befinden –, die plasmatischen Faktor-VIII-Konzentrate haben inzwischen einen sehr hohen Sicherheitsstandard erreicht. Es wird jetzt noch ein theoretisches, ein Restrisiko diskutiert für noch unbekannte Viren oder Parovirus B 19. Aus diesem Grund – wie vielleicht auch bekannt ist – enthalten die Fachinformationen aller plasmatischer Faktor-VIII-Konzentrate entsprechende Hinweise auf die mögliche Übertragung von Infektionserregern, dass die nicht ausgeschlossen werden kann, auf das Risiko noch unbekannter Viren und auf das Risiko von nicht umhüllten Viren wie Parovirus B 19.

Jetzt ist die kritische Frage: Wie könnte das in einer klinischen Studie belegt werden? Dazu ist anzumerken, dass in der EMA-Guideline zur Durchführung der klinischen Prüfungen bei rekombinanten und plasmatischem Faktor VIII selbst für plasmatische Faktor-VIII-Präparate für die Zulassung kein Nachweis, also keine klinische Überprüfung für lipidumhüllte Viren gefordert wird, aufgrund der Tatsache, dass die Maßnahmen der Spenderselektion und der Virusinaktivierungsverfahren, die bei diesen Präparaten heutzutage angewendet werden, eine solch hohe Sicherheit gewährleisten, und in Bezug auf die nicht lipidumhüllten Viren heißt es weiter, dass die Sicherheit nicht adäquat in klinischen Studien überprüft werden kann. Das heißt also, bei der Gruppe der plasmatischen Präparate ist es schon nicht möglich, klinische Prüfungen zur Überprüfung dieser Fragestellung durchzuführen.

Jetzt zu der Frage: Wie wäre es dann möglich, die verbesserte Sicherheit der rekombinanten Präparate aufgrund des Herstellungsprozesses zu belegen, wenn es in diesem Fall schon für den Komparator, also das plasmatische Produkt, nicht möglich ist? Eine solche Überprüfung wäre erst recht nicht durchzuführen. Genau aus diesem Grunde sind wir der Meinung, dass diese Besonderheit, die sich nun einmal bei der Hämophilieindikation ergibt, und das Dilemma, das hier vorliegt, bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie unbedingt berücksichtigt werden müssen und dass die zweckmäßige Vergleichstherapie für ein rekombinantes Präparat aus diesem Grund nur ein rekombinantes Faktor-VIII-Präparat sein kann. Genau deswegen haben wir rekombinanten Faktor VIII bzw. Octocog alfa als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, beantwortet?

Frau Dr. Chr. Müller: Ich konnte der Argumentation am Anfang ganz gut folgen, zum Schluss nicht mehr so ganz. Wenn ich es kurz zusammenfassen darf: Sie sagen im Prinzip, Sie postulieren einen Vorteil gegenüber beiden Gruppen, aber er ist nicht nachweisbar, weil für plasmatische Präparate ohnehin, der EMA folgend, nicht nachweisbar wäre, dass sie überhaupt sicher sind – so würde ich das jetzt verstehen –, der Herstellungsprozess usw., es ist zumindest nicht nachgewiesen. Das ist sozusagen der Grund, weshalb Sie sagen, wenn da schon nicht nachgewiesen ist, dass Sie die Sicherheit haben, die Sie haben sollten, dann können Sie sich auch nicht damit vergleichen. Das ist die Argumentation, oder habe ich das falsch verstanden?

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

Frau Helmich (Octapharma): Da habe ich mich etwas ungenau ausgedrückt. Die Tatsache, dass die EMA keine klinischen Studien zu dem Thema Virussicherheit bei plasmatischen Präparaten fordert, liegt nicht daran, dass die nicht gegeben ist, sondern gerade darin, dass sie gegeben ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Richtig.

Frau Helmich (Octapharma): Die Maßnahmen, angefangen von der Spenderselektion, Spendentestung, die Maßnahmen, die die Hersteller in den Herstellungsverfahren zur Virusinaktivierung durchführen, greifen alle so gut, dass die Präparate mittlerweile einen sehr hohen Sicherheitsstandard er-

reicht haben. Das Auftreten einer Virusübertragung ist ein so seltenes Ereignis, dass es mit den zur Verfügung stehenden Patienten gar nicht zu messen und zu überprüfen ist, oder die Studien müssten riesige Patientenpopulationen einschließen oder extrem lange dauern.

Frau Dr. Chr. Müller: Okay, ich habe es verstanden. Das Restrisiko ist zumindest im Moment so gering, dass der Endpunkt praktisch nicht erreicht werden würde, wenn man denn darauf abheben würde.

(Frau Helmich (Octapharma): Ja!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich will an dieser Stelle einführen, dass wir vor der Beratung hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausdrücklich sehr intensiv Kontakt mit dem PEI hatten. Das PEI hat zum einen das bestätigt, was Frau Helmich jetzt sagt, was die Blutplasmapräparate angeht. Es hat auch gesagt, es gibt aus seiner Sicht weder einen Vorzug für die Blutplasmapräparate noch für die rekombinant hergestellten. Deshalb konnte aus Sicht des Paul-Ehrlich-Instituts dieser Dualismus in der zweckmäßigen Vergleichstherapie gegeben sein. Das widerspricht, bezogen auf die unmittelbar aus dem Blutplasma gewonnenen Präparate, dem, was die Fachgesellschaften gesagt haben: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben, weil unterschiedliche Mechanismen Platz greifen. Herr Professor Wörmann, Sie haben zum Beispiel die unterschiedlichen Sicherheitsprofile, die arzneilich unterschiedlichen Bestandteile, zum Beispiel den von-Willebrand-Faktor in plasmatischen Präparaten, angesprochen. Vielleicht sagen Sie aus Ihrer Sicht etwas zur zVT.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir nehmen die Diskussion auf, die wir bei Turoctocog alfa schon hatten. Wir haben uns beim letzten Mal schon klar positioniert: Für die scharfen Endpunkte, Überlebensvorteil, Blutungsbeherrschung, Prophylaxe von Blutung, sind die Präparate gleichwertig. Die plasmatischen und die rekombinanten haben keinen Unterschied, was diese harten Endpunkte angeht, die die Bundesärztekammer in ihren Leitlinien definiert hat. Praktisch ist es in Deutschland trotzdem so, dass eine vergleichende Studie heute nicht möglich wäre. Das hat aber andere Gründe. Das entscheiden die Eltern heute. Wenn Sie heute einen Bluter, ein Kind, einstellen müssen, dann entscheiden die Eltern, ob sie plasmatische Präparate akzeptieren oder rekombinante. Die entscheiden sich zu 90 Prozent für rekombinante. Das läuft nicht immer über den Kopf, aber allein das Risiko, dass ein Virus drin ist, der irgendwann einmal entdeckt wird, lässt die Eltern sich für den rekombinanten Faktor entscheiden. Deswegen haben wir gesagt – um eine solche Studie geht es jetzt nicht –, wenn rekombinant gewählt wird, dann ist heute die Entscheidung, welches von den rekombinanten genommen wird. Dann ist die erste Entscheidung schon nicht mehr zutreffend. Deswegen haben wir gedacht, in diesem zweiten Schritt des Algorithmus für eine Therapie ist es richtig, sich auf die rekombinanten zu beziehen. Das hat das IQWiG dann übernommen. Das können wir gut nachvollziehen. Ich glaube schon, dass heute eine Studie durchführbar ist. Wahrscheinlich müsste man die Probanden in anderen Ländern dafür bezahlen. Aber ich glaube nicht, dass das in Deutschland noch durchführbar wäre. Das wird den Eltern, glaube ich, nicht mehr gerecht. Insofern würden wir dazu stehen, dass wir uns für ein rekombinantes Präparat entschieden haben, weil das der Behandlungsrealität entspricht, auch wenn die ganz scharfen Endpunkte dafür nicht da sind.

Was die Antikörper angeht, die Diskussion zu den Alloantikörpern: Soweit die publizierten Daten für Simoctocog alfa da sind, gab es bisher keine Alloantikörper. Das hat ein hohes Sicherheitsprofil. Die Diskussion mit den Hamstereiweißen: Da muss ich jetzt kritisieren, es steht dort nicht drin, dass das ein Vorteil sein könnte. Unsere Hämostaseologen haben gesagt, dass sie schauen, ob potenziell die Kinder mit Hamstern etwas zu tun haben und ob da eine Allergie vorliegt. Dann wäre im Grunde dieses Präparat einzusetzen, weil die anderen diese Allergie machen können und bei Humanem eben

nicht machen können. Insofern kam das aus der Praxis, von den Hämostaseologen, die die Präparate einsetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Sie postulieren einen Vorteil bezüglich der Antikörperbildung oder Inhibitorbildung. Wann sind da Daten gegenüber Vergleichspräparaten zu erwarten? Es ist auch etwas, was spannend wäre, wenn man da einen Vorteil sieht. Bislang liegen die nicht vor. Aber wann ist da etwas zu erwarten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Knaub, bitte.

Herr Dr. Knaub (Octapharma): Die Studie läuft, wie gesagt. Wir haben jetzt etwas über 60 Patienten gescreent. Die sind natürlich nicht alle behandelt. 50 von denen haben mit der Behandlung angefangen. Die sind teilweise auf Bedarfstherapie oder Prophylaxe. Das schreiben wir dem Prüfarzt nicht vor. Wir denken, dass wir die erste Zwischenauswertung Mitte/Ende nächsten Jahres haben werden, wie nach der EMA-Guideline gefordert, um das auch in die Packungsbeilage zu bekommen, nach 50 vorher unbehandelten Patienten mit 50 Expositionstagen.

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

Frau Bickel: Ist das eine Vergleichsstudie, oder ist das wieder nur Ihr Präparat, das Sie vergleichen?

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

Herr Dr. Knaub (Octapharma): Das ist keine vergleichende Studie, das ist die Studie, die nach der EMA-Guideline gefordert wird, also insgesamt 100 vorher unbehandelte Patienten über 100 Expositionstage. Nach der publizierten Datenlänge liegt die Inhibitorrate bei den anderen rekombinanten Präparaten im Moment bei etwa 30 Prozent. Es ist eine reine Rechenaufgabe. Wenn ich meinetwegen eine kontrollierte randomisierte Studie machen würde und alleine die Hypothese aufstellen würde, ich möchte eine Reduktion auf 20 Prozent, dann sprechen wir von Hunderten von Patienten, und dann sind diese Patienten auch nicht gleich. Die haben unterschiedliche Mutationen, das heißt, da müsste ich auch stratifizieren. Um wirklich eine statistisch relevante Aussage machen zu können, sprechen wir von Patientenzahlen und Studiendauern: Vor meiner Rente wäre diese Studie nicht finalisiert. Das ist praktisch fast nicht möglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Bickel.

Frau Bickel: Gibt es denn – vielleicht auch an die Fachgesellschaften – eine Dauer, wann die Antikörper auftreten? Gibt es Unterschiede?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch einmal Herr Knaub, bitte.

Herr Dr. Knaub (Octapharma): Die meisten Hemmkörper treten innerhalb der ersten 20 Expositionstage auf, ganz wenige auch noch mal zwischen dem 20. und 40./50. Expositionstag. Die goldene Grenze sind deswegen 50 Expositionstage. Das steht auch in der Guideline. Wenn man 50 PUPs mit 50 Expositionstagen hat, kann man das einreichen. Dann bekommt man die Indikation zur Behandlung von PUPs in die Fachinformation.

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

Herr Dr. Müller (Octapharma): Ich wollte auf den Punkt mit der Stratifizierung zurückkommen. Vielleicht ist das in der Diskussion nicht ganz zum Tragen gekommen, was die Problematik dieser Indikation angeht. Wenn wir von randomisierten vergleichbaren Studien sprechen, dann müssten wir vergleichbare Studienpopulationen haben. Das ist das, was wir in der Studie, die wir eingangs erwähnt haben, der personalisierten Prophylaxe, noch einmal verstärkt festgestellt haben. Ich habe eine enorme Spannweite an Patienten mit Verstoffwechslung des Faktors VIII. Die geht von 7 Stunden bis 32 Stunden. Ich habe eine Riesenauswahl verschiedener Genmutationen, die die Grundlage für diese Erkrankung, die Hämophilie A, bilden. Das hat wieder unterschiedliche Schweregrade zur Folge. Die ethnische Herkunft, Kaukasier oder zum Beispiel Black People, hat relativ großen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit, ob ein Hemmkörper gebildet wird oder nicht. Dann ist der Zeitpunkt relevant, wann ich mit der Prophylaxe starte, ob ich in der Blutungsepisode starte. Das sind alles Kriterien, die sind von den Fachgesellschaften gelistet, verschiedenste Risikofaktoren, die für diese Nebenwirkungen mitverantwortlich sind. Dann eine vergleichende Studie, wo ich erst einmal nur zwei Präparate miteinander vergleichen könnte, mit einem relativ kleinen Unterschied, mit einer gleichen Stratifizierung hinzubekommen, das ist, wie Herr Knaub sagt, schlichterding nicht praktikabel. Das ist auch der Grund, warum es die nicht gibt. Es ist nicht so, dass das keiner will. Es ist nur letztendlich mit den vorhandenen Patienten nicht machbar. Dann kommt noch dazu: Wir reden über zwei verschiedene Klientelen, PUPs, die bis dato nicht behandelten Patienten, Kinder, und dann reden wir über die vorher behandelten Patienten, die 200 Patienten, bei denen bis dato kein Hemmkörper aufgetreten ist, was bei uns in klinischen Studien schon nachgewiesen wurde, das sind vorbehandelte Patienten. Die Wahrscheinlichkeit, dass bei einem derartigen Patienten ein Hemmkörper auftritt, ist gering, aber daher auch viel höher zu bewerten, weil das immuntolerante Patienten sind. Bei den PUPs fällt letztendlich, wie Herr Knaub gesagt hat, nach 20 Expositionstagen das Risiko einer Hemmkörperbildung. Wenn Sie in Deutschland die PUPs nehmen – da können Sie verschiedene Quellen bemühen, es sind zwischen 20 und 50 PUPs pro Jahr –, dann müssen Sie entsprechende klinische Standards erfüllen, um eine derartige Studie durchzuführen. Selbst wenn Sie in alle Industriestaaten gehen und die entsprechenden Populationen bemühen – Sie müssen die entsprechenden Zentren finden, die nach den GCPs, also dem Standard der guten klinischen Praxis, in der Lage sind, eine derartige Studie durchzuführen –, ist das schlichterding nicht praktikabel, es ist dann nicht zu handhaben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Helmich.

Frau Helmich (Octapharma): Ich möchte auf einen Punkt eingehen, den Herr Müller schon kurz angerissen hat, nämlich auf Ihre Frage, welche Studien vorliegen, welche Daten vorliegen, um die geringere Immunogenität zu belegen. Herr Dr. Knaub hatte ausgeführt, dass die Studie mit nicht vorbehandelten Patienten zurzeit läuft. Der Grund liegt darin, dass in der EMA-Guideline für die Überprüfung der Immunogenität für neue Faktor-VIII-Präparate gerade diese Studien mit Faktor-VIII-vorbehandelten Patienten gefordert werden, weil, wie eben schon kurz gesagt wurde, diese Patienten schon gezeigt haben, dass sie prinzipiell bezüglich Faktor VIII tolerant sind. Das heißt, die EMA-Guideline fordert für neue Faktor-VIII-Präparate zunächst einmal die Überprüfung der Immunogenität in mit Faktor VIII vorbehandelten Patienten, Previously Treated Patients, PTPs. Genau das haben wir in dem klinischen Prüfungsprogramm getan, vor Zulassung in 135 Patienten – das sind die Daten, die zur Fertigstellung des Dossiers vorlagen; es traten keine Hemmkörper auf – und jetzt, wie ich schon eingangs erwähnte, die Studie bei 66 Patienten, ebenfalls vorbehandelten Patienten, auch ohne Hemmkörperbildung. Das deutet insgesamt auf ein geringeres Immunogenitätsrisiko für Simoctocog alfa hin. Sie haben allerdings richtig festgestellt: Es gibt keine direkt vergleichenden Studien dazu.

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

Herr Dr. Rasch (vfa): Ganz kurz zurück zu dem inhaltlichen Punkt der Definition der Vergleichstherapie. Das haben wir schon bei der letzten Nutzenbewertung zu Turoctocog alfa eingebracht. Wir stellen uns hier einfach die Frage, inwiefern die Definition, wie sie vom G-BA festgelegt wurde, adäquat ist. Denn im Wortlaut stehen die genannten Optionen im klaren Alternativverhältnis. Das heißt, nach der Definition des G-BA wären sowohl die plasmatischen als auch die rekombinanten Produkte als gleichermaßen zweckmäßig zu betrachten. Wir würden dem G-BA gerne zu bedenken geben, inwiefern hier nicht ein Ergänzungsverhältnis eher adäquat wäre, je nach patientenindividueller Therapiesituation bei Neueinstellungen oder bei solchen, die schon vorbehandelt sind, inwiefern hier die rekombinanten oder die plasmatischen in jeder möglichen Therapiesituation wirklich im klaren Alternativverhältnis zueinander stehen oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich rufe in Erinnerung, dass ich bereits ausgeführt hatte, dass wir das sehr lange diskutiert haben, dass wir auch das PEI zu Rate gezogen haben, dass wir uns auch sehr genau die Leitlinien angeschaut haben und geschaut haben, ob es da irgendwo Empfehlungen, Expertenmeinungen und sonstige Dinge gibt, die diese nicht Gleichwertigkeit, sondern vielleicht eine Folge oder eine gestufte, je nach Patientensituation abgeleitete zVT begründen könnten. Wir haben es nicht gefunden, außer dass man sagt: Die Eltern entscheiden, wie Herr Wörmann es eben gesagt hat, aber dass es irgendwo in der Leitlinie abgesichert wäre, das war eben gerade der Punkt, der hier zu sehr langen Diskussionen geführt hat. Es ist nicht einfach so aus der Hüfte geschossen worden, sondern das war Gegenstand einer längeren Diskussion. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur noch kurz der übergeordnete Punkt. Ich glaube, es ist ein typisches Verfahren, bei dem in der Tat die Zulassungsbedingungen völlig anders sind als die Nutzenbewertungsbedingungen. Die Studien, die zu dieser Zeit gemacht worden sind – das betrifft die anderen Präparate auch –, sind eben nicht für die Nutzenbewertungskriterien geeignet. Insofern stehen Sie jetzt unglücklich hier. Ich persönlich glaube trotzdem, dass es mittelfristig ein Umdenken geben muss, auch bei den Faktor-VIII-Präparaten. Ich glaube, dass Sie sich intensiv bemühen müssen, doch Studien zu machen mit Kriterien, die der Nutzenbewertung gerecht werden. Ich habe mit größter Freude Ihre gerade vorgestellte Studie wahrgenommen. Ich halte sie für eine intelligente Studie. Ich habe allerdings auch festgestellt, es gibt offensichtlich Patienten für solche Studien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Das relativiert ein bisschen das, was Sie vor einer halben Stunde gesagt haben: Man findet kaum Patienten dafür.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Diese Studie ist sehr viel breiter angelegt. Da sind auch vorbehandelte Patienten eingeschlossen. Für unbehandelte Patienten würde man nicht sagen, dass es so ist. Hier sind nicht nur unbehandelte, sondern auch schon vorbehandelte, die sozusagen geswitched sind. Wenn man das sehr breit fasst, glaube ich, dass man das hinbekommen kann.

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

Frau Dr. Chr. Müller: Ich möchte kurz auf die Frage zu den Studien eingehen, auf die Frage des Komparators. Für mich wurde relativ nachvollziehbar dargelegt, dass es zumindest hier in Deutschland vor dem historischen Hintergrund dieses Erkrankungsbildes schwierig ist, ein Kollektiv unbehandelter Patienten zu finden, das sich plasmatisch gegen rekombinant randomisieren lässt. Das ist nachvollziehbar, wohlgeachtet für Deutschland. Diese Situation wird nicht überall sein. Das ist mehr eine ethische Frage als eine evidenzbasierte, aber es ist relativ nachvollziehbar. Etwas habe ich gar

nicht verstanden, und da wollte ich nachfragen. Sie haben die Probleme dargelegt, die Sie mit Studien haben – eine seltene Indikation haben wir bei anderen Verfahren auch, Sie haben nicht einmal einen Orphan-Status; wir haben noch seltenere Indikationen –, Sie nennen die Baseline-Charakteristika, die entsprechend Einfluss auf die Prognose, möglicherweise auf alle Endpunkte haben. Eigentlich sehe ich das so, dass eine sauber randomisierte verblindete Studie gerade dafür sorgen soll, dass diese unterschiedlichen Risiken per Zufall in beide Gruppen gleichmäßig verteilt werden. Warum sehen Sie das hier als nicht möglich an? Ich kann dem im Moment einfach nicht folgen. Natürlich kann es Imbalancen geben, wenn es sehr selten ist. Man schaut sich dann auch die Baseline-Charakteristika an und schaut: Gibt es eine Imbalance?, und bezieht das ein. Aber ich kann dem immer noch nicht folgen, warum das per se absolut unmöglich sein soll, zumal Sie hier mit dieser PUP-Studie eine entsprechende Studie im Moment laufen haben. Ist das eine Vergleichsstudie? – Keine.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Müller, bitte schön.

Herr Dr. Müller (Octapharma): Ich stimme Ihnen zu, dass das sicherlich wünschenswert wäre. Ich muss allerdings ergänzen: Nicht alles, was wir uns wünschen, ist machbar. Sie haben andere Länder angesprochen. Um das Ganze zusammenzufassen: Es ist vollkommen ab jeglicher Realität, weil Deutschland sogar noch einen gewissen Sonderstatus hat. Der Marktanteil plasmatischer Faktoren in Deutschland ist deutlich höher als im Rest der G-8-Staaten. Es gibt generelle Empfehlungen fast aller angelsächsischen Staaten, als First-Line-Therapie, also als Ersttherapie, rekombinant zu verwenden. Es gibt nur bestimmte Ausnahmen: Unverträglichkeiten, gegebenenfalls Bildung von Hemmkörpern, die dazu führen, dass überhaupt plasmatische Präparate angewendet werden können. Diese Länder scheiden komplett aus.

Was Deutschland angeht: Natürlich, wenn wir über die primären Endpunkte, die Herr Professor Wörmann eben angesprochen hat, bezüglich der klinischen Wirksamkeit keinen Unterschied bei rekombinanten und plasmatischen Präparaten sehen, so ist doch ein Fakt gegeben, das ist der, dass Warnhinweise bei den plasmatischen Faktoren nun einmal Teil der Fachinformationen sind. Das ist eine Realität, die wir nicht wegnegieren können. Diese Fachinformation ist jedem Verbraucher zugänglich. Darin ist ein Restrisiko beschrieben, das nicht quantifizierbar ist. Aber es ist ein Restrisiko gegeben. Dieses Restrisiko muss im Arzt-Patienten-Gespräch adressiert werden. Aber es ist bei den plasmatischen Faktoren nun einmal gegeben und ist bei den rekombinanten aufgrund des anderen Herstellungsprozesses so nicht gegeben. Das ist ein Unterschied, wie auch immer ich ihn bewerten will, der durch die reinen Fachinformationen der Präparate gegeben ist.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich wollte kurz meine Äußerung von vorhin klarstellen, was ich mit dem Vergleich meine. Ich meine wirklich, dass es nicht möglich ist, plasmatisch gegen rekombinant zu vergleichen. Aber ich glaube, dass es mittelfristig, ob das randomisiert oder in einem Register ist, möglich sein muss, unterschiedliche rekombinante Präparate miteinander zu vergleichen. Das kann man auf verschiedene Art machen, das kann ein Register sein, direkt randomisiert oder Studien wie diese, dass man individualisierte Therapie gegen Standardtherapie macht. So etwas kann ich mir zwischenzeitlich vorstellen. Deswegen wollte ich das klarstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Wenn man schon einmal auf ein rekombinantes Präparat mit Hemmkörpern reagiert hat, würde man dann auf ein anderes rekombinantes Präparat einstellen, oder was macht man da?

(Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Darauf kann ich vielleicht antworten!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Herr Wörmann. Er hat gezuckt. Ich kenne ihn so gut. Wenn er so zuckt, muss er sofort antworten.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Danke schön. Ich werde das Zucken versuchen zu kontrollieren. – Es gibt klare Strategien. Es gibt eine Möglichkeit, ganz hochdosiert hineinzugehen, wenn man das mit der Toleranz induziert, mit höher dosierten Präparaten, oder es gibt die Standardtherapie, dass man den Alloantikörper durch Immunsuppression supprimiert, was Steroide und andere Methoden angeht, was relativ effektiv, aber hoch nebenwirkungsbelastet ist. Es gibt eher festgefahrene Strategien, wie man dann Alloantikörper versucht zu überkommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Aber man würde nicht auf ein plasmatisches umstellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, würde man wahrscheinlich nicht. Die Frage ist, womit der Patient angekommen ist und worauf man eingeht. Bei Simoctocog alfa gab es bisher 0 Antikörper; das ist nicht das Thema gewesen. Das Thema sind die plasmatischen mit von-Willebrand-Faktor gewesen, wo wir eher auf rekombinant umsteigen würden. Trotzdem müssen wir, weil es ein natürliches Präparat ist, aus dem Körper, den Alloantikörper grundsätzlich unterdrücken, weil sonst der Patient einfach nicht mehr behandelbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knaub? – Hat sich erledigt. Okay. – Weitere Fragen? – Sehe ich nicht. Dann würde ich denjenigen, die bislang noch nichts gesagt haben, wenn sie es wünschen, die Möglichkeit geben, ihre Stellungnahme darzustellen, und anschließend dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit geben, zusammenzufassen, was sich heute aus seiner Sicht an neuen Fakten ergeben hat. – Herr Rasch, bitte schön.

Herr Dr. Rasch (vfa): Ganz kurz zur Wiederholung und zu Protokoll. Wir haben in unserer Stellungnahme hinsichtlich der Berechnung der Therapiekosten darauf hingewiesen, dass wir es als durchaus kritisch ansehen, dass man hier den Rabatt nach § 130a SGB V ohne Weiteres einbezieht. Denn nach unserer Auffassung unterliegen diese Präparate nicht der Arzneimittelpreisverordnung. Das sollte man zumindest kritisch diskutieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diesen Hinweis, Herr Rasch. – Wer fasst aus Sicht des pU zusammen? – Herr Dr. Müller, bitte schön.

Herr Dr. Müller (Octapharma): Vielen Dank. – Vielen Dank auch für die rege Diskussion. Aus unserer Sicht konnten wir heute noch einmal zeigen, dass wir mit dem Dossier für Nuwiq ein Präparat mit guter klinischer Wirksamkeit, belegt im Dossier durch die klinischen Daten, durch die Pharmakokinetikdaten, mit belegter Bioäquivalenz zur Vergleichstherapie vorgestellt haben. Wir haben einen nicht durch vergleichende Studien nicht quantifizierbaren erheblichen Zusatznutzen, den wir in der Reduktion einer schwerwiegenden Nebenwirkung, und zwar der Bildung von Alloantikörpern, sehen. Wir haben dieses bis dato in über 200 Patienten gezeigt, Zulassungsstudie 135 Patienten, und in der von Herrn Dr. Knaub eingangs angesprochenen neuen personalisierten Prophylaxestudie mit 66 Patienten ist kein einziger Inhibitor aufgetreten. Bezüglich der PUP-Diskussion läuft eine Studie; derzeit

sind 64 Patienten eingeschlossen. Wir haben im gesamten klinischen Profil bis dato in allen klinischen Studien ein sehr geringes Nebenwirkungsprofil für Nuwiq gesehen, was auf Basis der vergleichenden Fachinformationen dazu geführt hat, dass wir da einen bedeutsamen Zusatznutzen in der Häufigkeit der zu erwartenden Nebenwirkungen sehen.

Insgesamt gehen wir davon aus, dass unser Dossier vollständig ist und, was wir in der Diskussion eben erörtert haben, dass die Klassifizierung als nicht verwertbare Daten aufgrund einer nicht vollständigen bibliografischen Recherche in unserem Fall nicht gegeben ist, weil wir unser Fazit eben nicht aus vergleichenden Studien gezogen haben. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Müller. Herzlichen Dank an alle, die heute als Gäste, Stellungnehmer oder Mitdiskutanten an der mündlichen Anhörung teilgenommen haben. Wir werden noch auswerten müssen, was heute hier vorgetragen worden ist, und werden auf dieser Basis unsere Entscheidung zu treffen haben. – Herr Knaub, bitte.

Herr Dr. Knaub (Octapharma): Ich möchte gerne noch etwas hinzufügen. Die neuen Daten, die ich schon angesprochen hatte, die nicht im Dossier sind, zeigen, dass wir im Median die Patienten nur noch zweimal pro Woche behandeln müssen, mit einer Dosierung, die etwa 10 Prozent niedriger ist als die Standardprophylaxe. Wir sehen da einen deutlichen Vorteil zu dem, was bisher auf dem Markt zugelassen ist. Zudem hatte ich schon gesagt, es ist zwar in Deutschland und in Europa noch nicht zugelassen, wird aber kommen: die sogenannten halbwertszeitverlängernden Präparate. Eines davon ist in den USA zugelassen. Mit den Daten, die wir jetzt mit der neuen Studie gewonnen haben, kommen wir ganz nahe an das Profil dieser Präparate heran, obwohl wir unser Molekül nicht verändert haben. Wir sehen da einen wirklich deutlichen Vorteil gegenüber der momentan vorliegenden Standardtherapie mit dieser neuen Studie. Wir planen eine zweite Studie in Nordamerika und weiteren europäischen Ländern, um diesen Effekt weiter zu untersuchen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Knaub, für diese Ergänzung, dass Sie Bezug genommen haben auf das, was während der Diskussion hier schon gesagt worden ist.

Ich erneuere meinen Dank an alle. Ich will mich nicht wiederholen; denn jede Seite Protokoll kostet Geld, und wir sind zu Wirtschaftlichkeit und Sparsamkeit verpflichtet. Danke, dass Sie da waren. Einen schönen Resttag!

Schluss der Anhörung: 11.21 Uhr