

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Nonacog beta pegol

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. März 2018
von 11.00 Uhr bis 11.51 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Bajcic
Frau Dr. Schmid

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

Herr Dr. Dr. Bassus
Frau Dr. Schubert
Frau Dr. Thiele
Herr Dr. Wirz

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

Herr Brückmann
Herr Dr. Keßel

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Swedish Orpan Biovitrum GmbH:**

Herr Zucca

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Herr Killer
Frau Dr. Strunz

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V. (GTH):**

Herr PD Dr. Klamroth

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Für diejenigen, die jetzt in der ersten Anhörung für heute dabei sind, noch einmal herzlich willkommen zur Anhörung zu Refixia, Verfahren nach § 35a. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 26. Januar 2018. Zu dieser IQWiG-Bewertung haben zum einen Novo Nordisk als verantwortlicher pharmazeutischer Unternehmer und zum anderen die DGHO Stellungnahmen abgegeben, zudem als weitere pharmazeutische Unternehmer CSL Behring, Shire und Swedish Orphan Biovitrum GmbH – Sobi – sowie der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss, weil wir wieder Wortprotokoll führen, zunächst die Anwesenheit feststellen. Es müssten von Novo Nordisk, also vom pharmazeutischen Unternehmer, Herr Dr. Bassus, Frau Dr. Schubert, Frau Dr. Thiele und Herr Dr. Wirz da sein – jawohl –, dann von CSL Behring Herr Dr. Bajcic und Frau Dr. Schmid – ja –, weiter Herr Professor Wörmann von der DGHO – ja. Herr Privatdozent Dr. Klamroth fehlt noch. Ferner müssten Herr Brückmann und Herr Dr. Keßel von Shire anwesend sein – ja. Frau Försterling von Swedish Orphan Biovitrum ist abgemeldet. Herr Zucca von Swedish Orphan ist anwesend. Herr Rasch und Herr Werner vom vfa sind auch noch da. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Herr Professor Klamroth kommt nicht; er ist in der Klinik gebunden. Er ist leider Berliner. Das heißt, er hat mir eine Mail geschickt, dass er leider nicht teilnehmen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön, dann können wir Herrn Prof. Klamroth von der Teilnehmerliste streichen. – Dann sind alle anwesend. Wir führen Wortprotokoll, also der übliche geschäftsleitende Hinweis: Bitte Mikrofon benutzen; wenn Sie das Wort ergreifen, und Fachgesellschaft oder Unternehmen nennen, zu dem Sie gehören.

Zwei, drei Punkte möchte ich adressieren, bevor wir dem pU die Gelegenheit geben, einführend zur Dossierbewertung Stellung zu nehmen. Dies ist zum einen die Frage nach dem Sicherheitsprofil, und zwar insbesondere: Wie wird das Sicherheitsrisiko einer PEG-Akkumulation im Gehirn eingeschätzt, insbesondere bei Kindern und bei langjähriger Behandlung? Welche Langzeitdaten liegen zur Einschätzung dieses Risikos vor? Hier haben wir ja eben auch wieder die Situation gehabt, dass es in der EMA hierzu Diskussionen gegeben hat, die sich im Kern mit folgender Frage beschäftigten: Ist derzeit überhaupt ein positives Nutzen-Risiko-Profil belegt, oder ist es noch nicht belegt? Das sollte eben auch hier bei dieser Anhörung, genau wie bei der vorangegangenen auch schon, doch sicherlich erörtert werden, daneben natürlich auch alle anderen Fragen, die aus Ihrer Sicht relevant sind. – Wer fängt an? – Frau Dr. Thiele.

Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit zur Stellungnahme, die Novo Nordisk hier sehr gerne wahrnimmt. Für die fachliche Diskussion, insbesondere für die Fragen, die Sie gerade aufgeworfen haben, Herr Professor Hecken, begleitet mich Frau Dr. Schubert. Sie war zuständig für die Erstellung des Dossiers, ist also auch in den angewendeten methodischen Verfahren versiert. Ferner sind die beiden Herren, Dr. Wirz und Dr. Bassus, beide Mediziner, in der klinischen Datenlage für dieses Produkt sehr versiert.

Bevor wir hier aber in die Diskussion einsteigen, will ich gerne noch ein paar wenige Worte zu dem Verfahren sagen; denn für uns als Novo Nordisk ist das ein spezieller Fall. Nonacog beta pegol ist ein langwirksames Faktor-IX-Produkt zur Behandlung in der Indikation Hämophilie B, einer sehr seltenen Erkrankung. Dieses Produkt war schon weit vor Inkrafttreten des AMNOG in Form von kurz wirksamen rekombinanten und plasmatischen Faktoren auf dem Markt. Aufgrund dieser Tatsache haben wir dann

auch das Studienprogramm in Novo Nordisk 2010 initiiert. Dabei sind wir davon ausgegangen, dass nach Inkrafttreten des AMNOG kein AMNOG-Verfahren erforderlich werden wird. Wir haben diesbezüglich, genau 2016 im Frühjahr, den G-BA befragt und erhielten dann am 4. April 2016 die Antwort, dass dieses Produkt nicht AMNOG-pflichtig wäre. Im Verlauf der Diskussion zum AMVSG hat sich die Situation dann deutlich geändert, und wir haben im Frühjahr 2017 wiederholt eine Anfrage beim G-BA gestartet und bekamen dann am 11. Mai 2017 die Information, ja, es ist ein AMNOG-Verfahren zu durchlaufen, wenn die EMA eine Zulassung mit komplettem Unterlagenschutz erteilt, was ja dann im AMVSG das Neue war. Diese Zulassung wurde von der EMA erteilt; gleichzeitig wurde die Orphan-Drug-Designation, die ebenfalls für dieses Produkt vorgelegen hatte, zurückgezogen.

Wie Ihnen sicherlich bekannt ist, gibt es zwei weitere langwirksame Faktor-IX-Produkte am Markt, die unter diesem Orphan-Drug-Status vom G-BA bewertet wurden und damit per Gesetzeskraft einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bekommen haben. Wir akzeptieren als Novo Nordisk, dass wir jetzt in einer anderen Situation sind. Man kann sagen, Pech gehabt, wer zuletzt kommt, mahlt zuletzt; aber wir sehen natürlich trotzdem, dass hiermit eine Ungleichbehandlung der drei Faktor-IX-Präparate am Markt stattfindet. Wie gesagt, wir akzeptieren, dass formaljuristisch vom G-BA kein Zusatznutzen anerkannt werden kann, weil die Studienlage nicht entsprechend AMNOG-konform aufgesetzt wurde. Ich habe aber auch schon erwähnt, dass wir 2010 in die Planung des Studienprogramms gegangen sind, als noch überhaupt nicht über AMNOG gesprochen wurde, und nachdem wir 2016 erfahren hatten, dass wir keine AMNOG-Pflicht hätten, sahen wir natürlich auch davon ab, mit unserem Head Quarter entsprechende Studien zu planen.

Wir haben die Situation auch im Beratungsgespräch mit Ihnen erörtert, und wir akzeptieren formaljuristisch, wie gesagt, dass kein Zusatznutzen erteilt werden kann. Dennoch sehen wir hier eine Ungleichbehandlung, gerade wenn alle drei Faktorpräparate am Markt sind, auch im Hinblick auf das Arztinformationssystem, in dem dann diejenigen Produkte, die mit Orphan-Drug-Status und nicht quantifizierbarem Zusatznutzen belegt worden sind, faktisch eine höhere Evidenzlage aufweisen als unser Produkt, das dann sicherlich mit einer niedrigeren Evidenz ohne einen Zusatznutzen in die Versorgungsrealität eingeht.

Ich möchte auch an diesem Punkt darauf hinweisen, dass wir ganz deutlich sehen, dass es weg von den plasmatischen und rekombinanten kurzwirksamen Faktoren hin zu langwirksamen Faktor-IX-Präparaten geht. Novo Nordisk ist in diesem Zusammenhang sehr daran interessiert, hier auch einen wirtschaftlichen Beitrag für die Versorgungsrealität zu leisten.

Das wäre das, was ich als Erstes noch einmal sagen wollte. Wenn Sie nichts dagegen haben, würde ich das Wort an Herrn Dr. Bassus geben, der Ihnen ganz kurz – er wird sich nicht lange damit aufhalten – noch einmal einen Überblick über die Situation in der Hämophilie B und die klinischen Daten zu Nonacog beta pegol geben wird. Anschließend würde dann Frau Dr. Schubert auf die Kritik des IQWiG hinsichtlich des nun nicht adjustierten Vergleichs bzw. des Vorher-Nachher-Vergleichs, den wir gewählt haben, eingehen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Gestatten Sie mir nur, dazu zwei Bemerkungen zu machen. Sie haben sich auf die Ungleichbehandlung hier berufen oder haben sie in den Raum gestellt. Artikel 3 gebietet selbstverständlich, Gleiches gleich und Ungleiches entsprechend seiner Eigenart ungleich zu behandeln. Hier haben wir eben die Situation, dass es eine Gesetzesänderung gegeben hat, und zwar eine Gesetzesänderung, die Produkte und Wirkstoffe, die vorher einer Bewertung nicht unterzogen wurden, wenn sie eben das Kriterium „komplett neuer Unterlagenschutz“ erfüllen,

nunmehr der Nutzenbewertung unterwirft. Vor diesem Hintergrund ist aus meiner Sicht – darüber brauchen wir wohl auch keine Habilitation anzufertigen – eine solche Gesetzesänderung eine hinreichende Legitimation für eine veränderte Sichtweise hier im G-BA.

Der Umstand, dass die anderen Mitbewerber einen Orphan-Status haben und die EMA bei Ihnen keinen solchen erkannt hat, ist ein Faktum, das eben im Regelungsbereich der EMA liegt. Da kann man sagen, Pech gehabt; denn der nicht quantifizierbare Zusatznutzen, der eben in den beiden anderen Verfahren erteilt worden ist, wurde ja auch auf einer relativ dünnen Evidenzlage erteilt.

Was das Arztinformationssystem angeht, von dem wir gar nicht wissen, wie es am Ende aussieht – daran wird ja gebastelt –, wird jedoch sicherlich zu erwarten sein, dass durchaus sehr differenziert dargestellt wird, wer welche zVT hat und wer gegenüber welchem Präparat bei welchen Endpunkten dann einen Vorteil hat. Auf diese Weise kann sich im weiteren Verlauf sicherlich einiges relativieren und revidieren. Faktum ist aber, dass eben die Frage Orphan oder nicht Orphan eine ist, die an anderer Stelle adressiert werden muss. Die Dossierbewertung ist hier aus unserer Sicht durch das AMVSG oder die Unterwerfung unter das AMNOG eben nicht nur gerechtfertigt, sondern auch zwingend geboten. Also, vor diesem Hintergrund: Pech gehabt – so fasse ich es zusammen –; aber einen Verstoß gegen Artikel 3 sehe ich nicht. – Bitte schön, Frau Thiele.

Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk): Herr Professor Hecken, das habe ich auch gar nicht in Abrede gestellt. Mir ist das völlig klar –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich wollte nur noch einmal klarmachen, dass Sie es nicht in Abrede gestellt haben.

Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk): Okay, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann haben wir das jetzt auch noch protokolliert, und dann ist das ja schön. – So, jetzt machen wir weiter. – Herr Bassus, bitte.

Herr Dr. Bassus (Novo Nordisk): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Bevor ich jetzt die Studiendaten zu Nonacog beta pegol in Kürze darstelle, möchte ich kurz die Krankheit Hämophilie B darstellen. Hämophilie B ist eine angeborene Blutgerinnungsstörung, bei der der Gerinnungsfaktor XI entweder vermindert oder funktionsunfähig im Blut vorliegt. Charakteristisch für die Erkrankung sind spontane Blutungen, vor allem in die Gelenke. Bei insuffizienter Behandlung mit wiederholten Gelenkblutungen kann es sich zu einer chronischen destruierenden Gelenkerkrankung entwickeln, der sogenannten hämophilen Athrophathie. In den letzten Jahren oder Jahrzehnten war das Ziel der Behandlung, dass man durch prophylaktische Gabe zweimal pro Woche die Faktor-Talspiegel auf über 1 Prozent hält oder zu halten versucht. Die Langzeitergebnisse haben aber gezeigt, dass diese Spiegel nicht ausreichend sind, dauerhaft Zielgelenke zu verhindern. Das hat dazu geführt, dass sich jetzt immer mehr Experten dazu äußern, dass wahrscheinlich höhere Spiegel notwendig sind. In letzter Zeit sind mehrere Publikationen erschienen, bei denen höhere Talspiegel von etwa 15 bis 20 Prozent in Erwägung gezogen werden, um eben diese Gelenksblutungen zu verhindern oder zu vermeiden.

Nun zu Nonacog beta pegol. Es ist ein rekombinanter halbwertszeitverlängerter humaner Gerinnungsfaktor IX. Unter dem Namen Refixia ist der Wirkstoff für die Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten von zwölf Jahren und älter mit Hämophilie B zugelassen. Grundsätzlich wurde das Produkt entwickelt, um mit weniger Injektionen dauerhaft höhere Faktorspiegel zu erreichen. Dass dies gelungen ist, kann man am pharmakokinetischen Profil von Nonacog beta pegol sehen. Das Präparat hat eine sehr hohe Wiederfindungsrate oder Recovery von circa zwei internationalen Einheiten pro

Deziliter. Das bedeutet: Wenn ich mit einem Unit pro Kilogramm Körpergewicht therapiere, habe ich eine Erhöhung der Faktoraktivität von 2 Prozent im Blut. Das ist im Vergleich zu allen anderen auf dem deutschen Markt befindlichen Faktor-IX-Produkten deutlich erhöht. Egal, ob halbwertszeitverlängert oder nicht, haben die anderen Produkte eben eine Recovery von 0,8 bis 1,2. Das bedeutet: Bei der gleichen Dosierung habe ich etwa die doppelten Peak-Spiegel für das Nonacog beta pegol. Zudem hat es eine vier- bis fünffach verlängerte Halbwertszeit gegenüber normalen Faktor-IX-Produkten.

In der pivotalen Phase-III-Studie, Paradigm 2, wurde bei einer wöchentlichen Gabe von 40 Units pro Kilogramm Körpergewicht durchschnittlich ein Talspiegel von über 25 Prozent beobachtet. Weiterführende Analysen haben gezeigt, dass an 5,6 von 7 Tagen der Faktor-IX-Spiegel sogar im Bereich von über 40 Prozent lag. Diese kontinuierlich hohen Spiegel sind sehr wahrscheinlich mitverantwortlich für die niedrigere annualisierte Blutungsrate, kurz ABR genannt. Im Paradigm 2 wiesen die Patienten nach zwölf Monaten eine mediane Blutungsrate von eins und für spontane Blutungen eine Rate von null auf. Bis zum Ende der Verlängerungsstudie, Paradigm 4, also nach insgesamt 24 Monaten Behandlung, sank die mediane Blutungsrate auf 0,5; die spontane Blutungsrate blieb bei null. Dies bedeutet, dass der mittlere Patient nur noch alle zwei Jahre eine Blutung hatte und über die Hälfte der Patienten keine spontane Blutung in diesem Zeitraum aufwies. Kam es zu Blutungen, konnten diese in Paradigm 2 sehr effektiv mit einer Gabe Nonacog beta pegol behandelt werden; in über 98 Prozent der Fälle war eine Dosis ausreichend, die Blutung zu stillen. Im perioperativen Einsatz wurden 13 Eingriffe mit hämostatischem Erfolg durchgeführt. Hier ist besonders zu erwähnen, dass etwa in den ersten 14 Tagen nur ein Viertel der Dosierungen, also der Injektionen, und der Gesamtmenge gegenüber nicht halbwertszeitverlängerten Produkten benötigt wurde.

Nun zu einem Ergebnis, das wir für das bedeutsamste aus den Studien Paradigm-2- und Paradigm-4 halten, nämlich zur Auflösung von Zielgelenken. Als Zielgelenke werden Gelenke definiert oder bezeichnet, in die es innerhalb von sechs Monaten wenigstens dreimal blutet. Man kann sich gut vorstellen, dass Patienten mit solchen Zielgelenken nach wenigen Jahren ein völlig zerstörtes Gelenk haben; meistens endet das Ganze in der Therapie, dass man ein künstliches Kniegelenk oder Sprunggelenk einsetzen muss, also in einer Gelenkersatztherapie.

Im Paradigm 2 hatten 13 Patienten zu Baseline insgesamt 20 Zielgelenke. Nach zwölf Monaten Behandlungszeit hatten nur noch zwei Patienten ein Zielgelenk; bei den anderen 18 Zielgelenken blutete es weniger als zweimal pro Jahr in das Gelenk, und das ist per definitionem eine Auflösung des Zielgelenkes. Diese 13 Patienten wurden in Paradigm 4 noch einmal zwölf Monate mit Nonacog beta pegol weiterbehandelt. Zum Abschluss hatte keiner der 13 Patienten mehr ein Zielgelenk, und es gab nur eine einzige Blutung in diese 20 Zielgelenke in dem gesamten Zeitraum von zwölf Monaten. Das ist eigentlich ein sehr großer Erfolg für die Gelenksgesundheit und eben auch die Mobilität des Patienten.

Abschließend sei noch die Lebensqualität angesprochen. Sie wurde durch den generischen Fragebogen EQ-5D und dem für die Hämophilie entwickelten Erwachsenenfragebogen Haem-A-QoL untersucht. Mit beiden Fragebögen konnte in den Studien Paradigm 2 und Paradigm 4 eine Verbesserung des Gesamt-Scores beobachtet werden. Vor allem werteten die Patienten ihre Behandlung als eine signifikante Verbesserung der Mobilität und Reduktion der Schmerzen im EQ-5D-Fragebogen; zudem zeigten sie eine deutliche Verbesserung der Dimensionen Familie, Eltern und Gesundheit im Haem-A-QoL-Fragebogen für Erwachsene. Interessant ist auch, dass die Patienten am Ende von Paradigm 2 auf einen Lebensqualitätsindex kamen, der mit der britischen Allgemeinbevölkerung vergleichbar ist.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Behandlung mit Nonacog beta pegol durch konstant hohe Faktoraktivitätslevel einen effektiven Schutz gegen Blutungen bietet, insbesondere die spontane Blutungsrate vermindert, das Risiko der Entwicklung und Progression von Zielgelenken reduziert und

die Auflösung von Zielgelenken fördert sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität in wichtigen Dimensionen verbessert, und dies mit einer Dosierung pro Woche. – Damit möchte ich das Wort wieder abgeben. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht weiter? – Frau Schubert, bitte.

Frau Dr. Schubert (Novo Nordisk): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Sie haben die Geschichte von Refixia im AMNOG gehört, haben gehört, dass es hier Limitationen gibt, die einfach darauf zurückzuführen sind, dass das Produkt in einer Orphan-Indikation angewendet wird, aber keinen Orphan-Status hat und dass die Zulassung keine Vergleichsstudien erforderlich macht, sondern sich allein der Pharmakokinetik zuwendet. Deshalb sind wir im Rahmen der Nutzenbewertung auf zwei Studien limitiert, nämlich die Studien, die mein Kollege Herr Dr. Bassus schon erwähnt hat, die pivotale Studie Paradigm 2, und die Verlängerungsstudie Paradigm 4. Beide haben keinen Komparator-Arm. Hieraus leitet sich auch ab, dass wir keinen direkten oder indirekten Vergleich vornehmen konnten, da kein Komparator-Arm zur Verfügung steht. Daher konnten wir dies als Methodik nicht nachweisen.

Ein nicht adjustierter Vergleich erschien uns wegen der vorliegenden Heterogenität bezüglich der Patientenbilder und -eigenschaften auch nicht angebracht. Ein historischer Vergleich war in einem anderen Verfahren in dieser Indikation bereits gescheitert. Was blieb uns?

Der Vorher-Nachher-Vergleich war eine mögliche Herangehensweise. Hierbei stellt jeder Patient seine eigene Kontrolle dar. Betrachtet haben wir prophylaktisch vorbehandelte Patienten. Diese Patienten waren mit der zVT behandelt, denn egal wie, die Hämophilie B wird immer durch eine Faktor-IX-Gabe behandelt. Das heißt diese Patienten hatten die zVT und wurden im Rahmen unserer Studien mit der Intervention behandelt, mit Refixia, sodass ein guter Vergleich der Patientenentwicklung durch die Studie möglich war, also dessen, was vorher war, vor der Studie, und was in Bezug patientenrelevanter Endpunkte nachher war. Natürlich ist das kein Parallelgruppendesign; hierin liegt die Limitation, und das ist uns auch bewusst. Trotzdem meinen wir, dass eben aufgrund der Heterogenität der Patienten dieser Vorher-Nachher-Vergleich durchaus sinnvoll und akzeptabel ist.

Einen weiteren Ansatz haben wir gemacht, indem wir absolute Effekte für patientenrelevante Endpunkte betrachtet und hierfür eine systematische Literaturrecherche angestellt haben, um die absoluten Effekte, die Behandlungseffekte, die durch unser Produkt erzeugt werden, darstellen zu können. Diese beiden Ansätze sind von uns gewählt worden, weil sie für uns sinnvoll waren und auch gut dokumentiert haben, wie die Behandlungseffekte unter Refixia aussehen, natürlich unter Einberechnung der Limitationen. – Ich bedanke mich recht herzlich für Ihre Aufmerksamkeit und gebe das Wort zurück.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Dann stelle ich eine erste Frage an Herrn Wörmann zu seiner Stellungnahme, bevor anschließend Herr Kaiser fragen wird.

Sie haben ausgeführt, dass längere Halbwertszeit und dadurch mögliche verlängerte Infusionsintervalle für bestimmte Patientengruppen – Säuglinge, Patienten mit schlechtem Venenstatus – ein relevanter Vorteil sein können. Sie haben des Weiteren gesagt, dass unter der Behandlung mit Refixia keine Hemmkörper auftraten, sagen dann aber – damit sind wir eben bei den Limitationen –, dass Zusatznutzen mangels vergleichender Studien nicht zuverlässig quantifizierbar sei und dass – ebenfalls ganz wichtig – für den Endpunkt Blutungsrate grundsätzlich RCTs notwendig seien, da Blutungsraten auch von den Basischarakteristika der Patientenpopulation abhingen.

Außerdem ist sehr lang zum Endpunkt „Auflösung von Zielgelenken“ vorgetragen worden. Da sagen Sie – das empfinde ich als spannend, und darüber müssten wir sprechen –, dass dieser Endpunkt zwar patientenrelevant sei, aber keinen Vergleich mit Studien bei anderen FIX-Präparaten ermögliche.

Die letzte Anmerkung, die Sie machen, bezieht sich auf die zVT. Sie sagen eben, dass die herkömmlichen plasmatischen oder rekombinanten FIX-Produkte, die als zVT bestimmt sind, nicht mehr angemessen seien; vielmehr müssten Ihrer Meinung nach die neuen, hier auch bewerteten Präparate eigentlich Gegenstand der zVT sein.

Mich würde also jetzt zunächst einmal interessieren: Was machen wir und wie sehen wir uns die Auflösung von Zielgelenken an, und was ist aus Ihrer Sicht dann möglicherweise zu den jedenfalls von der EMA adressierten Sicherheitsbedenken zu sagen? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO/GTH): Ich vertrete jetzt auch die Thrombose- und Hämostaseforschung. – Der erste Punkt ist folgender: Wir halten grundsätzlich die Zulassung für sinnvoll, auch die Neuzulassungen, auch die Nutzenbewertung für sinnvoll; wir halten es für ein neues Präparat. Dass Compliance und Adhärenz in der Hämophilie ein großes Thema ist, haben wir hier auch schon öfter thematisiert.

Kann man die Patienten behandeln? Bei den jungen haben Sie die Limitation schon erwähnt. Aber auch bei den älteren steht die Frage: Machen sie das? Sie haben andere Dinge im Kopf, als sich immer wieder spritzen zu lassen oder Infusionen zu kriegen. Insofern sind Compliance und Adhärenz ein großes Thema in der Community. Die Diskussion, weswegen wir die zVT angesprochen haben, bezieht sich eben auf folgende Grundfrage: Wenn einer gut zurechtkommt, gut substituierbar ist, hohe Compliance hat, keine Probleme hat, dass Infusionen gegeben werden können, dann kann man eines der bisherigen plasmatischen oder rekombinanten Präparate nehmen. Wenn dies ein Problem ist, dann neigen die Kollegen heute eher dazu, zu den längeren Halbwertszeitpräparaten zu gehen; da haben wir Alprolix und Idelvion hier schon besprochen. Die Unterschiede: Das eine ist Albumin-gebunden, das andere ist FC-Fusionsprotein-gebunden; hier ist es PEG.

Das alles sind sinnvolle und nicht für die Hämophilie neu erfundene Wege, eine längere Halbwertszeit zu generieren. Ja, und wir sind höchst beeindruckt, wie hoch die Erfolgsrate hierbei ist. Jetzt kann man sagen, das ist wirksamer, aber das ist vielleicht nicht so, sondern eher, dass es wirklich funktioniert, längere Halbwertszeit und hohe Compliance, und entsprechend gute Ergebnisse dabei herauskommen.

Zum Thema Endpunkte: Auflösung von Zielgelenken ist ein individuell hoch wichtiges Thema, weil in der Tat gerade bei den Kindern und Jugendlichen Athropathie das Invalidenthema ist. Das ist das, warum sie langfristig beschränkt oder in ihrer Beweglichkeit eingeschränkt sind. Insofern macht es Sinn, das zu tun. Aber auch die hier bewerteten Präparate sind nach annualisierten Blutungsraten besprochen worden. Also, es ist für uns jetzt ganz schwierig, dem Kollegen einen Rat zu geben, welches von den drei Präparaten er einsetzen soll. Dazu müssen wir irgendwie einen gleichen Komparator haben, und deswegen haben wir in unserer Stellungnahme eben so herausgezogen oder ausgerechnet, wie die annualisierten Blutungsraten sind. Das heißt nicht, dass der Endpunkt für Morbidität, also konkret Auflösung von Zielgelenken, nicht sehr, sehr sinnvoll ist. Aber wenn wir eine Vergleichbarkeit haben wollen, dann, so haben wir gedacht, wären die annualisierten Blutungsraten das Geeignete. Also, es spricht nicht gegen das hier Angewendete; aber es ist eben ein sehr individualisierter, präparatebezogener Endpunkt.

Ganz, ganz grundsätzlich haben wir das Problem, dass es in dem finanziell sehr lukrativen Bereich der Hämophiliepräparate keine wirkliche Tradition für randomisierte Studien gibt. Das wird dadurch gefördert, dass die EMA es nicht fordert. In der Community setzt man sich dann eben so fort, wie es bisher geht, weil man die Präparate auch so zur Verfügung hat; also nimmt man den leichteren Weg. Natürlich wäre es für uns sinnvoll, gerade die jetzt drei Präparate in einem Head-zu-Head-Vergleich gegeneinander zu vergleichen, um zu schauen: Wo wird weniger gebraucht? Wo ist vielleicht sogar in finanzieller Hinsicht eine Ersparnis hinzubekommen? Setzt es sich fort, dass die Ergebnisse so gut sind, annualisierte Blutungsraten niedrig sind und – noch nicht erwähnt – sehr, sehr niedrige Hemmkörperraten bestehen, also sehr wenige Hemmkörper? Die Präparate scheinen alle gut verträglich zu sein; aber welches dann wirklich überlegen ist, bei welchem man längere Abstände hat, vielleicht ein bisschen Geld spart, das ist offen, und das können wir aus den indirekten Vergleichen nicht entnehmen.

Darf ich den letzten Punkt mit der Presseerklärung noch ansprechen? – Polyethylenglykol ist grundsätzlich ein Thema; aber auch das wird nicht für die Hämophilie erfunden. Also, ich weiß alleine drei: Da ist Adenosin-Desaminase, an Polyethylenglykol gebunden, das ist eine angeborene Immundefizienz, bei der Kinder über längere Zeit damit behandelt werden. Wir kennen es aus der Onkologie bei der Asparaginase; da wird die PEG-Asparaginase bei der akuten lymphatischen Leukämie eingesetzt. Die meiste Erfahrung besteht vielleicht bei Hepatitis C in Bezug auf PEG-Interferon, was auch bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt wurde, wobei es nach meinem Wissen bisher keine Sicherheitsbedenken bestanden. Insofern würden wir von uns aus erst einmal aus den Erfahrungen aus anderen Entitäten bei den Kindern keine Signale sehen.

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

Herr Dr. Kaiser: Ich habe zunächst noch einen Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die beiden bereits bewerteten Präparate mit Orphan-Drug-Status mit der längeren Halbwertszeit sind ja Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es stand dem Hersteller also völlig frei, gegenüber diesen einen Vergleich zu machen und zu sagen, sie sind zumindest gleichwertig oder sind besser oder was auch immer. Das Problem ist ja, dass das nicht gemacht worden ist. Der G-BA hat übrigens auch in die Richtung beraten, dass genau ein solcher Vergleich sinnvoll gewesen wäre, wenn Sie den hätten machen wollen. Sie haben es nur leider nicht gemacht.

Ich komme jetzt aber noch einmal zu den Inhalten und zu den Aussagen zum Zusatznutzen. Zunächst einmal ist mir aufgefallen – und dann kann man fast schon Schluss machen –, dass Sie, Frau Thiele, gesagt haben, man könne hier sowieso keinen Zusatznutzen nachweisen; und Sie akzeptierten das. Das widerspricht erstens ein wenig den Äußerungen, die Sie im Dossier gemacht haben, und zweitens auch den Äußerungen Ihres Kollegen und Ihrer Kollegin, die im Nachhinein gekommen sind; denn Sie wollen auf Basis dieses Vorher-Nachher-Vergleichs dann eben doch sagen: Ja, wir haben irgendwie einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

In diesem Zusammenhang interessieren mich dann schon noch einmal zwei Dinge. Das eine ist: Wir haben ja dargelegt, warum der Vorher-Nachher-Vergleich hier eben nicht sinnvoll ist, und zwar deswegen, weil das, was Sie unter Studienbedingungen sehen, überhaupt nichts Besonderes ist. Das, was Sie an Blutungsraten unter Studienbedingungen sehen, ist das, was Sie auch bei anderen Präparaten unter Studienbedingungen sehen. Das ist auch das, was die DGHO in ihrer Ausführung gemacht hat. Das heißt, es ist genau sinnvoll, diese Dinge unter Studienbedingungen zu vergleichen. Sie haben sich dagegen entschieden, eine systematische Recherche zur Vergleichstherapie zu machen; das ist Ihre Sache. Es ist auch nicht so, dass das IQWiG und der G-BA sich ganz grundsätzlich solche Vergleiche

aus einer einarmigen Studie nicht angeschaut hätten; vielmehr haben sie sich angeschaut, ob sie irgendwie heranzuziehen sind oder nicht. Das haben Sie nicht gemacht. Das heißt, Sie haben noch nicht einmal eine Möglichkeit gegeben, auch für IQWiG und G-BA, das zu beurteilen.

Sehr interessant ist, dass Sie jetzt auch als Reaktion auf unsere Dossierbewertung eine Tabelle eingefügt haben, Tabelle 1 in Ihrer Stellungnahme, in der Sie beschrieben haben, wie diejenigen Patienten, für die eine allein auf Basis der Frequenz möglicherweise adäquate prophylaktische Vorbehandlung vor Studienbeginn gegeben war – das sind übrigens nur acht in der gesamten Studie –, eigentlich bezüglich ihrer Blutungsrate vor Studienbeginn waren. Dort sieht man, dass Sie bezüglich Russland – das ist die Hälfte der Patienten – und bezüglich des westlichen Teils von Europa hierbei erhebliche Unterschiede haben. Das heißt, Sie zeigen eigentlich mit dieser Tabelle auf, dass genau das, was Sie gemacht haben, überhaupt nicht sinnvoll ist, weil hier nämlich ein ganz großer Versorgungskontext aus der Vorbehandlung mit hineinkommt. Sie haben eine annualisierte Blutungsrate bei den russischen Patienten zwischen 20 und 30 und bei den westeuropäischen um 4 bis 5. Das zeigen Sie mit dieser Tabelle.

Ich habe aber zu Ihrer Stellungnahme noch zwei Fragen. In dieser Tabelle 1 sind nur sieben Patienten; Sie selber schreiben in Ihrem Dossier, dass es acht Patienten gibt: Wo ist der achte?

Meine zweite Frage lautet wie folgt: Sie schreiben auf der Seite 42 – da geht es jetzt noch einmal um die Zielgelenke –, Sie hätten eine systematische Recherche zum Auftreten von Zielgelenksblutungen respektive der Auflösung von Zielgelenksblutungen für die Vergleichstherapie – so muss es ja sein – gemacht, weil Sie nämlich beschreiben, das sei bisher so noch nicht erreicht worden. Können Sie mir sagen, welche systematische Recherche das ist, wo Sie das gemacht haben und wo sie beschreiben ist? Die ist mir nicht bekannt.

Nur als Hinweis auch noch dazu: In den Unterlagen, die der G-BA auch zu den vorhergehenden Verfahren online gestellt hat, sehen Sie auch „Blutungsraten unter Studienbedingungen, bezogen auf Gelenke“. Sie haben bei den Präparaten, die bewertet worden sind, im Median teilweise null Blutungen. Null! Null Blutungen bedeutet: Sie werden ebenfalls einen ganz großen Anteil von Auflösungen von Zielgelenken haben. Sie bewegen sich im gleichen Rahmen mit der Zielgelenksauflösung, weil durch das, was Sie machen, indem Sie Patienten, die nicht unter Studienbedingungen behandelt werden, jetzt unter Studienbedingungen behandeln, womit genau dieser möglicherweise bestehende Studienvorteil „systematische Behandlung“ hineinkommt. Bei den russischen Patienten sehen Sie das ganz dramatisch, bei den europäischen sehen Sie das nicht so deutlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Schubert oder Herr Bassus; das ist mir egal. – Frau Schubert, bitte.

Frau Dr. Schubert (Novo Nordisk): Zum einen: Der Vorher-Nachher-Vergleich wurde deshalb angestrengt, weil wir durchaus gesehen haben, dass die prophylaktisch vorbehandelten Patienten eigentlich dem Standard nach behandelt wurden. Man kann aus den Patientendaten der von uns ausgesuchten Patienten mit prophylaktischer Vorbehandlung nicht nachweisen, dass diese nicht nach Vorgabe jeweils behandelt worden wären. Das IQWiG hat in seiner Beurteilung geschrieben, dass sich aus den Angaben über die Applikationsfrequenz für die Patienten nicht genau herauslesen lasse, ob diese Frequenz fachinformationsgerecht war. Wir haben dort einen Punkt „Other“; hier sind alle Patienten gelandet, die sich unter den vorgegebenen Antworten quasi nicht wiedergefunden haben, weil sie eine andere Frequenz haben. Wenn man dort die Dosierung betrachtet, dann sieht man durchaus, dass diese Patienten nach einem Schema alle drei bis vier Tage, sozusagen alternierend, behandelt wurden. Nur

ließ sich das unter diesen CRF-Eintragungsmöglichkeiten nicht unterbringen. Das heißt, diese Patienten sind schon vorbehandelt worden.

Bei den russischen Patienten sieht man in Bezug auf die Blutungshäufigkeiten vor Studienbeginn – deshalb auch unsere Tabelle – natürlich, dass sehr viele Blutungen eingetragen sind. Wir nehmen an und es gibt auch keinen Beweis dagegen, dass diese Patienten trotzdem, natürlich entsprechend den dortigen Umständen, behandelt wurden, dass aber die Dokumentation der Blutungsraten vor der Studie sicherlich nicht optimal war. Was man aber sieht, ist der Umstand, dass die Patienten aus UK und Deutschland durchaus sehr „realistische“ Werte zeigen. Da hat die Dokumentation funktioniert, und da lässt sich ganz eindeutig ablesen, dass sie richtig behandelt wurden und sie auch im Rahmen der Studie eine Verbesserung erfahren haben. Der Vorher-Nachher-Vergleich wurde von uns natürlich auch gerade deshalb angestrengt: Wir haben 13 Länder, 39 Zentren, sehr, sehr unterschiedliche Patienten, und von daher ist es immer besser, einen Patient in seiner Karriere in der Studie zu betrachten, als alle in einen Topf zu werfen. – Das wäre das eine.

Die Literaturrecherche haben wir in den Datenbanken durchlaufen lassen und geguckt: Welche Werte haben absolute Effekte für die patientenrelevanten Endpunkte? Wir konnten dort für uns sagen, dass eine Zielgelenksauflösung zu dem Zeitpunkt in dieser Höhe bisher nicht beschrieben war. Von daher müssten Sie mir noch einmal sagen, was Sie genau über diese Literaturrecherche weiter wissen möchten. – Das war es soweit, vielen Dank.

Herr Dr. Kaiser: Ich erinnere noch einmal an eine Frage, die ich auch gestellt habe und die Sie nicht beantwortet haben: Was ist mit dem achten Patienten, der eine dokumentierte drei- oder viertägige Frequenz hat? Ich fragte danach, weil Sie in der Tabelle nur sieben Patienten haben; das ist aber vielleicht noch ein anderer Punkt.

Zu den Aussagen, die Sie gerade gemacht haben: Alles das, was Sie beschreiben, ist, dass Sie den Vorher-Nachher-Vergleich noch viel, viel weniger verwenden können, als wir bisher überhaupt dachten, weil Sie jederzeit, bei allen Dingen, die irgendwie nicht so richtig passen, sagen, na ja, das ist vielleicht ein bisschen ungünstig gewesen, die haben vielleicht die Blutungsrate in Russland nicht so richtig dokumentiert, und das ist vielleicht nicht so eine gute Qualität, und dann passte das vielleicht nicht genau ins CRF herein, obwohl die eigentlich alle drei bis vier Tage hatten. Sie beschreiben, dass die Qualität der Datenerhebung vor Studienbeginn nicht ausreichend ist, um einen Vergleich zu machen, während eine Datenerhebung während der Studie selbstverständlich eine angemessene Qualität hat – denn die Studie führen Sie durch, um eine Zulassung zu bekommen –, und die Datenerhebung während der Studie Ihrer potenziellen Vergleichspräparate wäre eben genauso. Das heißt, Sie hätten mit einer gleichen Qualität von Datenerhebung arbeiten können. Ganz unabhängig davon, was methodisch an diesem Vorher-Nachher-Vergleich problematisch ist, arbeiten Sie mit schlechter Qualität der Datenerhebung versus gute Qualität der Datenerhebung. Aber es sei nur noch einmal gesagt: Das, was Sie in der Studie sehen, ist überhaupt kein Unterschied zu dem, was Sie in anderen Präparaten sehen.

Zu der Recherche, weil Sie danach auch noch einmal gefragt haben: In Ihrer Stellungnahme beschreiben Sie, dass Sie solche Effekte, von denen Sie sprechen, also wenig Zielgelenksblutungen, praktisch keine mehr, so noch nicht gesehen haben. Wenn man auf die Bewertung des G-BA schaut, dann sieht man eben im Median null Blutungen. Null Blutungen in Gelenke bedeutet: Es muss auch eine Auflösung von Zielgelenken geben. Meine Frage ist: Von welcher Recherche sprechen Sie? Ich frage also noch gar nicht, ob diese Recherche korrekt durchgeführt worden ist, sondern danach, von welcher Recherche Sie sprechen. Wo ist diese Recherche dokumentiert?

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

Frau Dr. Schubert (Novo Nordisk): Die sollte in unserem Dossier sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Sie haben gerade von Ihrer Recherche im Dossier gesprochen, dass Sie – das ist auch in Ihrem Dossier beschrieben – eine systematische Recherche zu Ihrem Präparat gemacht haben. Wenn Sie eine systematische Recherche zu der Vergleichstherapie gemacht hätten, dann hätten Sie doch einen Vergleich systematisch mit der Vergleichstherapie angestellt. Sie haben doch gerade keine systematische Recherche zur Vergleichstherapie durchgeführt, weil Sie von vornherein gesagt haben, dass ein systematischer Vergleich mit Studien zur Vergleichstherapie aus Ihrer Sicht gar nicht geeignet war. Ich verstehe es nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schubert. – Ja, Frau Thiele.

Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk): Okay. – Herr Dr. Kaiser, ich denke, wir hatten Folgendes ganz deutlich gesagt: Wir waren davon ausgegangen, dass wir hier nicht ins AMNOG gehen müssen. Wir mussten kurzfristig ins AMNOG gehen. Meines Erachtens ist das, was Frau Schubert eben gerade dargestellt hat, der Versuch, hier – obwohl wir wissen, dass wir formal-juristisch keinen Zusatznutzen bekommen – dem AMNOG irgendwie gerecht zu werden. Wir sehen natürlich auch, dass die Evidenz sehr dünn ist. Wir sehen das allerdings auch bei den beiden anderen Orphan Drugs. Von daher können wir jetzt hier leider keine weiteren Auskünfte geben. Insbesondere zu dem achten Patienten, den Sie suchen, habe ich mich eben gerade noch einmal bei meinem Kollegen erkundigt: Auch hier müssen wir leider passen.

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

Herr Müller: Ich frage jetzt den Unternehmer auch noch einmal zu dem Aspekt der PEG-Akkumulation. Wir wissen natürlich, dass es auch jetzt schon andere Produkte gibt, die ebenfalls PEG haben, zum Beispiel das PEG-Interferon. Aber es fällt doch hier auf, dass sowohl die Zulassung als auch – Zum Beispiel hören wir von den französischen Institutionen, dass sie diese Frage jetzt sehr ernst nehmen. Sie haben ja von der EMA auch die Auflage einer Sicherheitsstudie bekommen. Ich frage noch einmal ganz konkret nach, damit wir uns damit noch einmal befassen können: Was machen Sie da, und welche Daten liegen zurzeit vor? Wie lange sind Patienten zurzeit nachbeobachtet, die das Produkt bekommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wirz.

Herr Dr. Wirz (Novo Nordisk): Sie sprechen als Erstes den Punkt an, wie lange Patienten schon behandelt sind. – Sie sind bis zu fünf Jahre behandelt, und dabei handelt es sich um Kinder.

Folgendes haben wir gemacht: Wir haben aus den Tiermodellen sozusagen ein PK-Modell gemacht, einmal ein Pharmakokinetikmodell für PEG. Darin haben wir festgestellt oder berechnet, dass es ungefähr zwei Jahre dauert, bis man einen Steady State erreicht. Also, nach zwei Jahren erreicht man diesen Steady State im Plexus Choroideus, und darum ging es meines Erachtens vor allem bei all den Diskussionen. Wir haben also Patienten, die schon länger auf diesem Steady State sind.

Zu den Kinderstudien müsste ich noch sagen, dass die EMA uns nicht dazu verpflichtet hat, diese zu beenden, weil bis jetzt keine Hinweise auf PEG-spezifische unerwünschte Wirkungen entstehen, was immer sie auch sein könnten; man weiß das nicht so genau, was man da genau suchen sollte. Man geht aber davon aus, dass man etwas Neurologisches suchen würde.

Was wir mit der EMA diskutieren – wir sind dabei, das zu finalisieren –, ist die Frage, wie diese Sicherheitsstudie aussehen soll. Im Moment sieht es so aus, dass wir da einfach möglichst viele Patienten, die behandelt werden, einschließen, und spezifisch so gut wie möglich auch neurologische Untersuchungen machen, dass wir weiterhin PEG-Plasmaspiegel messen, um noch einmal nachzuweisen, dass wir diesen Steady State erreichen. Wie gesagt, auch die Kinderstudien laufen weiter. Da ist jetzt in der Diskussion, dass sie länger weiterlaufen, als eigentlich geplant war, und dass wir dort ebenfalls diese neurologischen Untersuchungen vornehmen und so gut wie möglich auch PEG-Plasmaspiegel messen. Die Diskussionen mit der EMA halten im Moment noch an.

Aber ich will noch einmal sagen, dass wir klinisch überhaupt keine Hinweise auf irgendwelche unerwünschten Nebenwirkungen gefunden haben, die man bei anderen vergleichbaren Präparaten – ich spreche da von Faktor-IX-Präparaten – gesehen hätte. Das Sicherheitsprofil ist also vergleichbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Reicht das, Herr Müller?

Herr Müller: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Patientenvertretung, Herr Kalnins.

Herr Kalnins: Ich habe mehrere Nachfragen, darunter eine an das Pharmaunternehmen. An sich ist die Halbwertszeit ja sehr ähnlich wie bei den anderen Produkten, die bereits auf dem Markt sind. Wie erklärt ihr euch den genannten höheren Peak-Spiegel? Kommt er eventuell nur dadurch zustande, dass, wenn man intravasal/extravasal Faktor IX misst, eben dadurch ein höherer Spiegel zustande kommen kann? Anderenfalls verstehe ich das nicht ganz.

Die andere Frage bezieht sich auf PEG. Wir als Patientenvertretung sind, wie gesagt, absolut skeptisch bei Anwendung bei Kindern und sind auch der Meinung, dass auch bei Jugendlichen Kontrollen hinsichtlich der Höhe von PEG und in Bezug darauf stattfinden sollten, ob nicht doch irgendwo Ablagerungen geschehen. Wir sind der Meinung, dass es einfach mit verbindlich sein soll, dass dies untersucht werden sollte; auch wenn es bereits angewendet ist. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? Wer möchte? – Herr Wirz.

Herr Dr. Wirz (Novo Nordisk): Dann fange ich mit dem PEG an. In den momentanen Studien, den kontrollierten Studien, haben wir Patienten bis zwölf Jahre eingeschlossen. Wie gesagt, da werden wir weiter beobachten. Wir sind auch dabei, noch bessere Instrumente zu entwickeln, wie wir spezifisch auf neurologische Nebenwirkungen schauen können, weil da die Hauptbedenken waren. Es ist bei Nicht-Tiermodellen extrem schwierig, Gewebeproben zu nehmen und da zu schauen, ob wir irgendwo etwas finden würden. Also, wir sind da wirklich darauf angewiesen, Laborwerte zu messen und festzustellen, wie gut die Nieren funktionieren und wie gut die Leber funktioniert. Wir schauen sehr genau auf diese neurologischen Dinge, aber wir können schlecht Biopsien in Patienten machen und die Gewebe anschauen, um zu sehen, wo etwas ist. Also müssen wir da indirekte Zeichen heranziehen.

Herr Dr. Bassus (Novo Nordisk): Kurzes Statement zur Halbwertszeit. Es ist genauso, wie Sie vermutet haben, dass das Refixia wahrscheinlich intravasal bleibt und deshalb einen höheren Peak hat, auch eine sehr hohe AOC im Vergleich zu beiden anderen Produkten und deshalb über die Zeitdauer auch einen größeren Faktorschutz hat. Wo das extravasale bleibt, wissen wir im Moment nicht; dazu gibt es keine Untersuchung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Noch weitere Nachfragen? Patientenvertretung? – Okay. – Weitere Fragen aus der Runde sehe ich nicht. – Möchten Sie noch einmal kurz zusammenfassen, Frau Thiele?

Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk): Uns war durchaus klar, dass sehr viele Fragen offenbleiben. Wir denken, dass dies für die anderen Wettbewerbsprodukte ebenso der Fall ist. Die Evidenzlage ist bedauerlicherweise – das hat Herr Dr. Kaiser ja gesagt – sehr dünn.

Noch einmal zurück zu dem, was ich nicht als Vorwurf bezeichnen will, zu der Tatsache, dass wir dahin gehend beraten worden sind, Vergleichsstudien zu Alprolix und Idelvion durchzuführen: Das war natürlich insofern in der Kürze der Zeit ein bisschen schwierig, nachdem wir im Frühjahr 2016 mitgeteilt bekamen, dass wir eben nicht AMNOG-pflichtig sind. Ansonsten hätten wir das sicherlich etwas anders aufgesetzt.

Die Situation ist jetzt, wie sie ist. Nichtsdestotrotz sehen wir die gleiche Evidenzlage; das hat Herr Wörmann ja auch eindrucksvoll unterstrichen. Ich möchte hier noch einmal betonen, dass Novo Nordisk durchaus in der Lage ist, sich Gedanken zu einer wirtschaftlichen Versorgung mit dem Produkt zu machen. Ich hoffe, dass Sie das in Ihrer Beurteilung berücksichtigen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese zusammenfassende Stellungnahme, danke für die Beantwortung der Fragen, die erfolgt ist, soweit es auf Basis der limitierten Evidenz, die ich Ihnen gar nicht schuldhaft vorwerfe – das hat auch sonst niemand gemacht –, möglich war. Wir werden das dann eben zu werten haben. – Danke, dass Sie da waren. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 11.51 Uhr