

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA

hier: Wirkstoff Lonococog alfa

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. Juni 2017
von 10.03 Uhr bis 11.15 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Brondke

Herr Dr. Wolff

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

Herr Dr. Kunze

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

Frau Dr. Averwieser

Herr Dr. Schuster

Herr Wilke

Herr Dr. Wittenberg

Angemeldeter Teilnehmer für das **Hämophiliezentrum Universität Bonn, Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionswesen (Hämophiliezentrum Uni Bonn):**

Herr Dr. Brackmann

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 verehrte Dame, meine sehr verehrten Herren, ich begrüße Sie! Seien Sie ganz herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Anhörung im frühen Nutzenbewertungsverfahren. Basis des Stimmabgabeverfahrens und der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 25. April 2017, die Ihnen allen hinlänglich bekannt ist. Zu dieser Dossierbewertung haben zum einen CSL Behring GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, die DGHO, Herr Dr. Hans-Hermann Brackmann, Bayer Vital, Baxalta Deutschland GmbH, Shire Deutschland GmbH, Roche Pharma und der Verband forschender Arzneimittelhersteller Stellungnahmen abgegeben.

Ich muss für das Protokoll feststellen, wer heute anwesend ist. Das sind für CSL Behring Frau Dr. Averwenser, Herr Dr. Schuster, Herr Wilke und Herr Dr. Wittenberg. Dann müsste hier sein Herr Dr. Brackmann, dann für Baxalta Herr Dr. Brondke und Herr Dr. Wolff. Für Bayer Vital ist Herr Dr. Kunze da. Frau Evertz hat sich entschuldigt und abgemeldet. Dann Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann die üblichen geschäftsleitenden Hinweise. Wir führen, wie üblich, Wortprotokoll. Deshalb bitte das Mikrofon benutzen, Namen, entsendendes Unternehmen oder Organisation benennen, bevor Sie das Wort ergreifen.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einleitend Stellung zu nehmen und die wesentlichen Kritikpunkte, die gegen die Dossierbewertung des IQWiG vorgetragen worden sind, hier noch einmal darzustellen. Mir würde nur sehr am Herzen liegen, wenn Sie auch zwei, drei Takte sagen könnten, ob eine vergleichende Studie gegenüber der zVT in Planung, irgendwann zu erwarten ist, wie die Datenlage zu Überempfindlichkeitsreaktionen und die Entwicklung von Inhibitoren ist. Gibt es hierzu irgendwelche Angaben zur Patientenzahl und zur Dauer der Beobachtung? In die Studien wurden nur bereits vorbehandelte Patienten eingeschlossen. Sind auch Untersuchungen an therapienaiven Patienten geplant? Letzter Punkt, der für mich von Interesse wäre: Die EMA verlangt zusätzlich zur Studie 3001 auch ein Register, um die unerwünschten Ereignisse weiter zu beobachten. Wann werden entsprechende Daten erwartet? Das ist relativ für die Frage Befristung usw. usf. wichtig. Das sind aber nur zwei, drei Punkte, die Sie selbstverständlich nicht einschränken sollen. Ich würde jetzt dem pU die Möglichkeit geben. – Wer macht das? – Frau Dr. Averwenser, bitte schön.

Frau Dr. Averwenser (CSL Behring): Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Gelegenheit, hier heute Stellung nehmen zu dürfen.

Ich möchte zunächst kurz das Team vorstellen. Zu meiner Rechten sitzt Herr Dr. Wittenberg. Er ist Arzt und ist Ansprechpartner für die medizinisch-wissenschaftlichen Fragestellungen und zu unseren klinischen Studien. Herr Schuster zu meiner Linken ist Gesundheitsökonom, er hat die Erstellung des Dossiers koordiniert und beantwortet Fragen zum Dossier. Ganz links ist Herr Wilke. Er ist Versorgungsökonom und wird die versorgungsrelevanten Fragestellungen im Kontext mit der Hämophilie beantworten. Mein Name ist Elisabeth Averwenser, ich vertrete die Geschäftsführung.

Mein Team und ich möchten Ihnen heute Folgendes vermitteln: Lonoctocog alfa bietet erstens ein hervorragendes Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil, ermöglicht zweitens eine verbesserte individualisierte Therapie ohne erhöhten Faktorverbrauch bei verlängertem Injektionsintervall und ist drittens eine patientenorientierte und ressourcenschonende Behandlungsoption.

Ganz kurz zum Hintergrund: Die Hämophilie A ist bis heute nicht heilbar. Die Therapie besteht darin, den fehlenden endogenen Faktor VIII lebenslang zu substituieren und über dem kritischen Spiegel von 1 Prozent zu halten. Das oberste Ziel der Behandlung ist die Vermeidung von Blutungen, insbesondere von spontanen Blutungen und Mikroblutungen, die zu relevanten Schäden führen können. Der individuell auf den Patienten abgestimmten Therapiezielführung kommt dabei eine entscheidende und besondere Bedeutung zu.

Looctocog alfa ist ein neuer rekombinanter einkettiger Faktor VIII. Er ist zugelassen für die Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie A. Looctocog alfa besitzt eine einkettige Struktur und weist dadurch eine höhere Stabilität auf. Diese einkettige Struktur ermöglicht zudem eine erhöhte Bindung an den Von-Willebrand-Faktor. Das trägt dazu bei, dass die pharmakokinetischen Parameter besser sind, ohne dass wie bei anderen halbwertzeitverlängernden Präparaten Zusatzstoffe mit dem Molekül verbunden sind.

Jetzt möchte ich auf die erste wichtige Eigenschaft von Looctocog alfa zu sprechen kommen, die Wirksamkeit und die Sicherheit. In den Zulassungsstudien konnte für Looctocog alfa gezeigt werden, dass es im Vergleich zu herkömmlichen Faktor-VIII-Präparaten eine verlängerte Verfügbarkeit im Blut besitzt und der Talspiegel des Faktors für vier bis fünf Tage über dem wichtigen Schwellenwert von 1 Prozent gehalten werden kann. Insbesondere in den ersten 48 Stunden hatten die Patienten höhere Faktor-VIII-Spiegel und somit einen besseren Schutz vor Blutungen. Das spiegelt sich eindrucksvoll in den niedrigen Blutungsraten wider, die bei den mit Looctocog alfa behandelten Patienten gemessen wurden. Die annualisierte Spontanblutungsrate lag sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern in allen Prophylaxeregimen im Median bei Null.

Die Reduktion von Blutungen ist gerade im Hinblick auf die wesentlichen Therapieziele in der Hämophilie A hervorzuheben. Grundsätzlich bedeutet eine niedrige Blutungsrate, dass Folgeschäden und deren Konsequenzen wie Gelenkveränderungen, stationäre Aufenthalte, Anschlussbehandlungen oder Reha-Maßnahmen aufgrund von Gelenk-, Muskel- oder Hirnblutungen für die Patienten, aber natürlich auch für die Kostenträger vermieden werden können.

Als zweite Eigenschaft möchte ich gerne hervorheben, dass Looctocog alfa eine sichere, flexible und individuelle Therapie ohne erhöhten Faktorverbrauch bei verlängertem Injektionsintervall bietet. Das konnten wir in dem bis heute umfangreichsten Zulassungsstudienprogramm der Hämophilie A an insgesamt 256 Patienten und circa 19.500 Expositionstagen zeigen.

Die verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften und die hohe Sicherheit von Looctocog alfa ermöglichen flexiblere Dosierungsintervalle. Deshalb konnten im Rahmen der klinischen Prüfung viele Patienten auf ein längeres Injektionsintervall umgestellt werden. So konnte im Verlauf der Studie der Anteil der Kinder auf einem Prophylaxeregime mit zwei Injektionen pro Woche mehr als verdoppelt werden. Bei den Erwachsenen konnte der Anteil mit zwei Injektionen pro Woche nahezu verdreifacht werden. Am Ende der Studie waren knapp 50 Prozent der Patienten auf dem zweimal wöchentlichen Therapieregime.

Jetzt möchte ich auf die dritte Eigenschaft zu sprechen kommen, den Faktorverbrauch. Dieser konnte in der Studie bei zweimal wöchentlicher Gabe im Vergleich zu der dreimal wöchentlichen Gabe sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen erheblich gesenkt werden. Dies ist nicht nur für Patienten, sondern auch für die gesetzlichen Krankenkassen relevant. Zusätzlich bieten längere Injektionsintervalle weitere Vorteile für die Patienten. Intravenöse Injektionen werden insbesondere von Kindern oftmals als sehr schmerzhaft empfunden und sind für Kinder, aber auch für die Eltern, die die Injektion durchführen müssen, gleichermaßen belastend. So ermöglichen höhere Faktorspiegel

und/oder längere Injektionsintervalle dem Arzt, besser auf den individuellen Charakter der Erkrankung und die Bedürfnisse des Patienten hinsichtlich der Lebensführung einzugehen.

Zusammengefasst bietet Lonoctocog alfa das Potenzial zu einer Verbesserung der patientenindividuellen Therapie durch verbesserte Talspiegel. Das konnte im Studienprogramm für Lonoctocog alfa überzeugend gezeigt werden.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. – Wir freuen uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Averwesser. – Ich schaue in die Runde. Fragen? Wer möchte? – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Auch ich danke für die einleitenden Worte. Das ist ja nicht das erste Verfahren zum Thema Hämophilie und es ist auch nicht das erste Verfahren, in dem keine vergleichenden Studien vorgelegt worden sind. Es ist allerdings, glaube ich, das erste Verfahren, wo noch nicht einmal der Versuch unternommen worden ist, überhaupt einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu unternehmen. Sie haben keine direkt vergleichenden Studien ermittelt, und Sie haben dann lediglich Ihre eigenen Studien dargestellt, ohne zu versuchen, die Ergebnisse der Studien zu den Vergleichstherapien darzustellen. In dem Zusammenhang meine Frage, weil ich das in Ihrer Stellungnahme nicht verstehe: Ihre Stellungnahme besteht ja hauptsächlich daraus, dass Sie noch einmal Ihre theoretischen Überlegungen zum eventuellen Vorteil wiederholen, aber das nicht basierend auf vergleichenden Studiendaten, und ganz am Ende dann noch einmal auf die Probleme im Dossier zu sprechen kommen restriktive auf das, was wir in der Dossierbewertung vermerkt haben. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, dass Ihre Recherche, Ihre Einschlusskriterien, darauf angelegt waren, jegliche Studien, auch einarmige, mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu identifizieren. Drei Sätze später schreiben Sie, dass Sie keine Recherche zu Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt haben. Wenn man sich Ihre Recherchestrategie anschaut, dann sind auch entsprechende Suchbegriffe für die Vergleichstherapie gar nicht enthalten. Können Sie diesen Widerspruch einmal für mich auflösen?

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

Herr Dr. Schuster (CSL Behring): Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrter Herr Kaiser. Wir haben ja bereits ein Dossier eingereicht, in dem wir die einzige methodische Möglichkeit genutzt haben, nämlich den naiven historischen Vergleich, um uns ins Verhältnis zu Vergleichspräparaten zu setzen. Das war nicht erfolgreich. Deswegen haben wir jetzt, da wir uns wieder in derselben Situation befanden – – Es gibt so gut wie keine vergleichenden Studien in der Hämophilie. Daher ist ein adjustierter historischer Vergleich methodisch nicht möglich. Deswegen sind wir einfach so vorgegangen. Wir haben zu unseren Arzneimittelstudien gesucht. Wir konnten keine Studien finden, also keine vergleichenden Studien, keine RCTs, beides. Deswegen haben wir auch nicht nach Studien zu unseren Vergleichspräparaten gesucht, weil ein indirekter Vergleich nicht mehr beabsichtigt war, weil ein adjustierter indirekter Vergleich aus methodischen Gründen unmöglich und ein naiver nicht gefordert war. Wir haben uns hier daran orientiert, – ich zitiere –: „eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel immer durchgeführt werden“. Das war bei uns nicht möglich; es gab keine.

„Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT, nichtrandomisierte vergleichende Studien sowie weitere Untersuchungen, muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird“. Das war in dem Dos-

sier nicht unsere Strategie, weil wir nicht vergleichbar arbeiten konnten. Die einzige Möglichkeit, vergleichend zu arbeiten, wäre der naive historische Vergleich gewesen, und der wurde beim letzten Mal nicht akzeptiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage?

Herr Dr. Kaiser: Gut. Dann stelle ich erst einmal fest, dass Ihre Aussage in Ihrer Stellungnahme – das kann ich gerne einmal vorlesen – dass Ihre „Selektion danach offen angelegt war, dass sich jegliche vergleichenden, aber auch einarmige Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ ... gefunden hätten, falsch ist; denn das haben Sie ja jetzt selber dargestellt, dass Sie das schlicht und einfach nicht gemacht haben.

Zu dem historischen Vergleich: Es gibt ja Beispiele, wo auf Basis des historischen Vergleichs, des Vergleichs aus einzelnen Armen verschiedener Studien, hier auch Ergebnisse abgeleitet worden sind. Dass das bei Ihnen nicht geklappt hat, mag vielleicht daran gelegen haben, wie Sie den historischen Vergleich damals durchgeführt hatten. Das muss man dann eben besser machen.

Sie haben eben die Dossievorlagen zitiert. Wenn ich die Dossievorlagen aus dem Verfahren zu Simoctocog auch noch einmal zitieren darf: Tragende Gründe des G-BA. Gemäß den Anforderungen an das Dossier sind vom Unternehmer alle verfügbaren Ergebnisse für die zweckmäßige Vergleichstherapie zu übermitteln. Das gilt auch dann, wenn es um weitere Untersuchungen, also einarmige Studien, geht. Dann haben Sie eben eine bibliografische Recherche und eben auch eine Studienregisterrecherche durchzuführen. Man kann einfach nur feststellen: Sie haben die Dossievorlagen nicht beachtet, Sie haben sich eben nur Ihrem eigenen Arzneimittel gewidmet. Hier geht es um einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sie haben also weder die Dossievorlagen an der Stelle befolgt noch gibt das, was Sie in der Stellungnahme beschreiben, wider, was Sie tatsächlich gemacht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schuster.

Herr Dr. Schuster (CSL Behring): Dem würde ich widersprechen. Eine RCT, die gegen unser Arzneimittel vergleicht, hätten wir auch gefunden, wenn wir nur nach unserem Arzneimittel suchen. Das ist das Erste. Das Zweite ist: Unsere Studie hatte ja nun einmal keinen Vergleichsarm. Deswegen war ein adjustierter historischer Vergleich, wie uns mehrere habilitierte GesundheitsökonomInnen bestätigen haben, methodisch nicht möglich. Es liegt ja auf der Hand, dass es nicht möglich ist, weil ich ja eben keinen Arm habe, den ich als Komparator für den indirekten Vergleich verwenden kann.

Herr Dr. Kaiser: Von mir eine letzte abschließende Bemerkung: Man braucht keine Habilitation, um festzustellen, dass Ihre Recherche nicht auf die Vergleichstherapie ausgelegt war.

Herr Dr. Schuster (CSL Behring): Das habe ich auch nicht gesagt. Ich habe gesagt, dass wir mit unserer Recherche nach unserem eigenen Arzneimittel ein RCT zu unserem Arzneimittel und einer Vergleichstherapie gefunden hatten. So weit war unsere Recherche schon angelegt.

Herr Dr. Kaiser: Dann bleibt es eben dabei, dass das, was Sie in der Stellungnahme schreiben, falsch ist, nämlich, dass Sie auch einarmige Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert hätten. Das steht in Ihrer Stellungnahme. Das ist falsch. – Das ist falsch!

Herr Dr. Schuster (CSL Behring): Gut. Diese einarmigen Studien hätten uns aber in jedem Fall nichts genutzt, weil wir auch mit denen keinen adjustierten historischen Vergleich hätten machen können.

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

Frau Dr. Müller: Ich glaube, das hat sich erübrigt. Vielen Dank.

Herr Müller: Wie ist es mit den ganzen Fragen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das wollte ich jetzt gerade machen, weil ich im Moment keine Wortmeldungen habe. – Ist eine vergleichende Studie gegenüber der zVT geplant oder bleibt es jetzt bei dem derzeitigen Stand? Wie sieht es mit der EMA zusätzlich zum Register 3001 aus? Wann werden entsprechende Daten erwartet? Ist so ein Register aufgelegt? Wie ist die Datenlage zu Überempfindlichkeitsreaktionen, und was ist zur Entwicklung von Inhibitoren zu sagen? Das waren die drei Fragen, die ich am Anfang gestellt hatte. – Wer möchte dazu etwas sagen? Herr Wittenberg, bitte.

Herr Dr. Wittenberg (CSL Behring): Wir haben nach den beiden Zulassungsstudien, die Ihnen vorliegen, eine weitere Studie aufgesetzt. Das ist die sogenannte Extensionsstudie. Zur Extension-Studie liegen auch schon Ergebnisse vor. Die müssten dem G-BA vorliegen, weil sie auch der EMA vorliegen. Die Extension-Studie schließt nunmehr auch therapienaive Patienten in einer recht hohen Zahl ein. Die Studie wird vermutlich im Jahr 2022 berichtet werden. Warum so lange? – Wir haben uns vorgenommen, alle Patienten über einen längeren Zeitraum zu beobachten. Da wird es bei den vorher nicht behandelten Patienten eine Zeitdauer von vier Jahren geben. Der Abschluss der Studie hängt also sehr stark von der Rekrutierung ab, da wir uns da doch sehr ambitionierte Ziele gesetzt haben. Wie gesagt, das wird vermutlich im Jahr 2022 berichtet werden.

Es gibt eine Sicherheitszwischenauswertung, zu der es auch einen Report gibt, der auch veröffentlicht bzw. an die EMA weitergereicht wurde. In diesem Report hat sich gezeigt, dass die Patienten, die aus den beiden Zulassungsstudien in die Extension-Studie übernommen wurden, bisher keine Hemmkörper gezeigt haben, um Ihre Frage zu beantworten. Wir haben mittlerweile naive Patienten eingestellt, und in der Tat hat es dabei Hemmkörper gegeben. Das wurde auch berichtet. Darüber haben wir unsere Ärzte, die an den Studien teilnehmen bzw. Ärzte, die in Deutschland Hämophilie behandeln, informiert. Über das Verhältnis kann man heute keine Aussage machen, weil bisher zu wenige Patienten eingeschlossen wurden.

Die Frage, ob es eine vergleichende interventionelle Studie geben wird, muss ich verneinen. Es wird keine vergleichende interventionelle Studie geben. Aber es wird eine sogenannte Real-Life-Studie geben, in der natürlich dann auch Patienten von anderen Mitbewerbern mitaufgenommen werden, und es wird das Register geben. Es gibt ja auch offizielle Register – dazu kann Kollege Wilke vielleicht referieren –, in denen vergleichende Daten über Langzeiteffekte aufgenommen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage, Herr Müller. Dann Ergänzungen, Herr Wilke.

Herr Müller: Noch eine Rückfrage. Liegt dieses Safety-Report-Papier dem Dossier in der 05 bei, wenn Sie sagen, dass Sie das bei der EMA eingereicht haben? Und können Sie noch ein bisschen präzisieren, in welcher Größenordnung im Verhältnis zu der Anzahl der therapienaiven Patienten sich Hemmkörper gezeigt haben?

Herr Dr. Wittenberg (CSL Behring): Soweit ich weiß, müsste das dem Dossier beiliegen. Zur Größenordnung: Wir haben, soweit ich informiert bin, im Moment zehn nicht vorbehandelte Patienten in die Extensionsstudie aufgenommen. Davon sind bei drei Patienten Hemmkörper aufgetreten. Das entspricht dem Durchschnitt anderer Therapieformen oder anderer rekombinanter Faktoren. Wobei man bei zehn Patienten allerdings sicherlich keine vernünftige Aussage darüber machen kann, ob das jetzt ein erhöhtes Auftreten ist oder ob es ein normales Auftreten ist. Es ist eher ein zufälliges Auftreten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wilke. Ergänzungen zu den Registern? Dann Frau Teupen.

Herr Dr. Wilke (CSL Behring): Danke, Herr Professor. – Zum Thema Register haben wir uns natürlich auch Gedanken gemacht. Es gab ja jetzt auch jüngst die Neuentwicklung, dass das bestehende Hämophilie-Register, das am PEI-Institut aufgehängt ist, jetzt noch einmal im Gesetz unter diesem Blut- und Transfusionsgesetz eine stärkere Gewichtung bekommen hat. Bisher hat das Hämophilie-Register nicht zu richtig qualitativ hochwertigen Ergebnissen geführt. Das hatte einige Ursachen. Jetzt verspricht man sich natürlich sehr viel mehr vom Rekrutierungsstatus, vom Einschluss. Lange Rede, kurzer Sinn: Ich weiß nicht, ob es wirklich Sinn macht, wenn jetzt jede Firma noch ein kleines Extra-Register aufmacht oder man sich lieber darauf konzentriert, dieses bestehende Hämophilie-Register tatsächlich mit Leben zu füllen. Das zu unterstützen, sind wir natürlich absolut bereit, wann immer wir können. Ich glaube, ein nationales Register macht hier sehr viel mehr Sinn, in Anlehnung, wenn man sich zum Beispiel an das Rheuma-Register erinnert. Mir fällt jetzt der Name nicht ein. Aber es ist ja auch ein sehr großes Therapie-Schemata-Register, ein Versorgungs-Realitäts-Register, Medikamenten-Register usw.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das heißt also, um es konkret zu machen, die von der EMA verlangte Einrichtung eines Registers ist jetzt, bezogen auf diesen Wirkstoff, hier vom pharmazeutischen Unternehmer nicht ins Werk gesetzt worden, sondern Sie sagen, wir hängen uns dort in irgendeiner Form durch aktive Unterstützung an das im Blut- und Gewebegesetz verfeinerte Hämophilie-Register dran und sind bereit, das zu unterstützen. Das heißt, Sie können nicht sagen, wann dazu Daten kommen, weil die Frage ja war: Wann sind Daten zu erwarten, die die EMA über dieses Register dann haben wollte.

Herr Dr. Wilke (CSL Behring): Ich glaube, dass der EMA zu dem Zeitpunkt, als sie das als Kriterium besprochen hat, die Situation, dass dieses Register noch einmal strenger aufgehängt wird, gar nicht bewusst war. Hätte man das vielleicht adressiert, gäbe es mit Sicherheit auch über die EMA die Möglichkeit zu sagen: Okay, dann unterstützt dieses Register im Aufbau oder im Studien-Setting oder, oder, oder; dazu gibt es ja viele Möglichkeiten. Ich persönlich würde im Moment zunächst einmal gucken, was mehr Sinn macht: ein kleines Register, das jede Firma selber macht und eben auch nur eine kleine Stichprobe damit erreichen kann oder ob nicht ein nationales Hämophilie-Register, was vernünftig läuft, sehr viel mehr Sinn macht.

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

Herr Dr. Wittenberg (CSL Behring): Ich möchte noch erwähnen, dass wir im Moment eine Anwendungsbeobachtung planen bzw. schon im Stadium der Implementierung sind. Ich gehe einmal davon aus, dass wir damit Ende des Jahres oder Anfang nächsten Jahres beginnen werden. In diese Beobachtung werden auch andere Arzneimittel mit eingeschlossen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt als Fragesteller Frau Teupen und Frau Müller. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Ich glaube, jetzt sind wir etwas verwirrt. Es gibt dann also im Prinzip das Register und dann noch diese Anwendungsbeobachtungsstudienliste des Herstellers? Vielleicht noch eine Frage. Gibt es noch andere Endpunkte, die Sie dort erheben werden? Blutungen oder Morbiditätsendpunkte? Das ist dann natürlich in diesem Konstrukt nicht ganz einfach auszuwerten. Erheben Sie noch weitere über das Register hinaus?

Herr Dr. Wittenberg (CSL Behring): Der wichtigste zusätzliche Endpunkt in dieser Anwendungsbeobachtung oder dieser Real-World-Studie werden Quality-of-Life-Parameter sein. Wir hatten in der Zulassungsstudie ganz bewusst darauf verzichtet, Quality-of-Life-Parameter zu erheben, weil wir uns dazu natürlich mit den Experten abgesprochen haben. Es gibt, wie Sie wissen, verschiedene Möglichkeiten, Quality of Life zu erheben, einmal mit generischen Instrumenten, zum anderen natürlich auch mit krankheitsspezifischen Instrumenten. Diese generischen Instrumente, die uns die Möglichkeit gegeben hätten, in einem kürzeren Beobachtungszeitraum Daten zu erheben, sind nicht alleine unserer Ansicht nach, sondern auch der von uns zu Rate gezogenen Experten, nicht geeignet, im Rahmen der Hämophilie vernünftige Daten zu liefern. Wir werden in unserer Studie disease-spezifische, also krankheitsspezifische Instrumente anwenden. Diese Instrumente, wenn sie richtig angewandt werden, bedürfen einer Beobachtungsdauer von einem Jahr. Bei den Zulassungsstudien war das nur für einen Teil der Patienten gegeben. Deswegen hatten wir damals darauf verzichtet, werden das aber in der nächsten Studie nachholen.

Die zweite Frage nach zusätzlichen Parametern kann ich auch damit beantworten, dass wir uns in der Extensionsstudie noch einmal chirurgisches Patientengut anschauen werden, dass wir auch noch einmal einen On-Demand-Arm haben werden, also auch die Wirksamkeit bei stattgehabter Blutung untersuchen werden. Aber der mit Abstand größte Teil der Patienten werden hier die vorher nicht behandelten Patienten sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller. Dann Herr Kaiser.

Frau Dr. Müller: Eine Frage hat sich, glaube ich, schon geklärt. Wenn Sie es vielleicht noch kurz bestätigen könnten. Diese sogenannte Real-Life-Studie, in der auch Therapiealternativen möglich sind, wie Sie es gerade genannt haben, ist eine Anwendungsbeobachtung? Dazu gibt es keine Vorgabe über Studienmedikation usw.?

Herr Dr. Wittenberg (CSL Behring): Nein.

Frau Dr. Müller: Das hat sich jetzt schon geklärt. Das Zweite: Sie haben ja eben schon gesagt, Sie hätten dann in der Extensionsstudie auch einen Schwerpunkt auf therapienaive Patienten gelegt. Es kam kurz zur Sprache, dass bei drei von zehn bisher ausgewerteten therapienaiven Patienten Hemmkörper festgestellt wurden. Wann sind dazu neue Ergebnisse zu erwarten? Wie gesagt: Drei von zehn Patienten kann Zufall sein, kann nicht Zufall sein. Man weiß es nicht. Gibt es Zeitpunkte, wann Sie dazu weitere Auswertungen planen?

Herr Dr. Wittenberg (CSL Behring): Diese Frage beantworte ich gerne. Bezüglich der Wirksamkeit ist es nicht geplant, eine Zwischenauswertung zu machen. Sollten natürlich übermäßig viele Hemmkörper auftreten, das bedeutet, sollte es also sicherheitsrelevante Ergebnisse geben, wird es natürlich

eine vorzeitige Auswertung oder einen vorzeitigen Bericht darüber geben. Wie bei jeder Studie, gibt es auch bei dieser Studie ein Safety-Committee, das über diese Dinge wacht.

Frau Dr. Müller: Eine kurze Zwischenfrage. Aber eine geplante Zwischenauswertung gibt es nicht? Das wird sozusagen beobachtet?

Herr Dr. Wittenberg (CSL Behring): Das ist völlig korrekt.

Frau Dr. Müller: Normalerweise entscheidet ja das Safety-Committee, außer bei außergewöhnlichen Ereignissen eigentlich auf der Basis von Zwischenauswertungen; so ist mir das zumindest bekannt.

Herr Dr. Wittenberg (CSL Behring): Es ist ja eine offene Studie. Die Ergebnisse sind zu beobachten. Es wird keine offizielle Zwischenauswertung geben, indem man halt eine Statistik über diese Dinge macht. Natürlich werden sicherheitsrelevante Parameter laufend beobachtet, und bei dieser Beobachtung wird natürlich von Fall zu Fall entschieden, wie wir das ja jetzt auch schon gemacht haben, dass wir unsere Ärzte informiert haben, dass es zum Auftreten von Hemmkörpern gekommen ist. So wird es auch in Zukunft sein. Wenn – ich sage es jetzt einmal flapsig – etwas anbrennt, wird das natürlich Konsequenzen haben. Aber eine Sicherheitsauswertung nach den primären Studienparametern wird es erst am Ende der Studie geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Beantwortet das Ihre Frage? – Ich habe noch eine Zwischenfrage, bevor ich Herrn Kaiser wieder das Wort gebe. Sie haben eben gesagt, dass Sie sich jetzt auch verstärkt Lebensqualitätsdaten zuwenden. Da sind wir bei dem, was Herr Dr. Brackmann gesagt hat; denn einer der Punkte, die die Lebensqualität und natürlich auch die Compliance der Patienten erhöhen können, ist die verringerte Applikationshäufigkeit. Das ist etwas, was Sie in Ihrer Stellungnahme hervorgehoben haben. Das ist ein Punkt – ich sage dies deshalb, weil DGHO und GTH heute nicht vertreten sind –, der von diesen beiden Stellungnehmern auch in den Fokus gerückt wurde. Sie haben gesagt, die Wirksamkeit liegt im Bereich anderer Faktor-VIII-Präparate. Der entscheidende Vorteil ist die möglicherweise geringere Applikationshäufigkeit, die Halbwertszeit ist geringfügig verlängert, was bei etwa einem Drittel der Patienten in einer Prophylaxe-Studie für eine seltene Dosierung genutzt werden konnte. Die DGHO und GTH sagen, das müsste natürlich auch noch einmal ein Stück weit validiert werden, wenn es darum geht, Lebensqualitätsdaten belastbar zu erheben, damit man in einer wissenschaftlich sauberen Art und Weise darstellen kann, ob und in welchen Kohorten hier entsprechende Reduktionen möglich sind. Deshalb meine Frage: Wie sieht das aus? Ist das ein Punkt, der bei der Erhebung der Lebensqualitätsdaten, die Sie eben adressiert haben, noch wissenschaftlich untermauert wird, damit man hier eine gewisse Systematik hat?

Über einen Vorteil, den die DGHO und GTH gesehen hatten, haben wir eben schon gesprochen. Es geht darum, dass sie auf der Basis der vorliegenden Daten davon ausgegangen waren, dass in der Zulassungsstudie Hemmkörperbildungen nicht beobachtet worden sind. Aber da haben wir ja jetzt gehört, bei den therapienaiven Patienten haben wir das eben doch, sodass der entscheidende Punkt für die Fachgesellschaft hier war: Wie sieht die Applikationsfrequenz bei Erwachsenen und bei Kindern aus? Sie hatten eben gesagt: Kinder Faktor zwei, Erwachsene Faktor drei. Wird das entsprechend verifiziert? Vielleicht könnte Herr Dr. Brackmann, bevor der pharmazeutische Unternehmer dazu etwas sagt, zwei, drei Takte sagen, weil das ja auch der Schwerpunkt Ihrer Stellungnahme war. Dann pU und dann Herr Kaiser. – Herr Dr. Brackmann, bitte.

Herr Dr. Brackmann (Hämophiliezentrum Universität Bonn): Vielen Dank, Professor Hecken. – Ich denke, bei den halbwertszeitverlängernden Produkten generell muss man im Auge behalten, dass

wir damit im Grunde genommen die Chance haben, den Patienten so zu behandeln, dass wir unsere Crux, die wir auch heute noch haben, nämlich, dass immer wieder Gelenkblutungen auftreten werden mit ihren Folgen, die ich ausführlich beschrieben habe, verhindern können oder zu einem sehr viel größeren Teil verhindern können. Wenn wir sie in der gleichen Dosierungsanwendung und Häufigkeit verwenden, haben wir einen höheren sogenannten Trough-Level, also einen höheren geringeren Spiegel; das heißt, der niedrigste Spiegel ist für uns der entscheidende Punkt. Da ist entscheidend, dass wir das mit halbwertzeitverlängernden Produkten verbessern können. Das ist natürlich ein großer Vorteil dieser Produkte. Deswegen sehe ich eindeutig bei der Gesamtheit dieser halbwertzeitverlängernden Produkte den Zusatznutzen. Aber im Besonderen sehe ich ihn auch, weil es erforderlich ist, dass wir eine gewisse Palette an diesen Produkten haben, denn wir wissen alle noch nicht, was Langzeitwirkungen bei diesen Produkten in Bezug auf spätere Nachteile bedeuten, die dann durch die Veränderungen, die dort vorgenommen wurden, seien es nur Pegylierung und andere Dinge, vielleicht dann doch einmal auftreten. Deswegen ist es wichtig, dass wir eine gewisse Anzahl dieser Produkte haben und beobachten können. Auch das ist für mich noch ein weiterer Zusatznutzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Brackmann. – Jetzt noch einmal zu der Frage: Gibt es bei diesen Lebensqualitätserhebungen auch statistisch verifizierbare oder verifizierbare Erhebungen?

Herr Dr. Wittenberg (CSL Behring): Ich bin selbst in die Planung der Studie involviert. Wir werden natürlich in der nächsten Studie genau auf diese Dinge achten, ganz einfach, weil wir überzeugt sind, dass wir damit für den Patienten einen Zusatznutzen schaffen; nur, wenn wir den sauber nachweisen, wird uns auch die Möglichkeit gegeben, das für den Patienten zu verwirklichen. Damit ist dieser Teil der Frage beantwortet.

Vielleicht kurz noch ein Wort dazu. Sie hatten auch gefragt, wie denn die Anteile der Patienten auf welchen Therapieregimes waren, wenn ich das richtig verstanden habe. Es war so, dass wir über 55 Prozent der Kinder auf eine zweimal wöchentliche Applikation setzen konnten bzw. die untersuchenden Ärzte. Bemerkenswert dabei ist, dass wir bei unserer Studie ganz bewusst ein offenes Design gewählt hatten, offen in dem Sinne, dass dem Investigator, dem untersuchenden Arzt, überlassen war, welche Therapiefrequenz er anwendet und auch welche Dosierung.

Lassen Sie mich noch kurz auf die Zahlen der Erwachsenenstudie zurückkommen. Bei der Erwachsenenstudie hatten wir etwas weniger Patienten auf einer zweimal wöchentlichen Gabe. Es waren 46 Prozent insgesamt. Bei dem Gesamtstudienprogramm waren rund 50 Prozent aller Patienten auf der zweimal wöchentlichen Therapie. Was hier ganz wichtig ist: Wenn Sie sich die medianen Faktorverbräuche anschauen, war es so, dass wir bei der dreimal wöchentlichen Gabe im Median dreimal 30 internationale Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht gegeben haben. Damit hatten wir einen medianen Wochenverbrauch von 90 internationalen Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht. Bei den Patienten, die zweimal wöchentlich behandelt wurden, haben wir nur eine geringfügig höhere Erhöhung der Einzeldosen, nämlich von 30 auf 35 im Median. Das resultiert in einem wöchentlichen Verbrauch von 70 internationalen Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht. Das ist meiner Ansicht nach aus mehreren Gründen bemerkenswert. Erstens haben wir damit nachweisen können, dass die Verringerung der Anwendungsfrequenz nicht zulasten des Verbrauchs geht. Wir haben also hier eine deutliche Verringerung des wöchentlichen Verbrauchs und damit auch des jährlichen Verbrauchs.

Wenn Sie sich dann die Blutungsraten anschauen, stellen Sie fest, dass wir bei den Spontanblutungen bei allen Therapieregimen, egal, ob zweimal oder dreimal die Woche, im Median eine 0,0 haben.

Bei den Gesamtblutungsraten liegen wir natürlich etwas höher. Aber bei diesen Spontanblutungsraten – ohne dass wir jetzt eine vergleichende Studie haben, wenn wir nur einmal die Ergebnisse aus der Literatur vergleichen –, liegen wir dabei gut im Schnitt. Dass es bei den Kindern zum Teil etwas höhere Gesamtblutungsraten gibt, die aber mit 4 Prozent immer noch nicht dramatisch sind, hat damit zu tun, dass es bei einem relativ geringen Patientengut natürlich schon dadurch vorkommen kann, dass wir eine Altersstruktur haben, in der viele Kinder eingeschlossen waren, die gerade in dem Alter sind – es gibt dazu auch Untersuchungen –, wo Kinder am verletzlichsten sind. Das ist einmal das Alter, wenn sie gerade anfangen zu gehen. Das ist das Alter, wenn sie in den Kindergarten kommen oder es ist das Alter, wenn sie in die Schule kommen. Da haben sie plötzlich so einen Peak, wo sie besonders häufig Blutungen haben. Wenn Sie jetzt nur ein Patientengut wie bei unseren Populationen haben, die immer noch gering ist, obwohl es die höchste Population war, die jemals in einer Zulassungsstudie eingeschlossen ist, ist diese Zahl meiner Ansicht nach zu vernachlässigen, weil das, was man dem Arzneimittel anlasten kann, durch die Spontanblutungsrate ausgedrückt wird, während die Gesamtblutungsrate doch durch einen hohen Faktor externer Einflüsse beeinflusst wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Kaiser, Herrn Kalnins, Frau Teupen und Frau Müller. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Wir nehmen den letzten Satz auf, und ich komme gleich zu den externen Einflüssen. Genau deswegen brauchen Sie eine vernünftige vergleichende Studie. Ich will eine kurze Anmerkung machen, weil das mit der Extensionsstudie so ein bisschen offen geblieben ist. Der Hersteller selber, also Sie, haben die Studie als laufend ausgeschlossen und die Ergebnisse in Ihrem Dossier zu der Extensionsstudie nicht berichtet. – Das nur dazu. Das müsste ja eigentlich vorliegen. Also, das ist Ihr Ausschlussgrund, jetzt einmal unabhängig davon, ob diese Ergebnisse relevant oder nicht relevant sind. Wenn ich das jetzt für mich zusammenfassend betrachte, die Äußerungen, die Herr Schuster zum Dossier hatte und was möglich oder was nicht möglich ist und auch nicht durchgeführt worden ist und Ihre Äußerungen dazu, was für eine Art von Studien Sie jetzt durchführen und mir auch die Stellungnahmen beispielsweise von der DGHO anschau, die nicht zum ersten Mal wie alle anderen auch hier in dem Gremium und auch der G-BA in seinen Feststellungen, gesagt hat, Lebensqualität und Blutungen wären sinnvolle Endpunkte für eine randomisierte kontrollierte Studie. Jetzt planen Sie Anwendungsbeobachtungen, eine offene Studie, offene Anwendungsbeobachtungen, um Lebensqualität zu untersuchen. Da ist allen, die in der Lebensqualitätsforschung sind, bekannt, dass Sie hier so dermaßen große verzerrende Aspekte haben, dass es schwierig sein wird, auf wissenschaftlich solider Grundlage irgendeinen Vor- oder auch Nachteil nachzuweisen; das könnte ja dabei auch herauskommen. Aber auch daraus könnte man keinen Nachteil ableiten. Ich sehe diese Diskrepanz in Ihren Äußerungen. Einerseits sagen Sie im Dossier, bestimmte Sachen kann man nicht machen. Und jetzt führen Sie aber ein Studienprogramm durch, das genau diese Schwächen weiterhin hat. Warum machen Sie das? Warum machen Sie keine randomisierte Studie?

Frau Dr. Averwieser (CSL Behring): Das kann ich vielleicht beantworten. Ich denke, das ist in einem globalen Unternehmen schwierig. Das ist eine Firmenentscheidung, dass wir jetzt aktuell keine vergleichende Studie machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Das haben wir leider häufiger. – Herr Kalnins, bitte.

Herr Kalnins: Ich habe eine Frage, Herr Wilke, Sie beriefen sich darauf, man könnte auf die Daten des Hämophilie-Registers zurückgreifen. Ich würde sagen, bis jetzt ist doch die Zulieferung der Da-

ten, insbesondere der Einzeldaten, der Behandler zum Hämophilie-Register eher schwach bis völlig unzureichend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wilke.

Herr Wilke (CSL Behring): Danke, Herr Kalnins. Als Versorgungsökonom stimme ich Ihnen völlig zu; das ist ein sehr guter Punkt. Im Moment können wir adäquat nichts Verwertbares aus diesem Hämophilie-Register ableiten, weil einfach die Zulieferung oder die Hereinrekrutierung sehr schlecht ist. Jetzt ist dieses Hämophilie-Register aber in ein neues rechtliches Setting gerückt worden, sodass die Hoffnung da ist, dass es sich jetzt bessert. Jetzt stellt sich mir die Frage: Ist es sinnvoll, dass wir kleine Register aufbauen, um EMA-Anforderungen zu erfüllen, die aber auch nur für eine gewisse Stichprobe Daten zulassen, oder ist es sinnvoller, dass wir alle gemeinsam versuchen, ein nationales Hämophilie-Register vernünftig aufzubauen, um aus versorgungsökonomischer Sicht tatsächlich dann über die gesamte Population Aussagen zutreffen zu lassen. Ich hatte vorhin das RABBIT-Register von der Rheumatologie zitiert. Ich finde, das ist so ein bisschen ein Modell-Register. Sie haben eine neutrale Industriebeteiligung. Dieses Register wird benutzt, um Versorgungsaspekte abzuleiten, Real-Life-Daten abzuleiten. Die Industrien können dort ihre Sicherheitsstudien machen, es gibt eine eigene Biologika-Auswertung und, und, und. Ich finde, das ist ein bisschen ein Vorzeige-Register, und so würde ich mir das auch für unser Hämophilie-Register wünschen.

Natürlich werden wir in Gespräche mit der EMA gehen und wir werden auch in Gespräche mit dem PEI gehen. Aber verstehen Sie meinen Punkt. Es ist jetzt so für mich die Frage: Soll jeder so ein kleines Teil aufbauen, wo man eben nur einen winzigen Aspekt kriegt und seine Auflagen erfüllt, oder ist es sinnvoller, dass wir zusammen dieses nationale Hämophilie-Register vernünftig aufbauen? Und jetzt haben wir diesen neuen Rechtshintergrund, der das auch ein bisschen mehr strammzieht. Das wäre jetzt zu diskutieren. Also, was ich ganz klar sagen will: Wir wollen uns vor keinerlei Auflagen drücken. Wir haben auch diese Auflagen zu erfüllen. Die Frage ist: Wo macht es jetzt tatsächlich aus der versorgungsökonomischen Sicht, auch aus der Patientenperspektive, mehr Sinn, große Daten, große Einblicke oder kleine Daten, kleine Einblicke zu generieren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie wollten ergänzen, Herr Wittenberg?

Herr Dr. Wittenberg (CSL Behring): Ich wollte nur ergänzen. Herr Wilke hat vollkommen Recht in dem, was er sagt; es wäre sinnvoll, wenn wir ein zentrales Register hätten, in das alle Patienten eingeschlossen würden. Dann bekämen wir auch Antworten auf Fragen, die uns bisher fehlen. Was ich nur noch ergänzen möchte, ist, dass wir natürlich den Anforderungen der EMA genügen und dieses Register aufsetzen werden, wenn wir feststellen müssen, dass dieses nationale gesetzlich vorgeschriebene Register nicht die Anforderungen der EMA gegenüber der Firma CSL Behring erfüllt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Der von Herrn Wilke angesprochene geänderte und straffer gezogene Rechtsrahmen ist ja hübsch, den haben wir jetzt im Blut- und Gewebegesetz beschlossen. Nur kennen wir ja alle die Schwierigkeiten, die dann mit solchen Aufbauprozessen verbunden sind. Deshalb wage ich einmal die Prognose, weil die EMA relativ aktuell sehen wollte, wie die Entwicklung bei unerwünschten Ereignissen ist, dass das eine Große ganze Tolle, möglicherweise auf der Zeitschiene viel zu lange dauert, um daraus dann konkret bezogen auf diesen Wirkstoff hier Schlussfolgerungen ziehen zu können. Deshalb ist meine Hoffnung da relativ gebremst, denn das ist ja eine Leidensgeschichte, die wir erlebt haben. Der Gesetzgeber hat da jetzt ein bisschen weiße Salbe draufgemacht und ein Pflasterchen darüber geklebt, um das ein bisschen strammer zu ziehen. Aber

ob die weiße Salbe jetzt hilft, ist eine völlig andere Frage. Aber da steht dann die Aussage, wenn die EMA sagt, es gibt keine Ersetzung, dann würden Sie das dann entsprechend tun. – Dann habe ich jetzt Frau Teupen, Frau Müller und Herrn Müller.

Frau Teupen: Ich ziehe meine Frage zurück. Das hat sich erledigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Müller und dann Herr Müller.

Frau Dr. Müller: Ich hätte noch eine kurze Frage zu dem, was Sie, Herr Dr. Brackmann, gerade angeführt haben. Da ging es um die verlängerte Halbwertszeit, die auch Grund für die seltenere oder niedrigere Applikationsfrequenz ist. Sie hatten aber noch etwas anderes angesprochen. Sie haben ja einen pharmakokinetischen Parameter angeführt. Sie haben gesagt, dass es durch den höheren Trough potenziell weniger Blutungen geben würde, wenn ich das richtig verstanden habe. Weil einfach sozusagen der Basislevel – – Jetzt hat aber gleichzeitig Herr Dr. Wittenberg berichtet, dass doch eher verstärkt – minimal haben Sie gesagt –, aber es sind ein wenig mehr Blutungen, immer im Vergleich vermutlich zu dem, was der Therapiestandard wäre. Jetzt bin ich ein bisschen verwirrt und hätte dazu gerne eine Aussage. Das eine ist ja ein theoretisches Konstrukt, wie es aussehen sollte, und das andere ist das, was Sie berichtet haben. Dann wüsste man natürlich sehr gerne: Wie sieht das wirklich aus?

Herr Dr. Wittenberg (CSL Behring): Darf ich darauf direkt antworten?

Frau Dr. Müller: Ja.

Herr Dr. Wittenberg (CSL Behring): Ich glaube, da haben Sie mich jetzt missverstanden. Wir haben bei allen Therapieregimes die Null bei den Spontanblutungen. Wir haben bei den Gesamtblutungsraten vergleichbare Blutungsraten wie bei anderen Präparaten auch, wobei es, wie gesagt, keine vergleichenden Studien gibt. Man kann nur tatsächlich für sich diese Raten vergleichen. Wir haben festgestellt, dass es bei der zweimal wöchentlichen Gabe Unterschiede gibt, die aber, wenn man sie statistisch bewertet, keine signifikanten Unterschiede ergeben. Wir haben keine Erhöhung der Blutungsraten dadurch, dass wir jetzt zweimal wöchentlich dosieren.

Frau Dr. Müller: Ich habe das eben ein bisschen anders verstanden, als Sie davon berichtet haben. Sie haben gesagt, es ist leicht erhöht. Dass das natürlich kein Vergleich ist, ist uns schon klar.

Herr Dr. Wittenberg (CSL Behring): Ich habe mich nur auf die Kinder bezogen gehabt.

Frau Dr. Müller: Ja, genau.

Herr Dr. Wittenberg (CSL Behring): Wir haben bei den Kindern eine Gesamtblutungsrate von 4,1, wenn ich das jetzt richtig in Erinnerung habe. Das ist jetzt gegenüber der Null bei den Spontanblutungsraten natürlich eine Diskrepanz. Aber wenn ich mir Studien von anderen Präparaten anschau, gibt es Präparate, wo bei den Kindern die Blutungsraten noch höher sind. Wobei ich da eindeutig als jemand, der in diese Untersuchungen mit einbezogen war, sagen muss, das hat für mich so keine Relevanz, weil ganz einfach die Patientenpopulationen viel zu gering waren, um einen Bias auszuschließen, der durch äußere Einflüsse, sprich: das Alter, oder andere Einflüsse gewährleistet wird. Wenn man eine Stratifizierung bei diesen Studien vornehmen würde, dann kommen wir auf Strata, die für die verschiedenen Altersgruppen bei drei, vier Patienten liegen würden. Aber ich kann mir nicht vorstellen, dass irgendjemandem geholfen wäre, wenn man diese Strata ausrechnen würde.

Frau Dr. Averwenser (CSL Behring): Darf ich das einmal ergänzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung, Frau Averwenser.

Frau Dr. Averwenser (CSL Behring): Ich glaube, es ist vielleicht ein Missverständnis. Der Punkt ist eine Spontanblutung und die Gesamtblutungsrate. In der Gesamtblutungsrate sind ja auch zum Beispiel traumatische Blutungen. Das war das, was der Kollege vorhin gesagt hat. Wenn ein Kind im Krabbelalter vermehrt hinfällt, ist das natürlich bei einer traumatischen Blutung nicht darauf zurückzuführen, dass das Präparat hier nicht gewirkt hat, oder wenn ein Kind mit dem Fahrrad stürzt; solche Dinge hat man auch in der Studie. Deswegen müssen wir zwischen der Spontanblutungsrate und der Gesamtblutungsrate unterscheiden, die eben auch die traumatischen Blutungen einschließt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich möchte kurz replizieren. Das ist ja das, was Kinder machen: Fahrradfahren und Hinfallen in einem bestimmten Alter und nicht nur unter bestimmten Präparaten und gerade nach dem, was Sie jetzt ausgeführt haben. Sie haben die ganze Zeit verglichen. Sie haben genau das gemacht, was Sie im Dossier leider nicht gemacht haben, nämlich sie auf andere einarmige Studien bezogen und haben gesagt: mehr, weniger, vergleichbare Größe, diese und jene Einschränkung. Das ist eigentlich das, wenn man keine RCTs und keinen Vergleichsarm hat, was man natürlich gerne diskutiert hätte, jetzt nicht so Pi mal Daumen in der Anhörung, sondern im Dossier; das wäre für uns einfacher gewesen. Dann wäre vielleicht auch das, was Herr Dr. Brackmann eben postuliert hat, immerhin etwas, wo man ein bisschen eine Ahnung hätte, in welche Richtung das gehen könnte. So hilft es eigentlich nicht. Man kann sagen, man weiß gar nichts. Davon gehe ich jetzt aus.

Frau Dr. Averwenser (CSL Behring): Wir haben die Daten der Studie und können im Prinzip gucken, wie die Ergebnisse in dem Kollektiv, was wir untersucht haben, sind. Da haben wir im gesamten Kollektiv eine Spontanblutungsrate von Null im Median, sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen über alle Therapieregime.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Müller? Jetzt zu dem Hinfallen von Kindern.

Herr Müller: Nein, das will ich jetzt nicht so vertiefen. Ich würde lieber Herrn Dr. Brackmann noch einmal ansprechen. – Vielen Dank für Ihre sehr ausführliche Stellungnahme, die sehr fundiert ist und darauf abhebt, dass die Blutungen eine große Bedeutung haben, Gelenkzerstörungen usw. hervorrufen. Jetzt haben Sie ein bisschen zwischen den Spontanblutungen und den Gesamtblutungen fein ziseliert. Ich würde davon ausgehen, dass die Gesamtblutungen letztlich für die Prognose relevant sind; denn es ist ja unerheblich, ob man nun beim Fahrradfahren hinfällt oder ob das eine Spontanblutung macht. Deswegen noch einmal die Nachfrage an Herrn Dr. Brackmann: Wie sehen Sie denn das Verhältnis zur Verringerung der Frequenz der Applikation, die auch gerade bei den Kindern positiv diskutiert wird, zu der eventuellen Gefährdung gerade von Kindern, dass es eben vermehrt zu Blutungen kommen kann? Denn dann muss man abwägen, ob man dem Kind oder den Eltern empfiehlt, seltener zu applizieren oder ob man die Sicherheit erhöhen möchte, dass es dann eben zu solchen Blutungen mit Gelenkdeformitäten kommt.

Herr Dr. Brackmann (Hämophiliezentrum Universität Bonn): Man muss in diesem Zusammenhang vielleicht Kinder, Heranwachsende bis zum Abschluss des Wachstumsalters auf der einen Seite sehen und Erwachsene auf der anderen Seite. Wenn sie erwachsen sind und haben keine Gelenkveränderungen, dann können Sie sicherlich versuchen, langsam die Dosis vielleicht auf zweimal pro

Woche in diesem Falle zu verändern. Aber solange sie in der Wachstumsphase sind, würde ich gerade im Hinblick auf die Möglichkeit der Langzeitveränderungen – – Das sind Prozesse, die sich zur Teil erst nach 20 Jahren, vielleicht auch zehn Jahren schon, deutlich auswirken. Diesen Prozess können wir in Einzelfällen nicht voraussehen. Deswegen ist es so schwer, das andauernd individuell einzustellen, indem man misst usw. Das ist viel zu ungenau. Wir können es also nur, indem wir hier die Chance dieser halbwertzeitverlängernden Produkte, die ja eindeutig den Trough-Level anheben, nutzen, um auf eine Höhe zu kommen, wo die Wahrscheinlichkeit deutlich geringer ist. Wir werden sie damit noch nicht ausschließen. Das ist zu wenig. Das weiß ich. Aber wir schaffen schon einen deutlichen Schritt weiter nach vorne, und das finde ich schon entscheidend.

Wenn ich noch eine Zusatzfrage stellen darf. Die würde ich gerne an Herrn Kaiser stellen. Sie sprechen von randomisierten Studien. Welche Randomisierung stellen Sie sich dabei vor?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt geht das Mikrofon wieder. Wenn mehr als drei Mikrofone hinten angeschaltet sind, können Sie mich hier sabotieren. – Normalerweise stellen wir keine Fragen. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Das ist richtig, eigentlich nicht. Aber das ist hier eine ganz einfache Sache. Selbstverständlich eine randomisierte Studie mit dem neuen Präparat im Vergleich zu dem alten Präparat, zum Beispiel bei Kindern oder Erwachsenen, die eine prophylaktische Behandlung bekommen und dann jeweils eine prophylaktische Behandlung. Das müsste man vergleichen. Denn der behauptete Vorteil ist ja: Ich setze das neue Präparat ein und damit fahre ich jetzt besser als mit dem bisherigen Präparat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Langzeitwirkungen. Aber du bekommst die Blutungsereignisse dann relativ flott auf den Tisch.

Herr Dr. Kaiser: Es gibt doch auch diverse randomisierte kontrollierte Studien in dem Bereich. Wir haben einen Review Report dazu geschrieben. Den habe ich beim letzten Mal auch schon bei Efmoroctocog erwähnt und den habe ich auch bei Simoctocog erwähnt. Es gibt randomisierte Studien. Man kann das durchführen. Nur weil die EMA das nicht fordert, heißt das nicht, man kann es nicht machen. Es ist ja offensichtlich eine unternehmerische Entscheidung, dass die Studien nicht durchgeführt werden. Andere Hersteller führen solche Studien ja durch.

Ich wollte nur noch kurz auf die Halbwertzeit und die Häufigkeit der Injektionen eingehen. Es ist ja nicht so, jetzt einmal unabhängig davon, ob man daraus tatsächlich schon einen Vorteil ableiten könnte; aber selbst, wenn man so argumentieren würde, es ist ja nicht so, dass dieses neue Arzneimittel dasjenige mit der geringsten Applikationsfrequenz ist. Wenn Sie sich Octocog angucken, gibt es bei ADVATE eine etwas häufigere. Wenn Sie sich Kovaltry angucken, ist die Schilderung in der Fachinformation identisch, und wenn Sie sich Efmoroctocog anschauen, dann haben Sie darüber noch eine geringere Applikationsfrequenz. Das ist bei Efmoroctocog beim letzten Mal ganz ausführlich diskutiert worden. Man muss das schlicht und einfach im Interesse der Kinder, der Jugendlichen und der Erwachsenen untersuchen, was dabei herauskommt, und nicht postulieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war nicht die zVT, die Sie gerade erwähnt haben.

Herr Dr. Kaiser: Octocog ist die zVT. Efmoroctocog ist erst einmal eines von mehreren Faktor-VIII-Präparaten, die jetzt neu dazugekommen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ist klar. – Herr Wilke.

Herr Dr. Wilke (CSL Behring): Ich wollte eigentlich nur noch eine Ergänzung zu den Ausführungen von Herrn Dr. Brackmann machen. Er hat in einem Nebensatz einen ganz wichtigen Punkt angesprochen. Wir reden immer über Spontanblutungen und traumatische Blutungen. Diese Mikroblutungen, die er auch in diesem Nebensatz erwähnt hat, finde ich teilweise sogar noch wichtiger, weil a) kaum darstellbar, b) jederzeit vorhanden, auch unbemerkt vom Patienten. Jegliche sportliche Aktivität, jegliche Überdehnung, jedes An-Treppen-Stoßen kann die Grundlage für diese Mikroblutung sein. Da finde ich schon, dass eine valide Annahme getroffen wird. Ich weiß jetzt auch wirklich nicht, Herr Kaiser, ich kann vieles von dem, was Sie sagen, nachvollziehen; aber wie ich das in ein Studien-Setting packen sollte, den Nachweis von Verhinderung von Mikroblutungen, die teilweise vom Patienten nicht einmal selber bemerkt werden, aber doch Konsequenzen haben, das kann ich mir im Moment gar nicht vorstellen. Da muss man einfach mit einer Annahme leben, dass halbwertzeitverlängernde Arzneimittel einen besseren Schutz bieten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Mayer.

Herr Dr. Mayer: Da möchte ich kurz nachfragen. Herr Brackmann, Sie sprechen von dem erhöhten Trough -Level. Ich meine, es ist ja klar, wenn ich häufiger geben muss, dann gebe ich deswegen häufiger, weil mein Trough-Level ansonsten praktisch zu niedrig wäre. Das heißt, ich habe einfach eine kinetische Kurve, die nach unten geht. Entsprechend, wenn ich sozusagen unter einem therapeutischen Bereich, den ich vom Level definieren muss, herkommen würde, muss ich die nächste Injektion geben, damit ich halt praktisch immer über dem therapeutischen Bereich bleibe. Jetzt stellt sich mir die Frage: Ist der absolute Trough-Level immer noch höher, auch wenn ich praktisch diesen therapeutischen Bereich annehme bzw., wer definiert den? Dass ich es im Zweifel für therapeutische Bereiche benutze, würde ich postulieren, dass die anderen Präparate, die sozusagen häufiger gegeben werden müssen, eine erhöhte Blutungsrate eigentlich in Kauf nehmen, wenn sie praktisch nicht noch häufiger gegeben werden würden. Sonst verstehe ich nicht so ganz das Postulat des erhöhten Trough-Levels. Wie gesagt: Es ist klar. Wenn ich es zwei- oder dreimal pro Woche anstatt täglich oder viermal pro Woche gebe, dann muss im Endeffekt der Trough-Level – – Den würde ich ja anstreben. Daraufhin wird entwickelt, ob ich möglicherweise dann mit meiner längeren Halbwertzeit einen definierten Trough-Level einfach erreiche. Oder worauf spielen Sie bezüglich des erhöhten Levels an?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Brackmann.

Herr Dr. Brackmann (Hämophiliezentrum Universität Bonn): Danke schön. – Ein Procedere werde ich erklären. Wenn Sie ein Kind haben, dass Sie mit 20 Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht jeden zweiten Tag subsidieren oder Sie haben eines mit 30, mit 40, dann sind das schon deutliche Unterschiede. In Deutschland haben wir solche Schwankungen. Wir in Bonn haben meistens zwischen 30 und 40 Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht und das in der Regel jeden zweiten Tag. Damit liegen wir schon in einem Level, der nicht schlecht ist. Jetzt mit den Halbwertzeiten haben wir ein Trough-Level zwischen 1 und 3 Prozent, reicht aber nicht aus, wie unsere Erfahrungen ergeben haben, weil nach 30 Jahren 90 Prozent der Kinder, die anfänglich in unserer Studie noch keine Gelenkveränderung hatten, Gelenkveränderungen haben. Also wissen wir, dass wir – nicht nur wir, sondern die Schweden machen es ja ähnlich – mehr tun müssen. Jetzt sehe ich in den halbwertzeitverlängernden Produkten die Möglichkeit, bei gleichbleibender Dosierung nach 48 Stunden einen höheren Wert zu messen, durch den halbwertzeitverlängernden Effekt. Der kommt einfach höher an. Das

ist die Chance, die ich sehe, die wir hier bei diesem Produkt haben, generell bei den halbwertzeitverlängernden Produkten, und bei dem natürlich hier, was Gegenstand der Diskussion ist, sehr sinnvoll wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wilke.

Herr Wilke (CSL Behring): Nur noch als kleine Ergänzung zu der hochinteressanten Frage von Ihnen, Herr Mayer. Ich hüte mich, das Wort „vergleichend“ in den Mund zu nehmen in Anbetracht der Diskussion vorhin. Aber wenn Sie teilweise andere Fachinformationen angucken, dann sehen Sie auch, dass vieles von anderen Präparaten durch eine per se höhere Dosierung schon einmal erkaufte wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gut. Die per se höhere Dosierung oder einmal die von Ihnen eben als möglich in den Raum gestellte Dosisreduktion durch zweimal 35 versus dreimal 30 oder so etwas hat gerade, wenn ich es richtig verstanden habe, Herr Dr. Brackmann, ein bisschen infrage gestellt. Dazu müssen Sie vielleicht noch zwei, drei klärende Sätze sagen. Wir haben die normalen Patienten, die wir so bei 30, 40 pro Kilogramm Körpergewicht haben. Wir merken à la longue: Das ist nicht genug. Jetzt haben wir hier die mit der verlängerten Halbwertzeit. Sie sagten, bei den 30, 40 müssen wir mehr tun. Daraus habe ich geschlossen, dass Sie sagen: Die verlängerte Halbwertzeit ist ein Wert an sich, der dazu führt, dass wir dauerhaft auf einem höheren Abwehr-Level sind, das natürlich zum Teil wieder zunichte gemacht würde, wenn ich dann in der Dosierung runterginge. Das heißt, die verlängerte Halbwertzeit bei eigentlich gleichbleibender Dosierung, also dreimal 30, das wäre dann zweimal 45 oder Gott weiß was. Das war eigentlich das, was ich bei Ihnen entnommen habe, wobei ich hier keine gesundheitsökonomische Diskussion führen möchte, was das Add-on gegenüber den bisherigen Therapieoptionen sein könnte. Oder habe ich Sie da falsch verstanden?

Herr Dr. Brackmann (Hämophiliezentrum Universität Bonn): Nein, das ist richtig. Ich muss es noch einmal sagen: Basierend auf unseren Erfahrungen müssen wir sagen, dass wir heutzutage selbst in Bonn, die ja immer als Hochdosis benannt wurde, noch zu niedrig liegen. Diesen Effekt könnte man ausgleichen, indem wir die bisherige Dosierung erhöhen. Aber dann haben wir natürlich auch mit den Mehrkosten usw. zu tun. Jetzt mit der Halbwertzeit-Verlängerung können wir das elegant bei gleichbleibender Dosierung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Wittenberg.

Herr Dr. Wittenberg (CSL Behring): Ich würde dazu gerne noch etwas ergänzen. Als Arzt stehe ich natürlich voll hinter dem, was Dr. Brackmann gesagt hat. Wir alle müssen uns natürlich an die Vorgaben, an Guidelines und an die Vorgaben der Fachgesellschaften halten. Was, glaube ich, hier nicht ganz richtig eingeordnet wurde, ist: Wir haben mit der zweimal wöchentlichen Gabe jetzt nicht eine schlechtere Situation. Wir sind als halbwertzeitverlängerndes Präparat bzw. auch als ein Präparat, das zusätzlich auch noch insgesamt höhere Spiegel zeigt, also auch die Area under the Curve ist erhöht. Wir haben auch bei der zweimal wöchentlichen Gabe eine vergleichbare Situation, wie es mit den im Moment hauptsächlich den Markt bestimmenden Präparaten vorhanden ist. Wir haben in unserer Studie eine pharmakokinetische Vergleichsstudie gemacht. Wir haben uns gegen Octocog alfa verglichen. Bei diesem Vergleich gegenüber Octocog alfa konnten wir zeigen, dass wir deutlich signifikant höhere Spiegel haben. Wir haben eine signifikant verlängerte Halbwertzeit und wir haben eine signifikant vergrößerte Area under the Curve. Das bedeutet: Was unser Präparat anbietet und den behandelnden Ärzten ermöglicht, ist eine Flexibilität. Wobei jeder einzelne Arzt entscheiden muss, ob er diese Flexibilität ausnützt, um halt den Patienten eine noch höhere Sicherheit zu gewähren. Unser

Präparat ist auch in der zweimal wöchentlichen Gabe absolut sicher und vergleichbar mit den anderen, die dreimal wöchentlich gegeben werden oder aber, ob man hier Wirtschaftlichkeitsanforderungen in die erste Linie setzt und damit niedriger dosiert. Diese Flexibilität ist gegeben. Die Entscheidung trifft der behandelnde Arzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist klar. Die Äußerungen, die Sie eingangs gemacht hatten, haben wir natürlich alle nicht nur zur Kenntnis genommen, sondern wir haben sie auch protokolliert. Das, was Herr Dr. Brackmann gesagt hat, ist selbstverständlich nicht das, was dem pharmazeutischen Unternehmer jetzt hier als Aussage zugerechnet wird. Es ist aber aus der Versorgungspraxis abgeleitet, sicherlich insbesondere bei Kindern, und den absehbaren Langzeitfolgen, etwas, was man in eine Abwägung einbeziehen muss, jenseits der, wie gesagt, gesundheitsökonomischen Fragestellungen. Und darum geht es. Das wären Fragestellungen, die man ganz hübsch, sage ich einmal, hätte aufbereiten können. Aber gut. – Herr Wilke, und dann habe ich eine Wortmeldung von Herrn Brackmann. Ich weiß gar nicht, wer noch. Dann würde ich Schluss machen.

Herr Wilke (CSL Behring): Ich wollte ganz kurz – Sie haben es gesagt, Herr Professor Hecken – aus der Versorgungspraxis ergänzen. Wir haben es bei der Hämophilie ja nicht mit Übertonuspatienten zu tun, wo man dreimal zwei am Tag einstellen kann. Die Hämophilie ist tatsächlich abhängig vom patientenindividuellen Therapieregime. Wir haben Patienten mit einer höheren Dosierung, wir haben Patienten, da kann man niedriger dosieren, wir haben Patienten mit einem individuellen Blutungsrisiko. Da sind so viele Softfaktoren bei einem Hämophilie-Patienten, die noch eine Rolle dabei spielen, dass man gar nicht drum herumkommt, patientenindividuell therapeutisch vorzugehen. Es wird keine Einheitsdosierung geben können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, darum geht es überhaupt nicht, Herr Wilke, damit wir hier kein Missverständnis bekommen. Das, was Herr Brackmann gesagt hat, leuchtet mir ein. Er sagt, selbst wenn ich keine Dosisreduktion hinbekomme, dann schaffe ich es aber, eine bessere Patientenversorgung mit gleicher Dosis zu bringen. Das wäre gesundheitsökonomisch, weil ich nicht nur auf die Kosten schaue, sondern auch auf die Outcome-Qualität, durchaus schon ein Vorteil; insofern widerspricht sich das nicht. Deshalb würde ich hier ungerne über 10 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht mit Ihnen streiten. Das hat eine gewisse Plausibilität, insbesondere bei den Kindern. Deshalb geht es gar darum: Wird hier möglicherweise eine Dosierung notwendig, die weit über den bisherigen Schemata liegt? Das hat er ja gar nicht gesagt, sondern er sagt: Selbst, wenn man Bonn unterstellt, die immer so als Hochdosis-Enklave verschrien oder gelobt oder was auch immer war, könnte man mit der Beibehaltung der Standarddosierung einen besseren Therapieerfolg erzielen. Das wäre eigentlich auch schon etwas, wenn man das statistisch belegen könnte. Damit drehen wir uns wieder im Kreis. Aber wie gesagt: Sie haben einen Mutterkonzern und der Mutterkonzern sagt, was erforscht wird und was beforscht wird. Das ist halt das große Problem, vor dem wir heute alle stehen. – Jetzt hatte ich noch eine Wortmeldung oder keine mehr? – Keine mehr. Dann würde ich Ihnen, Frau Averwenser, noch einmal die Möglichkeit geben wollen, wenn Sie es wünschen, kurz zusammenzufassen, was wir jetzt hier im letzten guten Stündchen erörtert haben. – Bitte schön.

Frau Dr. Averwenser (CSL Behring): Ich bedanke mich erst einmal bei allen Diskutanten für die gute und konstruktive Diskussion. Professor Hecken, wir haben Ihre Punkte zu vergleichenden Studien, therapienaiven Patienten, Hemmkörperentwicklung, Register-Studie Quality of Life ausführlich diskutiert. Ich möchte daher am Ende noch einmal unseren Standpunkt und die wichtigsten Aspekte zu Lonoctocog alfa zusammenfassen. Lonoctocog alfa bietet ein hervorragendes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil. Hierbei ist insbesondere die annualisierte Spontanblutungsrate von Null im Median

hervorzuheben und das sowohl bei den zweimal wöchentlichen als auch bei den dreimal wöchentlichen Regimen und das sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen. Weiterhin bietet Lonoctocog alfa eine verbesserte individualisierte Therapie. Ich denke, das ist der Kernpunkt, wo wir auch den Aspekt von Dr. Brackmann aufnehmen, ohne erhöhten Faktorverbrauch, also ohne dass das zulasten eines erhöhten Verbrauches geht, bei der Möglichkeit, das Injektionsintervall zu verlängern. Wir sehen daher, dass Lonoctocog alfa eine wirtschaftliche und ressourcenschonende Behandlungsoption darstellt. Aufgrund der vorgenannten Eigenschaften kann Lonoctocog alfa dazu beitragen, die Lebenssituation der Patienten zu verbessern und die Belastung der Erkrankung zu reduzieren. Das ist aus unserer Sicht ein patientenrelevanter Fortschritt in der Therapie der Hämophilie A. Wir leiten daher aus den genannten Vorteilen einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Lonoctocog alfa ab. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, auch für dieses Schlusswort. Ganz herzlichen Dank für die spannende Diskussion. Wir werden das jetzt zu gewichten und zu werten haben und in unsere Entscheidungen einbeziehen. Damit ist diese Anhörung um 11.15 Uhr beendet. – Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 11.15 Uhr