

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Rurioctocog alfa pegol

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 24. September 2018
von 12:00 Uhr bis 12:26 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Dintsios

Herr Dr. Kunze

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

Frau Dr. Tangermann

Frau Voss

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Schlagmüller

Herr Zortel

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

Herr Halbritter

Frau Dr. Höer

Herr Dr. Keßel

Herr PD Dr. Turecek

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

Frau Dr. Groth

Frau Dr. Reichert

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: 11:45 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA, zum frühen Nutzenbewertungsverfahren Adynovi®. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. August 2018, die Ihnen bekannt ist. Zu dieser Dossierbewertung hat zum einen Shire Deutschland GmbH als pharmazeutischer Unternehmer Stellung genommen, zum anderen die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostasieforschung, GTH, und die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die DGHO, des Weiteren Roche Pharma AG, Bayer Vital GmbH, Swedish Orphan Biovitrum GmbH und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst für das Protokoll wieder die Anwesenheit kontrollieren. Für Shire müssten Herr Halbritter, Frau Dr. Höer, Herr Dr. Keßel und Herr Privatdozent Dr. Turecek da sein – sie sind da –, dann für die DGHO Herr Professor Wörmann – er ist gesehen worden –, außerdem ist Herr Privatdozent Dr. Klamroth für die GTH anwesend. Weiter müsste für Bayer Vital Herr Dr. Kunze anwesend sein. Herr Dr. Dintsios hat sich abgemeldet; er kommt nicht. Dann müssten für Roche Frau Schlagmüller und Herr Zortel da sein – ja –, ferner Frau Dr. Groth und Frau Dr. Reichert für Swedish Orphan – jawohl – sowie Herr Rasch und Herr Werner für den vfa. – Sind alle aufgerufen worden? – Ja, es scheint so.

Bevor ich in die Anhörung eintrete, wieder der übliche leidige geschäftsleitende Hinweis: Wir führen Wortprotokoll, deshalb bitte jeweils Namen nennen, Mikrofon benutzen, damit wir das entsprechend protokollieren können.

Ich werde dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit zu einer Einführung und zu einer kurzen Zusammenfassung Ihrer Stellungnahme zur IQWiG-Nutzenbewertung geben. Ich hätte zwei, drei Fragen, über die wir nachher auf alle Fälle kurz sprechen sollten. Dies ist zum einen die Frage, ob eine vergleichende Studie gegenüber der zVT, die wir gesetzt haben, geplant ist. Zum anderen wurden in die Studien nur bereits vorbehandelte Patienten eingeschlossen. Gibt es auch Überlegungen zur Planung von Untersuchungen an therapienaiven Patienten? Des Weiteren verlangt die EMA eine weitere Sicherheitsstudie, um die Auswirkungen einer möglichen Akkumulierung von PEG zu untersuchen. Wann rechnen wir hier mit den entsprechenden Daten?

Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer beginnen? – Bitte schön, Herr Halbritter.

Herr Halbritter (Shire): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Wir möchten uns beim G-BA für die Einladung zu dieser Anhörung bedanken. Wir hoffen, im Rahmen der Diskussion wichtige Aspekte der Nutzenbewertung darstellen und klären zu können, um in diesem Bewertungsverfahren zu Rurioctocog alfa pegol bzw. Adynovi® zu einer sachgerechten Beurteilung zu gelangen. Adynovi® ist zugelassen für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von zwölf Jahren mit Hämophilie A.

Zunächst möchte ich die Gelegenheit nutzen, um Ihnen das Shire-Team vorzustellen. Zu meiner Rechten sitzt Herr Privatdozent Dr. Turecek; er ist Biochemiker und in seiner Rolle als Global Scientific Advisor bei Shire der Produktentwickler von Adynovi®. Heute ist er als Ansprechpartner für die medizinisch-wissenschaftlichen Fragestellungen und zu unseren klinischen Studien hier. Herr Dr. Keßel zu meiner Linken ist Leiter für unseren Bereich Value Demonstration in Access; er hat die Erstellung des Dossiers koordiniert. Daneben sitzt Frau Dr. Höer; sie hat uns als externe Beraterin durch den

Prozess der Dossiererstellung begleitet und wird auf spezifische Fragen zum Dossier eingehen. Mein Name ist Hans-Peter Halbritter; ich bin der Leiter der Business Unit.

Vorab möchte ich jedoch in aller Kürze auf die Umstände eingehen, aufgrund derer wir uns heute hier befinden. Bereits Mitte 2012 wurde seitens Shire, ehemals Baxter, eine Beratungsanforderung für Adynovi[®] gestellt. Der G-BA bescheinigte damals, dass keine Dossierpflicht besteht, da Rurioctocog alfa pegol nicht als neuer Wirkstoff eingestuft wurde. Im Mai 2017 trat das Arzneimittel-Versorgungsstärkungsgesetz in Kraft. In diesem Zuge hat Shire unaufgefordert eine erneute Beurteilung der Dossierpflicht von Adynovi[®] erbeten. Der G-BA bestätigte daraufhin mit Schreiben vom 17. Oktober 2017, dass Adynovi[®] nunmehr als neuartiger Wirkstoff betrachtet wird. Da dies aus unternehmerischer Sicht sehr kurz vor der anstehenden Zulassung von Adynovi[®] durch die EMA geschehen ist, konnte auf das Studiendesign zu diesem Zeitpunkt kein Einfluss mehr genommen werden. – So viel zu den Umständen, warum wir heute hier sind.

In meinem Eingangsstatement möchte ich inhaltlich auf drei Punkte eingehen, so erstens auf den besonderen Vorteil der Halbwertszeitverlängerung aus Patientensicht und zweitens darauf, welchen bestehenden Versorgungsbedarf Adynovi[®] decken kann. Dazu stellen wir mit MyPKFiT für Adynovi[®] ein speziell entwickeltes CE-zertifiziertes Medizinprodukt zur Verfügung, das eine personalisierte Anwendung ermöglicht. Drittens werde ich auf die Schlussfolgerung eingehen, dass im Fall von halbwertszeitverlängerten Wirkstoffen die einzig gültige zVT nur andere halbwertszeitverlängerte Wirkstoffe sein können. Im Übrigen möchte ich an dieser Stelle betonen, dass sich unsere Ausführungen zum Thema Zusatznutzen im Dossier ausschließlich auf halbwertszeitverlängerte Wirkstoffe beziehen.

Adynovi[®] ist ein pegylierter rekombinanter menschlicher Faktor VIII, der den Wirkstoff Advate[®] in voller Länge enthält und mit Polyethylenglycol, kurz PEG, chemisch konjugiert wurde. Durch diese Pegylierung wird eine gegenüber dem Vorläuferpräparat Advate[®] deutlich verlängerte Halbwertszeit im Plasma erreicht, ohne dass die hämostatische Funktion des rekombinanten Faktor-VIII-Präparates beeinträchtigt wird. Gentechnisch hergestellte Faktor-VIII-Präparate der dritten Generation wie Adynovi[®] sind als Endprodukt vollkommen frei von Proteinen humanen oder tierischen Ursprungs. Dadurch ist die Gefahr einer Kontamination mit Pathogenen aus Blut ausgeschlossen.

Zum ersten Punkt möchte ich den ungedeckten Behandlungsbedarf in der Hämophilie A, der durch halbwertszeitverlängerte Produkte wie Adynovi[®] adressiert werden soll, kurz umreißen. Halbwertszeitverlängerte Wirkstoffe nehmen die Therapieziele, Verhütung von Blutungen und deren Komplikationen und Folgeschäden, über zwei Wege ins Visier. Zum einen kann der zeitliche Abstand zwischen der Anwendung und dem Unterschreiten eines bestimmten Talspiegels und damit der Applikationsabstand verlängert werden. Zum anderen verringert sich durch den längeren Abstand zwischen den Applikationen die subjektiv empfundene Belastung durch die regelmäßigen intravenösen Injektionen. Einem typischen Patienten kann dies mehr als 50 intravenöse Injektionen pro Jahr ersparen.

Zu Punkt zwei: Der Nutzen sowie die Sicherheit wurden für Adynovi[®] im Rahmen von Zulassungsstudien dargestellt. In diesen zeigte sich eine bedeutsame Verringerung der Applikationshäufigkeit unter Adynovi[®]. Beträgt die übliche Applikationsfrequenz von Wirkstoffen ohne verlängerte Halbwertszeit bei prophylaktischen Behandlungsregimen eine Injektion alle zwei bis drei Tage, so konnten diese Intervalle teilweise verdoppelt werden. Unter Adynovi[®] musste eine Injektion nur alle drei bis vier Tage vorgenommen werden. Dies spiegelt sich in einer doppelt so hohen Area under the curve wider, einer um circa die Hälfte reduzierten Clearance sowie einer 1,4- bis 1,5-fach längeren mittleren Verweildauer des Wirkstoffmoleküls im Patienten.

Zwischen dem On-demand-Arm und dem Prophylaxe-Arm konnte ein Vorteil in der Prophylaxe mit Adynovi[®] nachgewiesen werden. Insbesondere konnte unter prophylaktischer Behandlung mit Ady-

novi® die Auflösung von Zielgelenken gezeigt werden. Nach insgesamt 18 Monaten waren von 89 zu Beginn der Studien festgelegten Zielgelenken 75 nicht mehr feststellbar.

Zur Sicherheit von Adynovi® lässt sich sagen, dass im Rahmen der Zulassungsstudie keine bedenklichen Sicherheitssignale, insbesondere keine Fälle von Hemmkörperentwicklung, aufgetreten sind. Das sind ermutigende Signale, obwohl man dabei einräumen muss, dass es gegenwärtig noch an klinischer Evidenz für eine mögliche Verminderung der Hemmkörperentwicklung mit pegylierten Faktor-VIII-Präparaten beim Menschen mangelt. Pharmakologische Besonderheiten der Pegylierung wie die Maskierung von Glykoproteinen, die eine wesentliche Rolle bei den immunologischen Erkennungsmechanismen von Faktor VIII spielen, lassen jedoch eine verminderte Immunogenität von pegylierten Faktor-VIII-Präparaten erwarten.

Im Kontext von Nutzen und Sicherheit möchte ich auf das speziell von Shire für Adynovi® und Advate® entwickelte CE-zertifizierte Medizinprodukt MyPKFiT und die entsprechende Patienten-App eingehen. MyPKFiT ist eine webbasierte Anwendung zur Ermittlung der individuellen Faktor-VIII-Halbwertszeit und zum Monitoring des Faktor-VIII-Spiegels, das Ärzten und Patienten die Personalisierung der Therapie ermöglicht. Auf Basis von lediglich zwei Blutentnahmen können mit MyPKFiT individuelle pharmakokinetische Profile ermittelt werden. Damit unterstützt MyPKFiT und die dazugehörige Patienten-App die Festlegung personalisierter therapeutischer Faktor-VIII-Dosierungen im Rahmen einer prophylaktischen Behandlung. Erste empirische Erfahrungen mit MyPKFiT berichten Álvarez-Román et al. 2017 im Rahmen einer Fallserie mit 27 Patienten, die an schwerer Hämophilie A leiden und mit Advate® behandelt wurden. Die Autoren der Untersuchung geben an, dass die Anwendung von MyPKFiT zu guten Resultaten führte, die wiederum einen Einfluss auf die Wirksamkeit der Behandlung und möglicherweise auf die Lebensqualität der Patienten hatten.

Zum dritten und abschließenden Punkt: Insbesondere unter Bezugnahme auf den dargestellten Versorgungsbedarf sowie den dargestellten Nutzen und die Sicherheit von Adynovi® kommen wir zu der naheliegenden Schlussfolgerung, dass eine Vergleichbarkeit im Sinne einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für Adynovi® nur gegenüber einem in der Wirkdauer verlängerten rekombinanten Faktor-VIII-Präparat gegeben sein kann. Neben Adynovi® ist bislang lediglich Elocta® als halbwertszeitverlängertes Faktor-VIII-Präparat in Deutschland zugelassen, und es hat seine Preisverhandlung abgeschlossen. Elocta® ist im Gegensatz zu konventionellen Faktor-VIII-Präparaten hinsichtlich seiner pharmakokinetischen Eigenschaften mit Adynovi® vergleichbar. Daher sollte auch nur Elocta® als nutzbewertete und wirtschaftliche zVT betrachtet werden.

Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit. Wir stehen jetzt gerne für Ihre Fragen und für die weitere Diskussion zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Einführung. – Dann habe ich sofort die erste Frage an die beiden Kliniker. Sie haben das ja auch in Ihrer gemeinsamen Stellungnahme ausgeführt: Sie schreiben, die festgelegte zVT entspreche nicht mehr der Versorgungsrealität; bei Patienten mit niedriger Compliance oder anderen Gründen für längere Applikationsintervalle seien Faktor-VIII-Präparate mit längerer Halbwertszeit die zweckmäßige Vergleichstherapie. Das war ja das, was Herr Halbritter am Schluss gesagt hat. Vielleicht könnten Sie dazu noch mal drei, vier Takte sagen, Herr Wörmann, Herr Klamroth, wer möchte, oder auch beide.

Herr PD Dr. Klamroth (GTH): Ja, es ist schon so, dass die Behandlungsrealität bei denjenigen Patienten, die nicht so häufig spritzen wollen, so aussieht, dass sie mehr halbwertszeitverlängerte Faktoren benutzen. Man muss noch einmal klar unterscheiden; das ist wichtig: Man kann mit einem normalen Faktor VIII – das ist die Basis der Hämophilie-Therapie – genau das Gleiche erreichen wie mit

halbwertszeitverlängertem Faktor VIII, wenn die Patienten regelmäßig spritzen. Es gibt auch Patienten, die täglich spritzen und damit kein Problem haben. Aber der Großteil der Patienten möchte natürlich die intravenösen Injektionen soweit wie möglich reduzieren und lässt dann gerne mal eine Spritze weg. Auf die Woche gesehen, hört es sich wenig an, wenn die Anzahl der Injektionen statt drei nur noch zwei beträgt. Aber auf das Jahr bezogen ist es, wie Herr Halbritter ausgeführt hat, bei 50 Injektionen weniger für den Patienten durchaus von Bedeutung. Es reduziert sein Burden of Treatment, sodass viele dieser Patienten bereits jetzt auf ein halbwertszeitverlängertes Präparat eingestellt sind, um eine bessere Compliance und einen besseren Therapieerfolg zu gewährleisten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wen haben wir jetzt? – Niemanden. – Herr Vervölgyi bitte und dann Herr Niemann.

Herr Dr. Vervölgyi: Dazu habe ich eine kurze Frage. Sie sagten gerade, dass man die Einstellung der Patienten sowohl mit halbwertszeitverlängerten als auch mit nicht halbwertszeitverlängerten Präparaten gleich gut erreichen kann. Zuletzt sagten Sie, dass mit den halbwertszeitverlängerten Medikamenten bessere Therapieziele erreicht werden können. Steht das irgendwie im Widerspruch? Also, ich habe es nicht genau verstanden.

Herr PD Dr. Klamroth (GTH): Das ist kein Widerspruch. Das erfordert eine hohe Compliance des Patienten. Von der Halbwertszeit des normalen Faktor VIII her wären tägliche Applikationen das Ideale. Ein normaler Halbwertszeitfaktor hat eine Halbwertszeit von acht Stunden. Wenn ich diesen Faktor jeden Tag spritze, habe ich einen schönen Spiegel, mit dem viele Patienten gut klarkommen. Aber das ist intravenös zu spritzen, und für viele Patienten bedeutet dies doch erhebliche Schwierigkeiten, gerade wenn sie älter werden oder im Erwachsenenalter die Venen nicht mehr so gut sind, ebenso bei den ganz kleinen Kindern. Daher kommt dann der Vorteil der halbwertszeitverlängerten Produkte, weil diese intravenösen Injektionen seltener sind und dadurch – das zeigt die tägliche Erfahrung; das ist in den Studien nicht gezeigt – die Compliance der Patienten, die Adhärenz an die Therapie, doch deutlich höher ist, wenn man eben nur zweimal pro Woche statt dreimal pro Woche oder jeden zweiten Tag spritzen muss. Durch die bessere Adhärenz an die vorgegebene Therapie habe ich dann auch einen größeren Therapieerfolg.

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

Herr Dr. Niemann: Ich habe auch noch eine Frage an die klinischen Experten. Wie beurteilen Sie die Wirkzeitverlängerung und das Sicherheitsprofil von Rurioctocog alfa pegol im Vergleich zu dem anderen Produkt, das eine verlängerte Halbwertszeit hat, und insbesondere bezüglich der Pegylierung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir bedauern in jeder unserer Stellungnahmen, dass die Szene der Hämophilie-Arzneimittelhersteller gegen Randomisierungen refraktär ist. Insofern können wir hier immer nur Indirektologie betreiben. Man müsste sich wirklich einmal trauen, eine vergleichende Studie zu machen. Wir denken auch, dass das, wenn man vorbehandelte Patienten nähme, grundsätzlich machbar wäre.

Bezüglich der Pegylierung wiederholen wir die Diskussion, die wir im Sommer oder im Frühjahr bei Nonacog beta pegol hatten. Wir haben eine Reihe von Präparaten pegyliert, die bei Kindern regelmäßig eingesetzt werden. In der Onkologie ist das bei der akuten lymphatischen Leukämie die pegylierte Asparaginase. Das zweite Präparat ist G-CSF; das verwende ich selbst im Moment viel an der Cha-

rité. Das sind Patienten mit kongenitaler Neutropenie, Kostmann-Syndrom heißt sie. Sie bekommen pegyliertes G-CSF, Neulasta®, mit einem ähnlichen Argument wie dem, was Herr Klamroth eben brachte. Früher mussten die Patienten zwei- bis dreimal pro Woche spritzen, jetzt nur noch einmal alle zwei Wochen; das macht einen Riesenunterschied. Die Patienten erreichen inzwischen das Erwachsenenalter. Früher waren sie alle pneumoniekkrank. Das heißt, da haben wir inzwischen Patienten, die seit 15 Jahren pegylierte Präparate spritzen.

Das Dritte, was wir kennen, ist Intron bei denjenigen Patienten, die frühzeitig eine Hepatitis haben, Kinder, die auch mit Intron pegyliert früher behandelt wurden. Da gab es bisher zumindest aus unserer Sicht keine Signale, dass die Pegylierung einen extra Faktor hat. Wir sehen, dass die EMA das noch einmal anmerkt. Ich finde es auch richtig, dass man nachguckt. Aber zumindest von diesen drei Präparaten, die ich genannt habe, sehen wir diese Patienten so nicht als problematisch an.

Die vierte Substanz, die wir aus der Hämatologie noch kennen, ist das Erythropoetin pegyliert. Allerdings kenne ich da keine Patienten, die das so ganz regelmäßig lange spritzen. Das ist also für diese Diskussion nicht geeignet. Das andere wäre für uns der Hinweis, dass Pegylierung an sich schädlich ist – cerebrale Ablagerungen oder so etwas –; das können wir bisher so bei den anderen nicht sehen. Deswegen haben wir bisher keine Signale, dass wir bei diesen Kindern, die jetzt in das Erwachsenenalter kommen, Pegylierung als gefährlich ansehen müssten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Niemann?

Herr Dr. Niemann: Ja. – Mit meiner Frage habe ich auch um den Vergleich zu Elocta® in dem Fall gebeten, das einen anderen Mechanismus der Halbwertszeitsverlängerung hat. Vielleicht können Sie darauf noch kurz eingehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Klamroth und dann Herr Turecek.

Herr PD Dr. Klamroth (GTH): Die Halbwertszeitverlängerung ist sehr individuell; das ist noch einmal wichtig. Die Variabilität der Halbwertszeit des zugeführten Faktors VIII ist zwischen den Patienten erheblich. Wenn ich jetzt in mein Patientengut gucke, so hat der Patient mit der kürzesten Halbwertszeit eine Halbwertszeit von ungefähr sechs Stunden und derjenige mit der längsten eine Halbwertszeit von ungefähr 20 Stunden, allein schon für normalen Faktor VIII. Mit diesen Produkten kann ich diese individuelle Halbwertszeit – das ist für alle halbwertszeitverlängerten Faktor-VIII-Produkte momentan identisch – ungefähr auf das 1,5-Fache verlängern. Das liegt wahrscheinlich daran, dass der Faktor VIII an den Von-Willebrand-Faktor gebunden ist und ich über diese von-Willebrand-Faktor-Halbwertszeit nicht hinauskomme. Das ist für beide Präparate gleich, aber abhängig von der vorherigen individuellen Halbwertszeit des Patienten.

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

Herr PD Dr. Turecek (Shire): Ich möchte im Anschluss daran noch feststellen, dass die Exposition von Hämophiliepatienten mit Polyethylenglycol auch schon in der Therapieroutine der Vergangenheit passiert ist, nur für die meisten unbemerkt, weil sie es nicht beachtet haben. Fast alle Hämophilieprodukte enthalten Polyethylenglycol in der Formulierung, wobei beträchtliche Mengen an Polyethylenglycol chronisch verabreicht werden. Das passiert seit den 1960er-Jahren, da man Polyethylenglycol als Fällungsreagens für von-Willebrand-Faktor-haltige Faktor VIII-Präparate verwendete und immer noch einsetzt. Das ist zuerst völlig unbeachtet geblieben, hat aber nie zu irgendwelchen Signalen geführt, die dazu geführt hätten, die Produkte vom Sicherheitsstandpunkt her anzuzweifeln.

Bei dieser Gelegenheit käme ich auch gerne auf Ihre Eingangsfrage zu sprechen. Sie haben gefragt, was es mit den von der EMA verlangten Sicherheitsstudien zu Polyethylenglycol auf sich hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, das können wir dann freudig erregt erwarten, wenn das so ungefährlich ist. – Ja, bitte.

Herr PD Dr. Turecek (Shire): Das ist eine Diskussion, die wir mit der EMA im Zuge eines Scientific Advice geführt haben und weiterhin führen.

Die EMA will von uns zwei Dinge. Sie wollen zum einen weiterführende chronische Tierstudien haben. Diese Studien können im Prinzip gemacht werden; wir haben solche Studien im Rahmen der Zulassung vorgelegt. Die EMA wollte weiterführende Untersuchungen haben. Wir haben dabei das Problem, dass wir hier nach den 3R-Prinzipien solche Studien eigentlich gar nicht durchführen dürfen, weil sie keinen zusätzlichen wissenschaftlichen Nutzen bringen werden. Das ist eine Diskussion, die unsere Toxikologen gerade führen.

Wenn die EMA weiter darauf beharrt, werden wir solche Studien machen. Dabei geht es im Wesentlichen darum, noch über längere Behandlungsintervalle nachzusehen, ob die Elimination oder eine Akkumulation von Polyethylenglycol gegeben ist, wobei wir aufgrund unserer bisherigen Studienlage eindeutig zeigen können, dass das Polyethylenglycol, das wir für das Rurioctocog alfa pegol verwenden, ausgeschieden wird und nicht zu einer Akkumulation führt.

Darüber hinaus werden wir im Rahmen unserer weiterführenden pädiatrischen Studien zusätzliche Endpunkte einführen, die als Sicherheitsmarker für die Exposition mit PEG möglicherweise geeignet erscheinen. Auch das ist noch in Diskussion mit der EMA, und die Studienprotokolle dazu liegen noch nicht vor. Man muss dazu aber feststellen: Polyethylenglycol ist ein sicherer pharmazeutischer Wirkstoff und auch Hilfsstoff. Weil es ein inertes, schlecht nachweisbares Molekül ist, ist es auch sehr schwierig, hierzu Endpunkte zu finden, die eine vernünftige Aussage darüber geben, ob es hierbei wirklich Sicherheitsbedenken gibt oder nicht. Aus klinischer Sicht und aus der Beobachtung der Literatur der letzten 30, 40 Jahre kann man sagen, dass das nicht der Fall ist. Daher ist die Wahrscheinlichkeit, dass das in Zukunft ein Problem sein sollte, äußerst gering.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schließe daraus, dass die EMA zwar diese Studien verlangt, es aber derzeit mit mehreren Fragezeichen zu versehen ist, ob sie überhaupt gemacht werden können, und wenn ja, in welchem Setting. Sie versuchen aber Sicherheitsendpunkte im Rahmen pädiatrischer Anwendungsgebietsausweitungen dann eben noch einmal abzubilden. Ich spreche dies an, weil es ganz einfach für eine mögliche Befristung wichtig ist. Wenn man jetzt sagen könnte, zu diesem oder jenem Zeitpunkt kann man der EMA irgendwelche Daten vorlegen, dann wäre es für uns ein bisschen einfacher.

Zudem hatte ich eingangs danach gefragt, inwieweit bislang nur bereits vorbehandelte Patienten in den Studien eingeschlossen wurden. Gibt es noch Überlegungen, Untersuchungen an therapie-naiven Patienten durchzuführen? Nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie frage ich gar nicht mehr. Ich nehme an, dass Sie das, was die Praktiker gesagt haben, dann eben auch wiederholen werden: Es ist aus Ihrer Sicht möglicherweise nicht mehr adäquat, auf der Basis der vom G-BA festgesetzten zVT hier eine Bewertung vorzunehmen. Aber wichtig wäre für mich die erste Frage. – Ja, Herr Turecek.

Herr PD Dr. Turecek (Shire): Wir sind gerade dabei, eine Studie an therapie-naiven Patienten durchzuführen, eine sogenannte PUP-Studie. Wir erwarten den Abschluss dieser Studie im Laufe des kommenden Jahres. Mittlerweile sind knapp unter 70 Patienten bereits dem Produkt exponiert wor-

den. Ich glaube, ungefähr 20 Patienten haben die Studie bereits wieder verlassen. Wir haben in dieser PUP-Studie, um nochmals auf die vorangestellte Frage zu kommen, bis zum momentanen Zeitpunkt keine wie immer gearteten Sicherheitsbedenken gesehen. Allerdings ist die Studie am Laufen, und die Evaluierung ist erst möglich, wenn die Studie im Laufe des Jahres 2019 abgeschlossen sein wird. – Ich weiß nicht, ob Herr Keßel noch zum ersten Punkt kurz Stellung nehmen möchte.

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

Herr Dr. Keßel (Shire): In Bezug auf die erste Frage, inwieweit vergleichende Studien geplant sind, lautet die kurze Antwort Nein. Aktuell sind keine vergleichenden Studien geplant. Wir bitten um Verständnis, dass wir in einem globalen Konzern agieren, in dem solche Entscheidungen nicht immer auf lokaler Ebene gefällt werden.

Wir sind aber seit vielen Jahren bereits in Umsetzung verschiedener anderer Ansätze zur Evidenzgenerierung, die nicht vergleichender Natur sind. Wir haben unter anderem die AHEAD-Studie, die 2010 in Deutschland initiiert wurde und inzwischen weltweit läuft, eine nicht-interventionelle Studie, die der Erfassung von Langzeitdaten von Hämophilie-A-Patienten unter Behandlung von Advate® und Adynovi® dient. Die Laufzeit wurde kürzlich aufgrund der Zulassung von Adynovi® verlängert. Aktuell liegen weltweit Daten von bereits über 1.100 Patienten vor, davon allein 400 in Deutschland.

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

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an die Kliniker. Das Präparat ist ja zur Behandlung der Hämophilie A ab zwölf Jahren zugelassen. Gibt es denn überhaupt Patienten, die ab zwölf Jahren zum ersten Mal auf Faktor-VIII-Präparate eingestellt werden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Klamroth.

Herr PD Dr. Klamroth (GTH): Jeder Patient mit einer schweren Hämophilie beginnt seine Therapie in der Regel mit dem ersten Lebensjahr. Das heißt, es gibt wenige Patienten, die eine leichte oder mittelschwere Hämophilie haben, die dann ab dem zwölften Lebensjahr erstmalig auffallen. Aber das ist eine absolute Minderheit. Der Standardpatient wird ab dem ersten Lebensjahr auf sein Präparat eingestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. – Danke schön. – Weitere Fragen? – Herr Turecek.

Herr PD Dr. Turecek (Shire): Folgendes möchte ich ergänzend dazu sagen: Was wir aus der weltweiten Praxis mit dem Adynovi® respektive mit dem Adynovate® – das ist das identische Produkt – sehen, ist, dass viele Patienten, die bisher Advate® verwendet haben – sozusagen das Mutterprodukt, von dem Adynovi® abgeleitet ist –, auf Adynovi® oder Adynovate® umsteigen oder umgestiegen sind, eben aus den Überlegungen heraus, die Herr Klamroth bereits zuvor ausgeführt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue in die Runde: Fragen, Antworten? – Keine. – Möchten Sie kurz zusammenfassen? – Es muss nicht sein; Sie können auch auf das Einleitungsstatement Bezug nehmen. So viel ist jetzt hier ja auch nicht diskutiert worden.

Herr Halbritter (Shire): Zusammenfassend meine ich, dass die wesentlichen Punkte besprochen sind. Wir wollen uns an dieser Stelle für Ihre Aufmerksamkeit bedanken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Wir werden das selbstverständlich würdigen und in unsere Betrachtungen einbeziehen. – Somit ist diese Anhörung beendet. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 12:35 Uhr