

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Efmoroctocog alfa

**Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. Mai 2016
von 16.36 Uhr bis 17.02 Uhr**

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Försterling
Herr Dr. Trilling
Herr Dr. Schröder
Herr Zucca

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

Frau Dr. Reichert
Herr Hruschka

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

Herr Dr. Dintsios
Herr Dr. Kunze

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

Frau Dr. Awerwieser
Herr Dr. Schuster

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Octapharma GmbH:**

Frau Feddern
Frau Gough

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:**

Herr. Dr. Klamroth

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH:**

Herr Dr. Dr. Bassus

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Biotest AG:**

Herr Dr. Becker
Frau Barlozek

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 16.36 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Seien Sie herzlich willkommen zur heutigen Anhörung im Rahmen des frühen Nutzenbewertungsverfahrens. Wir sind deutlich über die Zeit; wir hatten zwei Anhörungen, die sehr lange gedauert haben. Deshalb bitte ich um Entschuldigung; manchmal müssen Dinge auch ausführlicher diskutiert werden.

Zur Basisdossierbewertung des IQWiG haben Stellung genommen Swedish Orphan Biovitrum GmbH als pU, Octapharma GmbH, CSL Behring GmbH, Bayer Vital GmbH, Baxalta Deutschland GmbH, Novo Nordisk Pharma GmbH, BDDH e. V., Biotest AG, Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V., die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung und Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.

Ich begrüße zum heutigen mündlichen Anhörungstermin – für das Protokoll –Frau Försterling, Herrn Dr. Trilling, Herrn Dr. Schröder, Herrn Zucca, Frau Dr. Reichert, Herrn Hruschka, Herrn Dr. Dintsios, Herrn Dr. Kunze, Frau Dr. Averwieser, Herrn Dr. Schuster, Frau Feddern, Herrn Fliegner, Herrn Prof. Wörmann, Herrn Dr. Klamroth, Herrn Dr. Bassus, Herrn Dr. Becker, Frau Barlozek und Herrn Dr. Rasch.

Ist jemand hier, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit, einleitend zur Dossierbewertung des IQWiG Stellung zu nehmen.

Für mich wären folgende Fragen wichtig, die dann auch noch etwas vertieft werden müssten. Zur ZVT: Sind ausschließlich die rekombinanten Faktorpräparate zweckmäßig? Dann vielleicht in Richtung der Kliniker: Für wen kommt Routineprophylaxe infrage, für wen eine Bedarfsbehandlung? Wie unterscheiden sich diese Patientengruppen? Dann wäre die klinische Relevanz der Verlängerung des Dosierungsintervalls wichtig, außerdem die Frage zur vergleichende Beobachtungsstudie, die der pU - Start: Ende 2016 - plant: Wann wären hier Ergebnisse erwartbar?

Dann hätte ich noch die Frage: Gibt es auch Daten für therapienative Patienten? In Studien wurden ja nur vorbehandelte Patienten untersucht. Da wäre das Interesse, einen breiten Datenpool zu haben. Das aber nur als Anregung.

Wer möchte beginnen? –Herr Trilling, bitte schön.

Herr Dr. Trilling (Swedish Orphan Biovitrum GmbH):

Vielen Dank, Herr Vorsitzender, für diese Einführung. Sie haben einige Punkte angesprochen, die wir gern hier diskutieren möchten.

Meine Damen, meine Herren, wir freuen uns sehr, dass wir hier im Rahmen der Anhörung die Möglichkeit haben, mit Ihnen zu diskutieren und auch Antworten auf noch offene Fragen zu geben. Sobi nimmt erst zum zweiten Mal an einer Anhörung des G-BA teil. Deswegen würde ich mit Ihrem Einverständnis, weil wir wahrscheinlich auch noch nicht so bekannt sind, die Möglichkeit nutzen, Ihnen Sobi kurz vorzustellen:

Swedish Orphan Biovitrum - kurz Sobi - ist ein schwedisches mittelständisches Biotech-Unternehmen, das direkt aus dem Karolinska-Institut hervorgegangen ist und seinen Sitz in Stockholm in Schweden hat. Die deutsche Niederlassung befindet sich gerade im Umzug und wird ab Juni 2016 in Martinsried bei München beheimatet sein. Das Unternehmen hat sich ausschließlich auf die

Entwicklung und den Vertrieb von Medikamenten für sehr seltene Erkrankungen fokussiert und hat einige Präparate im Portfolio, die ohne jede Übertreibung lebensrettend sind. Wir möchten gern den Patienten, die an diesen seltenen Erkrankungen leiden, und ihren Familien eine Verlängerung und auch eine Verbesserung des Lebens ermöglichen. Im Portfolio sind aus unserer Sicht einige Präparate, die diesem Anspruch gerecht werden.

Lassen Sie mich kurz die Teilnehmer vonseiten Sobi vorstellen. Ich beginne mit Frau Lisa Försterling zu meiner Linken. Sie hat uns bei der Entwicklung des Dossiers unterstützt und ist von Hause aus Biochemikerin. Sie wird die statischen und methodischen Fragen aus dem Kreis beantworten. Ganz außen sitzt Fabrizio Zucca; er ist von Hause aus Gesundheitsökonom, hat die Entwicklung des Dossiers im Hause Sobi geleitet und wird Fragen beispielsweise zu Epidemiologiekosten der Therapie oder auch zu Daten aus der Versorgungsrealität beantworten. Herr Dr. Schröder, ebenfalls von Hause aus Biochemiker, hat von medizinischer Seite die Entwicklung des Dossiers geleitet und wird entsprechende Fragen beantworten.

Mein Name ist Dr. Thomas Trilling. Ich bin von Hause aus Mediziner und freue mich, Swedish Orphan als Geschäftsführer des Unternehmens hier vertreten zu können. Ich würde gern Ihre Fragen entgegennehmen und entweder kurz selbst beantworten oder entsprechend den thematischen Bezügen an die Kollegen weiterleiten.

Damit würde ich zum inhaltlichen Teil übergehen und Ihnen kurz ELOCTA und sein Indikationsgebiet vorstellen. Zunächst ist Ihnen sicherlich aus vorherigen Verfahren bekannt, dass die Hämophilie A einer lebenslangen prophylaktischen Therapie bedarf, insbesondere bei sehr schwerer Ausprägung, um lebensbedrohliche gravierende Folgeschäden zu vermeiden oder zumindest zu minimieren. Zu Blutungen kommt es gehäuft, wenn die Konzentration des Faktors VIII im Blut der Patienten unter bestimmte Werte oder Konzentrationen fällt. Fachkreise sind sich relativ einig, dass diese Grenze bei 1 % liegt.

Wie eine Arbeit von Oldenburg aus dem Jahr 2015 zeigt, sind auch heute lebensbedrohliche, beispielsweise intrakranielle Blutungen oder Gelenkschäden in der Hämophilie alles andere als selten, da die bisherigen Therapie noch keinen idealen Schutz bietet. Aufgrund der recht kurzen Halbwertszeit unterschreiten die Patienten recht regelhaft während des zugelassenen Dosierungsintervalls diese kritische 1%-Schwelle.

Ich würde damit zu ELOCTA kommen und mit den Worten der WHO beginnen: Die nächsten Stufen des Fortschritts sind die Entwicklung von Faktor-VIII-Präparaten mit verlängerter Halbwertszeit und die somatische Gentherapie.

Über diese nächste Stufe des Fortschritts in der Hämophilie sprechen wir heute, denn es geht um ELOCTA.

Ganz kurz zum Molekül: ELOCTA ist das erste vollständig rekombinante Faktor VIII-FC-Fusionsprotein, das eine verlängerte Halbwertszeit für die Therapie der Hämophilie A mit erheblichen Vorteilen für die Patienten bietet. Der Mechanismus der Halbwertszeitverlängerung, nämlich diese FC-Fusion, ist physiologisch, sie ist bereits relativ weit verbreitet und wird seit über einem Jahrzehnt auch in anderen Indikationsgebieten angeboten. ELOCTA wird vollständig abgebaut, es kommt also zu keiner Akkumulation.

Das Molekül ist relativ smart. Warum ist es smart, was soll das bedeuten? ELOCTA nutzt die Bindung an den neonatalen FC-Rezeptor, der lebenslang exprimiert wird, und wird dadurch teilweise aus dem Blutkreislauf wieder in die Zelle internalisiert und dadurch vor dem lysosomalen Abbau geschützt. Damit kommt es zu der Halbwertszeitverlängerung. Dieser Mechanismus der FC-Bindung – das ist

das humane Immunglobulinfragment – wird auch mit einer geringeren Immunogenität der Substanz in Verbindung gebracht, was in der Hämophilie enorm wichtig ist. Zudem wird ELOCTA in der menschlichen HEK-Zelle exprimiert und produziert. Auch dieser Punkt wird mit einer geringeren Immunogenität in Verbindung gebracht, denn es sind in dem Präparat keinerlei tierische Proteoglykane mehr enthalten. Die meisten herkömmlichen Faktor-VIII-Präparate werden in tierischen Zellen produziert.

Der Vorsitzende macht aus gutem Grund regelmäßig darauf aufmerksam, dass man als Hersteller nicht das ganze Dossier und die Stellungnahme vorlesen soll. Das mache ich mir gern zu eigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Obwohl: Das hatten wir heute schon zweimal – da können Sie ruhig auch noch einmal.

Herr Dr. Trilling (Swedish Orphan Biovitrum GmbH):

Ich würde mich heute gern auf drei Punkte konzentrieren, um Ihrem Vorschlag nachzukommen, denn ich glaube, dass diese drei Punkte wirklich relevant sind, dass sie sehr vielversprechend sind und auch im Vergleich zum Stand des Dossiers ganz besondere neue Erkenntnisse darstellen. Das sind erstens Daten zur Pharmakokinetik von ELOCTA, und zwar im direkten Vergleich zum bisherigen Goldstandard der Therapie. Das ist das Advate. Die Pharmakokinetik von ELOCTA ist die Basis und auch die Erklärung für die Wirkung von ELOCTA, denn eine Einheit ELOCTA führt dazu, dass die Patienten 1,5-Mal so lange vor Blutungen geschützt sind bzw. dass deren Wert oberhalb der kritischen Schwelle von 1 % bleibt im Vergleich zu herkömmlichen Präparaten. Diese Tatsache zeigt sich auch dadurch, dass entsprechend SmPC ELOCTA nur alle drei bis fünf Tage entsprechend der Zulassung verabreicht wird im Gegensatz zu den herkömmlichen Präparaten, die alle zwei bis drei Tage verabreicht werden.

Der zweite Punkt ist die herausragende Wirksamkeit, die sich im Vergleich zu herkömmlichen Faktor-VIII-Präparaten bereits in den pivotalen Studien gezeigt hat. Dort sind sehr niedrige Blutungsraten mit einer jährlichen Blutungsrate von 1,6 gezeigt. Und wir haben jetzt in der Extensionsstudie ASPIRE – das ist eine Verlängerungsstudie, wo gerade der zweite Datenschnitt stattgefunden hat – und auch in den Real-World-Evidenz-Daten, die wir Ihnen im Rahmen des Statements nachgereicht haben, weil sie auch ganz neue Daten darstellen, zeigen können, dass die niedrigen Blutungsraten entweder gehalten oder in der Langzeitanwendung weiter unterboten worden sind und gleichzeitig der Faktorverbrauch von Faktor VIII FC im Vergleich zu den pivotalen Studien entweder auf dem niedrigen Niveau gehalten oder sogar weiter reduziert werden konnte.

Der dritte ganz wichtige Punkt - das ist zumindest aus Sicht vieler Behandler wahrscheinlich das Spannendste - sind die außergewöhnlichen Daten zu einer sehr guten Sicherheit des Präparates, und zwar in zweierlei Hinsicht: einmal, was die Sicherheit selber angeht, und zum zweiten zur Behandlung der sehr schwerwiegenden und der schwerwiegendsten Nebenwirkungen überhaupt in der Hämophilie A, nämlich der Hemmkörper-Eradikation mittels einer sogenannten Immuntoleranzinduktion.

Ganz allgemein kann man sagen: ELOCTA ist sehr, sehr gut verträglich. In den Studien wurde kein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf ELOCTA zurückgeführt. Kein Patient hat aufgrund von Nebenwirkungen die Therapie abgebrochen. Zudem scheint sich die Vermutung der sehr niedrigen Immunogenität in der Praxis zu bestätigen, denn in den Studien ist bis dato noch kein einziger Hemmkörper aufgetreten, und auch in den Real-World-Evidenz-Daten, die vorliegen, ist die Hemmkörperinzidenz ungewöhnlich niedrig.

Zusätzlich - und das ist wahrscheinlich das Beste an den Daten - sind Patienten mit dieser Immuntoleranzinduktionstherapie behandelt worden, und dort sind jetzt erstmalig vier Fälle publiziert. Diese

Hemmkörper, die bei Patienten auftreten, sind tatsächlich die schwerste Nebenwirkung in der Hämophilie A, sie tritt von der Inzidenz her bei 20 bis 30 % der Patienten auf. Sie müssen sich vorstellen, dass diese Patienten in eine Phase zurückkatapultiert sind, wo es noch keine Faktor-VIII-Therapie gab. Sie bluten wieder unkontrolliert und werden dann mit einer sehr aggressiven Therapie über 6 bis 12, manchmal 24 Monate mit ultrahohen Dosen von Faktor VIII behandelt.

Die Patienten, die jetzt mit ELOCTA - wie kürzlich publiziert - behandelt worden sind, haben allesamt mit deutlich niedrigeren Dosen und innerhalb von 4 bis 12 Wochen den Hemmkörper eradiziert, was ein außergewöhnliches Ergebnis ist und auch von den Fachgruppen mehr als das „statische Grundrauschen“ angesehen wird.

Zusammenfassend: ELOCTA kann als erstes und bis jetzt einziges Produkt den Behandlungsstandard der Patienten mit Hämophilie A deutlich verbessern. Der Arzt kann selber entscheiden, ob er entweder den Blutungsschutz für die Patienten - die Protektion - erhöhen will, und damit einen deutlich höheren Spiegel erreicht, oder - wenn Patienten bereits gut therapiert sind - kann er das Dosierungsintervall strecken, damit den Burden-of-Disease reduzieren und gleichzeitig Dosis einsparen.

Zudem lassen die ersten Ergebnisse einer Immuntoleranzinduktion mit ELOCTA zur Hemmkörperallokation im Sinne der Patienten auf einen Durchbruch hoffen.

Ich möchte mit den Worten einer der anerkanntesten Hämophilie-Behandlerinnen in Europa schließen, die gesagt hat: Es ist sehr, sehr schwer, Patienten, einen Patiententypus oder eine Patientengruppe zu identifizieren, die nicht von der Umstellung auf ELOCTA erheblich profitieren würde.

Auf der Basis der im Dossier dargestellten und diesen sich neu ergebenden Argumente plädieren wir trotz des Fehlens von direkten Vergleichsstudien - was in der Indikation bis dato ja üblich ist - mit Nachdruck als Ergebnis der frühen Nutzenbewertung für einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Ich komme damit zum Ende: Wir freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen und beantworten gern offene Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. Ich würde gern mit einer Frage an die DGHO und die GTH beginnen. Sie haben sich in Ihrer Stellungnahme auch sehr intensiv mit den Daten auseinandergesetzt und kommen zu dem Ergebnis, dass aus den vorgelegten Daten ein Zusatznutzen nicht ableitbar ist. Da wird wörtlich formuliert: Wirksamkeit von ELOCTA ist vergleichbar mit anderen Präparaten. Vielleicht ist sie auch höher. - Dann heißt es: Längere Halbwertszeit kann die mediane Blutungsrate senken und die Behandlungssicherheit steigern. Längere Injektionsintervalle können auch die Lebensqualität der Patienten steigern. Dies wären sinnvolle Endpunkte in einer Phase-III-Studie zur Erfassung des Zusatznutzens.

Heute haben wir eben Erwartungen, Hoffnungen, Vermutungen, die das möglicherweise nahelegen, aber jetzt nicht Gegenstand der zugrunde liegenden Untersuchungen waren. Ich würde im Anschluss an das flammende Plädoyer des pharmazeutischen Unternehmers gern die beiden anwesenden Fachgesellschaften fragen, wie sie das Zusatznutzen- oder das Nutzenprofil von ELOCTA auf der Basis der hier vorgelegten Daten einschätzen und wie sie die Erhöhung der Compliance des Patienten und der Anwendungsfreundlichkeit durch den dreitägigen Rhythmus bewerten und die verlängerte Halbwertszeit, auf die sehr ausführlich eingegangen worden ist, die sicherlich Auswirkungen auf das Sicherheitsprofil haben kann. Herr Wörmann vielleicht zunächst und dann Herr Klamroth.

Herr Prof. Dr. Wörmann (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie):

Ich glaube, dass man auch bei diesen Patienten randomisierte Studien machen kann. Wir haben es schon oft diskutiert. Hämophilie ist eine ganz besondere Krankheit früher ganz besonders geschützter Kinder. Es gab lange die Überzeugung, dass man das nicht tun darf. Ich glaube, dass der pharmazeutische Unternehmer mit sieben relativ großen Phase-I-II-Studien hier schon relativ weit gegangen ist und seine Daten verglichen hat. Trotzdem ist es Indirektologie, das kann alles so sein, kann aber auch ein bisschen anders sein, weil eben alles Selektionsparameter wären.

Also ich bleibe dabei: Ja, grundsätzlich kann ich nichts dagegen sagen; es macht einen guten Eindruck. Aber ob das jetzt Cherry-Picking ist oder man doch eine Phase-III-Studie machen sollte? Ich glaube, dass das kein Ersatz für eine Phase-III-Studie ist. Das sind die negativen Dinge.

Das Besondere ist in der Tat, und darin sehe ich den großen Vorteil, dass es eine deutlich längere Halbwertszeit hat. Sie haben so höflich argumentiert: Ja, dann hat man einen viel höheren Schutz, dann machen wir einen viel höheren Spiegel. – Das ist nicht das, was Krankenkassen primär wollen, auch nicht das, was wir primär wollen, sondern der große Gewinn wäre, dass nicht Burden-of-Disease, sondern Burden-of-Treatment für diese Patienten gelindert wird. – Dafür ist, glaube ich, Herr Klamroth der Richtige.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Herr Klamroth, bitte.

Herr Dr. Klamroth (Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung):

Herr Wörmann hat es schon angedeutet. Die Patienten müssen sich das heutzutage in der Hämophilie A jeden zweiten Tag intravenös injizieren. Das machen sie in der Regel in Selbstbehandlung. Wenn man das jetzt nur noch jeden dritten oder vierten Tag machen müsste, hätte das aus Patientensicht einen Vorteil.

Die vermehrte Wirksamkeit, die von der Firma angesprochen wird, würde ich so nicht unterschreiben. Wir haben einen hohen Standard der Therapie, und wenn Patienten sich ihren Faktor VIII täglich oder regelmäßig injizieren, können sie das gleiche therapeutische Ergebnis auch mit den herkömmlichen Faktoren erreichen.

Verlängerte Halbwertszeit würde ganz klar nur den Burden-of-Treatment senken, dass sie sich bei gleichem Effekt eben seltener injizieren müssen.

Was ich interessant finde und was hoffnungsvoll stimmt, wofür es aber noch keine Belege und Daten gibt, wäre die verminderte Immunogenität, denn das ist wirklich momentan die größte Nebenwirkung der Therapie, dass diese Patienten Antikörper gegen den Faktor VIII entwickeln können, der den Faktor VIII neutralisiert und uns die Therapie erheblich erschwert. Da haben wir große Hoffnungen, aber bewiesen ist leider noch nichts.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Danke schön.- Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser (IQWiG):

Ich möchte zunächst aufgreifen, was Herr Wörmann gesagt hat: Lassen sich eigentlich randomisierte Studien in diesem Indikationsgebiet durchführen? Ja, sie lassen sich durchführen. Sie werden von der Zulassungsbehörde nicht gefordert, das heißt aber nicht, dass sie nicht relevant und nicht wichtig wä-

ren. Wir haben zu diesem Indikationsgebiet auch einen Bericht im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit gefertigt. Da haben wir mehrere randomisierte kontrollierte Studien identifiziert, insbesondere zum Vergleich der prophylaktischen versus anlassbezogenen Behandlung. Da zeigen sich übrigens auch für andere Präparate bezüglich der prophylaktischen Behandlungen Blutungsraten, die in ähnlichen Größenordnungen in den einarmigen Studien liegen, die Sie jetzt angeführt haben. Das heißt, man kann nicht aus den einarmigen Studien, die Sie jetzt vorgelegt haben – und nur das ist die Fragestellung, es ist nicht die Fragestellung, ob Efmoroctocog eine Wirksamkeit hat, sondern ob es eine überlegende Wirksamkeit bezogen auf relevante Endpunkte gibt - ablesen, dass das zuträfe.

Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, Sie können praktisch all unseren Punkten bezüglich des vorgelegten Dossiers folgen. Wir haben ja angegeben, dass das Dossier in sich inkonsistent, in sich widersprüchlich ist, dass es unvollständig ist, dass die Suche veraltet ist, dass einige Studien auch nicht identifiziert worden sind. In Ihrer Stellungnahme haben Sie diese methodischen Punkte aber ausnahmslos nicht adressiert. Meine Frage ist: Warum?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Wer antwortet? - Herr Zucca, bitte.

Herr Zucca (Swedish Orphan Biovitrum GmbH):

Es ist richtig, dass wir Ihre methodische Kritik am indirekten Vergleich sehr ernst nehmen. Das ist der Punkt, wo wir Ihnen auch absolut zustimmen. Wir haben uns die Daten explizit angeschaut. Wie Sie an der Analyse des indirekten Vergleichs auch gesehen haben, waren die Studien, die Sie identifiziert haben, auch in dem Pool enthalten. Es gab Gründe, diese nicht mit einzuschließen, die auf Baseline-Daten wie unter anderem Blutungsraten vor Einschluss bzw. auch Baseline-Charakteristika wie Dauer der Therapie, des Follow-ups an sich gerichtet waren. Wir haben jetzt aber noch eine weitere Analyse angeschlossen und uns die Daten angeschaut. Sie sind nicht eingeschlossen aufgrund dieser Limitation. Nichtsdestotrotz haben wir gesehen: Auch bei Einschluss dieser Daten sehen wir sehr hohe Blutungsraten dieser Studien, die sie evaluiert bzw. gefunden haben, und da zeigt sich auch, dass die Blutungsraten nichts an dem signifikanten Mehrwert von ELOCTA des indirekten Vergleichs ändern würden. Sie lagen im Mittelwert alle deutlich über diesen Angaben, die wir bis dato im indirekten Vergleich ermittelt haben.

Herr Dr. Kaiser (IQWiG):

Eine Nachfrage dazu: Liegen Ihre Analysen in den Stellungnahmen vor?

Herr Zucca (Swedish Orphan Biovitrum GmbH):

Diese liegen hier jetzt nicht vor. Wir können Ihnen die diesbezüglichen Daten gern nachliefern. Aus den Studien ist auch ablesbar, dass die Mittelwertraten der Blutungen alle über 4 bis 5 liegen und deutlich über den 1,6 bzw. 2,9 annualisierten Blutungsraten des prophylaktischen Arms, der analysiert wurde.

Herr Dr. Kaiser (IQWiG):

Nur zur Ergänzung: Das deckt sich mit Teilen der Ergebnisse, die wir in unserem Rapid Report beschrieben haben. Insofern kann ich das erst einmal nicht nachvollziehen, zumal es ja auch nicht vorgelegt worden ist.

Herr Dr. Klamroth (Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung):

Wenn es so einfach wäre, wäre das schön. Ja, erst einmal kann ich mit diesem Faktor natürlich eine Immuntoleranztherapie machen. Wir haben viele Patienten, wo wir das auch mit einem normalen Faktor-VIII-Präparat innerhalb von sechs bis acht Wochen wegbekommen, und vier Patienten - das ist hoffnungsvoll, besagt aber erst einmal gar nichts, das sind Einzelfälle. Das verbreitet Hoffnung, ist aber überhaupt kein Beleg.

Die Immunogenität ist natürlich ein interessanter Aspekt, weil der Faktor VIII ja an das FC-Fragment des Immunglobulins gekoppelt ist. Das heißt, dass die Immunogenität dieses Moleküls wahrscheinlich anders ist als die des naiven Faktors VIII und dass andere Epitope präsentiert werden, sodass ich mir schon vorstellen kann - das muss dann aber eine Studie bei nicht vorbehandelten Patienten belegen; die wir therapienaive Patienten oder previously untreated patients nennen -, dass die Immunogenität wirklich geringer ist. Die Studie läuft, die Ergebnisse liegen noch nicht vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Danke schön. - Herr Rodewig, bitte.

Herr Rodewig (KBV):

Die Immunogenitätsgeschichte lässt mich nicht los. Wenn ich mit einem normalen rekombinanten Faktor VIII diese Problematik bekomme, aber mit Ihrem Präparat die Problematik nicht oder weniger habe und vor allen Dingen dieses Wegdrücken der Immunogenität mit einem normalen Faktor VIII ein Jahr dauert und bei Ihnen sechs Wochen, kann man dann quasi Efmorococog geben, um das schneller wegzudrücken? Wäre das eine alternative Behandlungsmöglichkeit - bevor ich da ein Jahr behandle und hier nur drei Monate?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Herr Schröder, Sie hatten sich eben gemeldet.

Herr Dr. Schröder (Swedish Orphan Biovitrum GmbH):

Ich hätte sonst ähnlich ergänzend noch einmal argumentieren können, warum das FC-Fusionsprotein, immunogen gesehen, ein besseres Profil hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Danke schön. Ich hatte bei der Einleitung schon gefragt: Wann sind die Ergebnisse der Studien, in die die Therapienaiven eingeschlossen sind, zu erwarten?

Herr Dr. Schröder (Swedish Orphan Biovitrum GmbH):

Diese Studien bei den nicht vorbehandelten Patienten sind sehr langwierig, da es nur eine sehr begrenzte Anzahl dieser Patienten gibt und alle Hersteller ja gemäß ... Guideline diese Studien durchführen müssen und die Rekrutierung dementsprechend sehr langsam vorangeht: Wir rechnen 2019 mit den finalen Ergebnissen dieser PAP-Studien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Danke schön. - Gibt es Fragen? - Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser (IQWiG):

Eine letzte Frage: Planen Sie auch eine randomisierte Studie zum direkten Vergleich, und wenn nein, warum nicht?

Herr Dr. Trilling (Swedish Orphan Biovitrum GmbH):

Ja, wir planen eine Studie; sie wird derzeit aufgesetzt. Das ist die sogenannte Shure-Studie, die momentan in der Konzeption ist, wo wir den ersten Patienten hoffentlich im August dieses Jahres einschließen werden. Er wird im direkten Vergleich zu herkömmlichen Präparaten diesen Mehrwert von ELOCTA dann hoffentlich zeigen können.

Ich darf ergänzen: Wir haben auch die Analyse durchgeführt: Wie viele Patienten müsste man einschließen, um eine direkte Vergleichsstudie in den pivotalen Studien durchzuführen? Hier sind wir auf Größenordnungen von 350 Patienten pro Arm gekommen. Das ist natürlich machbar, da stimmen wir Ihnen vollkommen zu. Aber man sollte auch im Hinterkopf behalten, dass das Studienprogramm, was für ELOCTA durchgeführt worden ist, wie Prof. Wörmann schon angemerkt hat, bisher das größte Studienprogramm in der Hämophilie überhaupt ist und damit schon sehr gute Daten vorgelegt worden sind - zusätzlich mit den Extensionsdaten, die wir mittlerweile zeigen können, und hoffentlich einen etwas größeren Beleg zeigt als eine rein einarmige Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Danke schön. - Gibt es weitere Fragen? Anregungen? - Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie):

Wenn ich fragen dürfte, dann würde ich die Firma fragen, ob die Studie, die Sie planen, eine randomisierte Studie ist und mit welchem Endpunkt?

Herr Dr. Schröder (Swedish Orphan Biovitrum GmbH):

Es handelt sich um eine nichtinterventionelle Studie, in der zum einen Patienten, die auf ELOCTA eingestellt wurden, beobachtet werden und parallel entsprechend nach Propensity-Score-Regeln gematchte Patienten, die auf andere Produkte jeglicher Art, das heißt Plasmaprodukte wie auch rekombinante Produkte, eingestellt sind. Für beide Arme sind jeweils 175 Patienten geplant.

Herr Dr. Kaiser (IQWiG):

Aber meine Frage war: Planen Sie eine randomisierte direkt vergleichende Studie? Nicht: Planen Sie irgendeinen Propensity-Score-Vergleich aus irgendwelchen Daten?

Herr Dr. Schröder (Swedish Orphan Biovitrum GmbH):

Eine randomisierte Studie, eine RCT planen wir nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Danke schön. - Gibt es weitere Fragen? - Keine. Dann haben Sie noch einmal die Möglichkeit, aus Ihrer Sicht zwei, drei zusammenfassende Sätze zu sagen. Danach können wir diese Anhörung beenden. - Bitte schön, Herr Trilling.

Herr Dr. Trilling (Swedish Orphan Biovitrum GmbH):

Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrtes Plenum! Ich denke, im Fall von ELOCTA in der sehr seltenen Indikation Hämophilie A sollten wir uns nicht nur von den formalen Vorgaben leiten lassen,

sondern von der logischen Kette der Studienergebnisse, die wir in den bisher durchgeführten Studien von der Pharmakokinetik gesehen haben, von der Präklinik bis zu den Real-World-Evidenz-Daten. Wir sind fest davon überzeugt, dass wir hier einen Durchbruch in der Therapie der Hämophilie haben und von der nächsten Stufe des Fortschritts sprechen.

Bei ELOCTA sind sämtliche Ergebnisse von der Pharmakokinetik über die höheren Faktorlevel, die wir in der Praxis sehen, auch im direkten Vergleich zu herkömmlichen Präparaten bis hin zu den besseren Studienergebnissen bezüglich Blutungsraten und Faktorverbrauch in den pivotalen Studien konsistent und logisch. Wir haben zudem im Rahmen dieser Anhörung in dem Statement in drei entscheidenden Bereichen neue Argumente in die Diskussion eingebracht, aufgrund derer ELOCTA im Rahmen des Verfahrens zumindest aus unserer Sicht einen Anhaltspunkt für einen nichtquantifizierbaren Zusatznutzen zuerkannt werden sollte. Das waren zum einen neue Daten zu Pharmakokinetik von ELOCTA im direkten Vergleich zu Advate, die die Grundlage für die bessere Protektion der Patienten vor Blutungen darstellen. Zu Recht wird in diesem Gremium nach Versorgungsdaten außerhalb der klinischen Studien gefragt, um die reale Versorgungssituation darzustellen. Auch da konnten wir neue Daten aus der täglichen Praxis, aus der Extensionsstudie und aus 1,5 Jahren Erfahrung im Einsatz von ELOCTA in den USA beibringen. Diese Daten zeigten gleichbleibende oder bessere Blutungsprotektion als in den pivotalen Studien sowie einen gleichbleibenden oder noch geringeren Verbrauch von Faktor FC im Vergleich zu herkömmlichen Präparaten.

Drittens - wahrscheinlich die spannendsten Daten, die noch keinen Beleg darstellen, wo aber mehr und mehr Evidenz kommt, auch hier planen wir weitere Studien. Neben der PAP-Studie, Herr Vorsitzender, die aktuell läuft, werden gleichzeitig die sogenannte HIGHER-Studie und die INHIBIT-Studie durchgeführt, wo genau diese Fragen der besseren Immunogenität bzw. der erfolgreichen Therapie mittels Immuntoleranzinduktion weiter untersucht werden sollen.

Um die Mehrwerte im direkten Vergleich zu Faktor-VIII-Präparaten weiter zu validieren, befinden sich weitere Studien in der Umsetzung. Wir erwarten die ersten Daten hier in etwa drei Jahren aus der sogenannten Shure-Studie.

Und ein wichtiger Punkt im Sinne der Patienten ist der, dass wir im Vergleich zu herkömmlichen Präparaten hier den Burden-of-Treatment mit ELOCTA für die Patienten deutlich reduzieren können, indem sie im Schnitt etwa 90 Injektionen IV pro Jahr weniger applizieren - jede Applikation dauert im Schnitt 15 bis 20 Minuten; das ist eine IV-Infusion. Das ist für die Patienten ein ganz erheblicher Vorteil.

In der Zusammenschau der Ergebnisse aus dem Dossier und der Stellungnahme sind wir davon überzeugt, dass ELOCTA einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen im Rahmen der Nutzenbewertung erhalten sollte.

Vielen Dank noch einmal für die kurze Diskussion und Ihnen noch einen schönen Tag!

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Bevor wir in den schönen Tag gehen, muss ich die Anhörung jetzt noch einmal eröffnen, nachdem ich sie geschlossen hatte. - Frau Dr. Grell, bitte schön.

Frau Dr. Grell (GKV-Spitzenverband):

Darf ich Sie noch eines fragen: Werden Sie sich an dem PEI-Register beteiligen?

Herr Dr. Trilling (Swedish Orphan Biovitrum GmbH):

Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Herr Klamroth, bitte.

Herr Dr. Klamroth (Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung):

An dem PEI-Register müssen sich die Ärzte beteiligen. Die Firma hat damit nichts zu tun. Wir Ärzte melden die Behandlungsdaten unserer Patienten an das Register, und zwar selbstverständlich bei jedem Produkt, mit dem wir Patienten behandeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Okay. Nach dieser Antwort und dieser Ergänzung brauchen wir kein neues Schlusswort mehr.

Danke, dass Sie hier waren. Wir werden das selbstverständlich zu bewerten und zu gewichten haben.

Damit schließe ich diese Anhörung und wünsche Ihnen noch einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 17.02 Uhr