

Mündliche Anhörung



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

Hier: Wirkstoff Turoctocog alfa pegol

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. Dezember 2019
von 11:00 Uhr bis 11.19 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Dr. Bassus

Herr Dr. Fußer

Herr Dr. Kiencke

Herr Dr. Lüdtko

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

Frau Dr. Pfeiffer

Frau Schlagmüller

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 Zahn (stellv. Vorsitzender): Meine Damen und Herren! Seien Sie herzlich willkommen; nehmen Sie Platz zu unserer Anhörung zur Nutzenbewertung nach § 35a. Es geht heute um Turoctocog alfa pegol zur Behandlung und Prophylaxe bei Hämophilie A.

Stellung genommen haben erstens Novo Nordisk Pharma und zweitens Roche Pharma. Drittens gab es von den Fachgesellschaften eine gemeinsame Stellungnahme der DGHO und der GTH, und viertens hat der Verband Forschender Arzneimittelhersteller, der vfa, Stellung genommen.

Sie wissen, dass wir hier Wortprotokoll führen. Deshalb ist meine erste Bitte, dass Sie, wenn Sie sich zu Wort melden und das Wort ergreifen, immer Ihren Namen und Ihre Herkunft sagen, damit wir das im Protokoll auch immer sichergestellt haben. Ich muss aus diesem Grunde auch die Teilnehmer formell feststellen. Für den pU, Novo Nordisk, sind Herr Dr. Bassus, Herr Dr. Fußer, Herr Dr. Kiencke und Herr Dr. Lüdtker da. Für Roche sind Frau Dr. Pfeiffer und Frau Schlagmüller da, und Herrn Rasch habe ich schon gesehen. Herr Werner kommt vielleicht noch, er ist angemeldet.

Herr Dr. Rasch (vfa): Herr Werner ist heute nicht da, erst morgen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay, gut. – Sie wissen, dass wir die Anhörung beginnen, indem als Erstes der pharmazeutische Unternehmer Gelegenheit zur Stellungnahme hat. Wer von Ihnen macht das? – Herr Dr. Lüdtker, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Lüdtker (Novo Nordisk): Vielen Dank, Herr Vorsitzender Zahn. – Ich möchte mich vorab entschuldigen; mich hat es jetzt so richtig mit einer Erkältung erwischt. Ich hoffe, Sie verstehen mich laut und deutlich. – Vielen Dank erst einmal, dass wir hier Gelegenheit haben, eine Stellungnahme zum Nutzenbewertungsverfahren zu Esperoct abzugeben. Wir von Novo Nordisk begrüßen dies sehr, vor allen Dingen deshalb, weil wir davon überzeugt sind, dass Esperoct einen deutlichen Beitrag zur besseren Patientenversorgung bei der Behandlung der Hämophilie A leisten kann.

Bevor ich erkläre, warum das so ist, würde ich gerne mein Team vorstellen. Herr Dr. Kiencke war zuständig für die Erstellung des Dossiers und ist der Experte in der angewandten Methodik. Herr Dr. Bassus und Herr Dr. Fußer arbeiten beide im Bereich Medical Affairs; sie beantworten Fragen zu den klinischen Studiendaten zu Esperoct und zu den Besonderheiten der Behandlung der Hämophilie. Mein Name ist Eberhard Lüdtker; ich leite den Bereich National Market Access bei der Novo Nordisk.

Unsere Einleitung haben wir zweiteilig aufgebaut. Zunächst möchte ich Ihnen gerne den Zulassungsprozess und die therapeutische Relevanz darstellen, Herr Zahn; im Anschluss würde ich gerne Herrn Fußer bitten, die klinischen Ergebnisse darzulegen. Auf die Darstellung allgemeiner Grundlagen wie der Bedeutung des Krankheitsbildes oder des Wirkmechanismus oder der Pharmakodynamik möchte ich an dieser Stelle aus Zeitgründen verzichten und direkt auf das Esperoct-Studienprogramm eingehen.

Das globale PATHFINDER-Studienprogramm, bestehend aus internationalen Studien, wurde bereits im Jahre 2010 gestartet. Ähnlich wie bei anderen Verfahren in der Hämophilie liegt mit PATHFINDER ein Studienprogramm ohne aktiv kontrollierte Studien vor. Der Grund hierfür wurde an dieser Stelle bereits mehrfach und im Detail diskutiert. Zusammengefasst ist das Design des globalen Studienprogramms damit begründet, dass für das Zulassungsverfahren bei der EMA keine aktiv kontrollierten Studien erforderlich sind, da die Wirksamkeit von Faktor-VIII-Präparaten als allgemein bewiesen gilt.

Selbstverständlich sind wir uns im Klaren, dass die beiden Verfahren, Zulassung und AMNOG, unterschiedliche Zielsetzungen verfolgen. Aus diesem Grund haben wir die Daten aus den Esperoct-Zulassungsstudien für die AMNOG-Nutzenbewertung aufbereitet. Dafür haben wir die Effekte gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die verfügbaren patientenrelevanten Endpunkte wie Blutungsrate und Lebensqualität in einem Vorher-Nachher-Vergleich berechnet. Mit diesem Vergleich haben wir nach unserer Überzeugung die Ergebnisse mit der bestverfügbaren Evidenz im Sinne des AMNOG dargestellt.

Das primäre Therapieziel bei der Behandlung der Hämophilie ist die Vermeidung von Blutungen, im Speziellen die von spontan auftretenden Blutungen. In der Versorgung besteht ein großer medizinischer Bedarf an neuen, langwirksamen Faktor-VIII-Präparaten wie Esperoct, insbesondere da Spontanblutungen bis heute trotz regelhafter Prophylaxe nicht vermieden werden können.

Im Behandlungsalltag hat sich in den letzten Jahrzehnten zudem gezeigt, dass bei der Prophylaxe mit dem bisherigen Therapieziel, nämlich Talspiegeln von circa 1 Prozent, Langzeitschäden an den Gelenken nicht gänzlich verhindert werden können. Im Sinne einer besseren Patientenversorgung hat sich Novo Nordisk bei der Entwicklung von Esperoct daher zum Ziel gesetzt, höhere Talspiegel ohne höhere Behandlungslast für die Patienten zu erreichen. Die Ergebnisse aus unserem Zulassungsprogramm PATHFINDER und dem Vorher-Nachher-Vergleich in der Gesamtschau zeigen zusammenfassend für die Behandlung mit Esperoct erhöhte Faktor-VIII-Spiegel ohne höhere Behandlungslast sowie deutlich reduzierte Blutungsraten, und dies alles bei einer verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der Gesamtschau dieser Ergebnisse sehen wir trotz aller Limitationen einen Zusatznutzen für Esperoct bei der Behandlung der Hämophilie A.

Sehr geehrter Herr Zahn, mit Ihrer Erlaubnis würde ich das Wort jetzt gerne an Herrn Dr. Fußler geben, der die medizinische Datenlage für Esperoct kurz darstellen wird. – Herzlichen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Fußler, Sie haben das Wort. Bitte.

Herr Dr. Fußler (Novo Nordisk): Vielen Dank, dass Sie uns noch einmal die Gelegenheit geben, die klinischen Ergebnisse von Esperoct vorzustellen, unserem neuen langwirksamen Faktor-VIII-Präparat. Esperoct wird durch eine ortsspezifische Glykoplegylierung in der verkürzten B-Domäne des Faktor-VIII-NovoEight hergestellt. Durch diese Modifikation wird die Halbwertszeit gegenüber Standard-Faktor-VIII-Präparaten um 1,6 verlängert. Esperoct wurde, wie gerade erwähnt, im PATHFINDER-Studienprogramm auf Wirksamkeit und Sicherheit untersucht. Insgesamt wurde es bei 270 Patienten an mehr als 80 000 Expositionstagen angewendet, mehr als fünf Jahre davon in der klinischen Phase III. Dieses umfangreiche Zulassungsstudienprogramm ist in dem Indikationsgebiet der Hämophilie herausragend.

Kommen wir jetzt kurz zu den wesentlichen Studienergebnissen: Die Phase-III-Studie hat gezeigt, dass bei einer Prophylaxe-Behandlung mit Esperoct im Mittel Talspiegel von 3 Prozent Faktor-VIII-Aktivität erreicht werden. Zum allgemeinen Verständnis: Bei den Talspiegeln handelt es sich um den niedrigsten Faktor-VIII-Spiegel im Plasma, da dieser direkt vor der nächsten Injektion bestimmt wird. Die Faktor-VIII-Aktivität liegt somit dauerhaft über 3 Prozent. In erweiterten pharmakokinetischen Analysen konnte gezeigt werden, dass man für 90 Prozent der Zeit über 5 Prozent Faktor-VIII-Aktivität liegt, also in einem Bereich der milden Hämophilie, in dem Spontanblutungen selten auftreten.

Die Wirksamkeit der Behandlung lässt sich anhand der Blutungsraten zeigen. Die annualisierte Blutungsrate unter einer Prophylaxe-Therapie alle vier Tage lag im Median bei 1,18 Blutungen pro Jahr.

Betrachtet man ausschließlich die Spontanblutungen, so betrug der Median sogar 0,0. In der Hauptphase der Studie, welche rund eineinhalb Jahre dauerte, waren 40 Prozent der Patienten ohne eine einzige Blutung. Vergleicht man die Behandlung mit Esperoct mit der Vortherapie – hier wurde eine Prophylaxe mit Standard-Faktor-VIII-Präparaten durchgeführt –, zeigt sich eine deutliche Reduktion der Blutungsrate um ungefähr die Hälfte.

Im Studienverlauf konnten wir außerdem eine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen. Diese wurde in der Phase-III-Studie mit Hilfe des Hämophilie-spezifischen Fragebogens Haem-A-QoL gemessen. Im Detail zeigen sich neben den Verbesserungen im Gesamtscore auch signifikante Verbesserungen in verschiedenen Teilbereichen. Am deutlichsten ist diese Verbesserung in der Domäne körperliche Gesundheit. Sie gilt als besonders wichtig, da eine schlechte körperliche Gesundheit, zum Beispiel bedingt durch Gelenkblutungen oder Schmerzen, eine der erheblichsten Einschränkungen bei Patienten mit Hämophilie darstellt.

Kommen wir nun zum Fazit: Zusammenfassend zeigen diese klinischen Ergebnisse, dass Novo Nordisk mit der Entwicklung von Esperoct das Ziel dauerhaft höherer Talspiegel ohne höhere Behandlungslast erreicht hat. Damit ist eine verbesserte Patientenversorgung möglich. Insbesondere die Daten zu reduzierten Blutungsraten und verbesserter Lebensqualität zeigen einen Zusatznutzen für Esperoct. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Fußler. – Ich gucke jetzt in die Runde. Die Fragestunde ist eröffnet. – Bitte schön, Frau Teupen.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Wir haben eine Frage zur Lebensqualität, die Sie im Vorher-Nachher-Vergleich erhoben haben. Wie bewerten Sie das Verzerrungspotenzial? Eine andere Frage bezieht sich auf die Zukunft: Planen Sie irgendwelche vergleichenden Studien, um für Patienten perspektivisch gute Aussagen zu machen, welche von den zVT vielleicht die günstigere ist? Gibt es dazu irgendwelche Pläne?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer beantwortet das? – Herr Kiencke.

Herr Dr. Kiencke (Novo Nordisk): Für die Zukunft sind keine RCT geplant, jedenfalls jetzt nicht im Faktor-Bereich. Das Verzerrungspotenzial der Lebensqualität sehen wir durchaus als hoch an.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Weitere Fragen? – Frau Biester.

Frau Biester: Zuerst komme ich direkt auf den Punkt zu sprechen, dass keine Studien geplant sind, was mich verwundert, oder auch, dass Sie bisher keine gemacht haben, weil wir in vergangenen Verfahren in diesem Anwendungsgebiet mehrfach das Problem der Studienlage diskutiert haben, wie Sie es jetzt auch gerade aufgeführt haben, welche Daten Sie vorgelegt haben. Wir haben die Probleme für die Datenerhebung außerhalb der Studienbedingungen diskutiert.

Meiner Interpretation nach ist es eigentlich klar zu dem Schluss gekommen, dass es vergleichende Studien braucht. Dies sagt nicht nur das IQWiG, sondern das haben auch verschiedene Kliniker gesagt. Sie hatten jetzt mehrere Jahre Zeit, Sie legen wieder die gleiche Vorgehensweise vor und haben noch nicht einmal eine systematische Recherche nach Studien mit der zVT gemacht, sodass man zumindest da vielleicht gucken könnte, ob es ausreichend große Effekte gibt, wenn Sie schon keine vergleichenden Studien durchführen. Deswegen würde mich noch einmal die Begründung interessieren, warum Sie keine vergleichenden Studien durchführen, die ja scheinbar machbar und auch

notwendig sind. – Die zweite Frage lautet, warum Sie nicht systematisch nach Studien mit der zVT gesucht haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Kiencke.

Herr Dr. Kiencke (Novo Nordisk): Wir hatten erwähnt oder auch im Eingangsstatement dargestellt, dass das Studienprogramm im Grunde schon vor Inkrafttreten des AMNOG geplant war. Dies in einem internationalen Setting kurzfristig zu ändern ist nicht sehr einfach. 2010 in der Verhandlung mit der EMA war auch nicht absehbar, dass man eine vergleichende Studie benötigt. Bei der EMA wird das nicht verlangt; da waren lediglich 50 Patienten verlangt, die man über eine gewisse Expositionszeit beobachtet. Über diese Hürde kommen wir deutlich.

Nun wissen wir natürlich, dass aus AMNOG-Sicht, wie es hier auch diskutiert wurde, RCTs notwendig sind, um Zusatznutzen abzuleiten. Dem konnten wir jetzt nicht entsprechen, weil wir keine RCT haben. Daher haben wir im Sinne der bestverfügbaren Evidenz gemäß Verfahrensordnung angenommen, dass der Vorher-Nachher-Vergleich eben das Beste ist, was wir hier bieten können, um dem Verfahren gerecht zu werden.

Dann ist auch die Suche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für den historischen Vergleich ausgefallen. Ihn haben wir nicht vorgelegt; den müssen wir aber auch nicht vorlegen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ich gucke ins Rund. Weitere Fragen? – Wenn das nicht der Fall ist, dann war es das mit der Anhörung. Ich bedanke mich.

Es ist üblich, dass wir dem pharmazeutischen Unternehmer zum Schluss immer Gelegenheit geben, sozusagen zusammenfassend noch einmal Stellung zu nehmen; das möchte ich auch hier tun. – Herr Lüdtker, ich würde Ihnen also nochmals das Wort erteilen wollen. Im Übrigen dürfen Sie sicher sein, dass wir jedes Wort, das hier gesagt worden ist, insbesondere von Ihnen, natürlich noch einmal sehr genau analysieren werden; dass dies in die Bewertung einfließen wird, ist völlig klar. Deshalb machen wir die Anhörung ja auch. – Bitte schön, Sie haben das Wort, Herr Lüdtker.

Herr Dr. Lüdtker (Novo Nordisk): Ganz herzlichen Dank. – Wir haben uns mit dem PATHFINDER-Studienprogramm seit 2010 global aufgestellt, genau denjenigen Anforderungen gestellt, die an die Zulassung und an die Patientenversorgung in der Hämophilie mit langwirksamen Faktor-VIII-Präparaten gestellt wurden. Wir sitzen hier heute, wir haben keine RCT, die wir mit Ihnen diskutieren können – das ist nun einmal Fakt –, und wir haben uns in einem Ansatz der bestverfügbaren Evidenz mit einem Vorher-Nachher-Vergleich mit allen Limitationen, die uns klar sind, die Mühe gemacht, in der Gesamtschau der Daten genau das nachzuweisen, was meines Erachtens in der Patientenversorgung besonders relevant ist, nämlich verringerte Blutungsraten, und dies bei höheren Talspiegeln sowie kombiniert mit einer verbesserten Lebensqualität.

Ich bedanke mich im Namen von Novo Nordisk und dem meines Teams für diese Anhörung und wünsche Ihnen noch einen schönen Tag.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Lüdtker. – Ich schließe formal die Anhörung, nochmals mit der Bemerkung, dass wir jetzt selbstverständlich analysieren, welche Folgerungen aus dieser Anhörung zu ziehen sind. – Vielen Dank. Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 11:19 Uhr