

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Turoctocog alfa**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 27. Mai 2014  
von 11.29 Uhr bis 13.08 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Janssen  
Herr Dr. Dr. Bassus  
Frau Dr. Thiele  
Herr Dr. Soblik

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

Frau Dr. Reichert  
Frau Klimaschewski

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

Frau Dr. Dietze  
Frau Dr. Kellermann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Biotest AG:**

Herr Rübesam  
Herr Dr. Becker

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Octapharma GmbH:**

Herr Dr. Knaub  
Herr Moll

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

Herr Sándor von Tóth  
Herr Kürschner

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Tiede

Angemeldeter Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Peters

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

Herr Dr. Dintsios  
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11.29 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Sehr geehrte Damen und Herren! Ich begrüße zunächst alle ganz herzlich zur zweiten Anhörung im Rahmen der 102. Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel. Ich darf mich den neu Hinzugekommenen persönlich vorstellen: Mein Name ist Johannes Vöcking. Ich bin der stellvertretende Ausschussvorsitzende. Ich vertrete heute auch ganz offiziell Herrn Hecken, der verhindert ist, die Sitzung zu leiten. Zu Ihrer Information: Ich bin ständiger Vertreter von Herrn Hecken in diesem Unterausschuss und nach der Verfahrensordnung sogenannter benannter Vertreter. Das sage ich nur, damit Ihnen dies bekannt ist.

Ich würde gerne zu Anfang, bevor ich Sie auch namentlich aufrufe, ein paar geschäftsleitende Hinweise geben. Die heutige Anhörung wird, wie üblich, protokolliert. Meine Bitte wäre, wenn Sie sich im weiteren Verlauf der Sitzung äußern, sich auch bei nur einzelnen Beiträgen jeweils kurz mit dem Namen vorzustellen und die Institution zu nennen, die Sie vertreten, damit das im Protokoll sauber auseinandergehalten werden kann, damit Beiträge nicht einer anderen Person zugeordnet werden.

Ich würde jetzt gerne die Teilnehmer der Anhörung aufrufen. Die Anwesenden des Unterausschusses sind bekannt; Sie sehen auch die Namensschilder. Die Kolleginnen und Kollegen werden sich freundlicherweise auch jeweils vorstellen. Zunächst einmal möchte ich feststellen, wer anwesend ist. Ich gehe nach meiner Liste davon aus, dass alle Benannten auch anwesend sind. Ich folge einfach formell der Reihenfolge auf der Liste, nehme hier also keine Wertung vor. Für den pharmazeutischen Unternehmer Novo Nordisk Pharma GmbH sind da Herr Dr. Janssen, Herr Dr. Bassus, Frau Dr. Thiele und Herr Dr. Soblik, für Baxter Deutschland GmbH Frau Dr. Reichert und Frau Klimaschewski, für Bayer Vital GmbH Frau Dr. Dietze und Frau Dr. Kellermann, für die Biotest AG Herr Rübesam und Herr Dr. Becker, für den BPI, den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, Herr Dr. Peters, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann – er ist uns allen sehr gut bekannt; wir haben uns auch schon begrüßt – und Herr Dr. Tiede, der mit ihm gekommen ist, für die Firma Octapharma GmbH Herr Dr. Knaub und Herr Moll, für Pfizer Deutschland GmbH Herr Sándor von Tóth und Herr Kürschner, für den vfa, den Verband Forschender Arzneimittelhersteller, die beiden Herren, die schon bei der ersten Anhörung heute anwesend waren, Herr Dr. Dintsios und Herr Dr. Rasch. Ich begrüße Sie alle herzlich.

Ich möchte gerne noch einen Hinweis geben. Ich würde gleich gern dem Hersteller das Wort zur Einleitung geben. Meine dringende Bitte an alle Anwesenden ist, dass die Stellungnahmen nicht in aller Ausführlichkeit wörtlich wiederholt und zitiert werden, sondern dass man sich auf das Wesentliche, die wesentlichen Punkte konzentriert, auf die ich gleich kurz eingehe.

Zur allgemeinen Information möchte ich formell noch einmal vortragen, wer schriftlich Stellung genommen hat: Novo Nordisk Pharma GmbH, die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung, GTH, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGHO, die Deutsche Hämophiliegesellschaft e. V., das Bündnis zur Förderung der Sicherheit von Hämophilen – ich kommentiere jetzt nicht immer die Frage der Zulässigkeit –, der Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen, Baxter Deutschland, Bayer Vital, Biotest AG, Octapharma, Pfizer Pharma und dann der BPI und der vfa. Das sind diejenigen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben.

Es geht heute um den Wirkstoff Turoctocog alfa, Handelsname NovoEight®, zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Kindern und Erwachsenen mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). Ich würde jetzt, bevor ich das Wort weitergebe, noch zwei, drei Punkte nennen, um die es gehen könnte, wobei ich die hier Anwesenden aber darauf hinweise: Wir werden hier keine Ent-

scheidung treffen, sondern die heute angesprochenen Themen werden in der nächsten Beratung besprochen. Ich will insofern etwaige dahingehende Erwartungen von vornherein zurückschrauben. Mit meinen Ausführungen will ich nur deutlich machen: Das werden sicherlich Themen sein, mit denen man sich befassen wird.

Eine Frage ist: Ist das nun wirklich ein neuer Wirkstoff oder nicht? Es gibt Informationen des PEI dazu, die vielleicht zur Sprache kommen werden.

Ein Hinweis: Es geht nicht um ein Orphan Drug, wenngleich es sich um eine seltene Erkrankung handelt. Auch das wird ein Thema sein. Die Frage ist, wie das zu bewerten ist.

Dann wird sicherlich die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Rolle spielen, ein möglicher Zusatznutzen gegenüber plasmatischen Faktor-VIII-Präparaten etc. pp.

Ganz am Ende wird es sicherlich noch einmal um die versorgungsrelevanten Endpunkte gehen: Versorgungssicherheit und Integration in ein normales soziales Leben. Die Frage ist, inwieweit das ein Thema der Lebensqualität ist.

Ganz zum Schluss – jedenfalls wurde es angesprochen – werden die Therapiekosten zur Sprache kommen. Ich glaube, die Frage kann man aber erst einmal nach hinten stellen.

Ich würde jetzt als Erstes gern Novo Nordisk die Gelegenheit geben, sich grundsätzlich zu der Thematik zu äußern. Wer von Ihnen fängt an? – Frau Dr. Thiele, ich nehme an, dass Sie beginnen. Wenn Sie wollen, haben Sie das Wort.

**Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk Pharma):** Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Bevor ich beginne, möchte ich uns kurz vorstellen, weil Novo Nordisk ja das erste Mal vor diesem Gremium erscheint, aber, wie ich denke, sicherlich nicht das letzte Mal. Mein Name ist Katharina Thiele, ich bin seit April bei Novo Nordisk für Market Access zuständig. Zu meiner Linken sitzt Herr Dr. Soblik, der mich im Bereich Market Access unterstützt. Zu meiner Rechten sitzen Herr Dr. Janssen und Herr Dr. Bassus, die mich bei dieser Anhörung wissenschaftlich unterstützen. Wir werden selbstverständlich, wie Sie schon gesagt haben, Herr Vorsitzender, nicht noch einmal unsere gesamte Stellungnahme herunterbeten. Sie haben im Grunde schon die Punkte angerissen, die wir hier noch einmal highlighten wollen, nämlich die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie, was uns sehr am Herzen liegt, die Sicherheitsaspekte beim Einsatz rekombinanter vs. plasmatischer Faktor-VIII-Produkte und damit verbunden die Versorgungssicherheit der Hämophiliekranken in Deutschland.

Ich komme, bevor ich das Wort an meinen Kollegen Dr. Bassus übergebe, noch einmal ganz kurz auf die Wirkstoffthematik zurück. Wir haben uns in den letzten Wochen, auch basierend auf der am 30. April in diesen Räumen stattgefundenen Veranstaltung, sehr intensiv mit der Frage beschäftigt: Ist Turoctocog alfa überhaupt ein dossierpflichtiges Produkt, ja oder nein? Wir sind aus folgenden Gründen, die ich hier noch einmal kurz zusammenstelle, zu dem Schluss gekommen, dass das nicht der Fall ist.

Turoctocog alfa wird nach Injektion in den Körper durch Abspaltung einer Aminosäuresequenz in den aktivierten Faktor VIII überführt, der sozusagen auch das therapeutisch wirksame Element oder Molekül ist, der Wirkstoff, der dann die Blutstillung quasi initiiert. Genau dieser aktivierte Faktor VIII ist Bestandteil aller acht Faktoren, die bislang auf dem Markt sind und die auch weit vor Januar 2011 auf dem Markt waren. Von daher ist das aus unserer Sicht der Medizin kein unbekannter Wirkstoff; denn nur ein unbekannter Wirkstoff ist ja nach Nutzenbewertungsverordnung quasi AMNOG-pflichtig.

Wir haben uns auch noch einmal das besondere Zulassungsverfahren der EMA angeguckt und die damit zusammenhängende Richtlinie zur Clinical Investigation of recombinant and Plasma-derived

Factor-VIII-Products; auch die geht ja dahin und bezieht sich darauf, dass pharmakokinetische Vergleiche als Surrogat ausdrücklich zugelassen sind und dass dann auch auf entsprechende vergleichende klinische Studien verzichtet werden kann. Es gibt also bei dieser Faktor-VIII-Zulassung ein besonderes Zulassungsverfahren, und das war ja unter anderem mit ein Diskussionsthema am 30. April hier.

Wir haben ferner von Herrn Dr. Roters während der Veranstaltung „Pharma-Recht Update“ in München – es war im April oder im März – gelernt, dass pharmakokinetische Betrachtungen vor Unterlagenschutz gehen. Das sage ich hier deswegen, da Turoctocog alfa selbstverständlich noch Unterlagenschutz hat. Trotzdem sehen wir das als einen der medizinischen Wissenschaft bekannten Faktor an.

Wir haben dann auch noch den Hinweis, dass in allen anderen Fachinformationen der am Markt befindlichen Faktor-VIII-Präparate die gleichen Indikationen und Anwendungsgebiete ausgewiesen sind.

Dies alles hat uns letztendlich dazu bewogen, zu dem Schluss zu kommen, dass dieses hier eigentlich kein neuer Wirkstoff im Sinne des AMNOG-Verfahrens ist. Ich weiß bzw. wir wissen zwar, dass das hier kein Entscheidungsfindungsgremium ist, wie Sie schon gesagt haben; wir möchten es hier aber doch noch einmal zur Sprache bringen und würden den Ausschuss bitten, das in seinen Beratungen zu berücksichtigen.

Deswegen gehe ich dann auch jetzt gleich zum nächsten Punkt über, nämlich der Wahl der zVT, und würde da gerne das Wort, wenn Sie damit einverstanden sind, Herr Vorsitzender, an Herrn Dr. Basus übergeben.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Damit wäre ich einverstanden. Nur von mir aus ein Hinweis: Das ist hier im Grunde schon das Gremium, das entscheidet. Nur die heutige Anhörung führt noch nicht gleich zu einer Entscheidung, sondern hier geht es erst einmal um Beratung. Das Gremium als solches ist dann mehr oder weniger identisch.

**Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk Pharma):** Dann habe ich das jetzt falsch ausgedrückt. Mir ist das klar.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich habe von mir aus eine Frage, verbunden zuvor mit dem Hinweis, dass ich von Hause aus kein Pharmakologe bin, sondern Jurist. Mir wurde zugetragen, dass es eine Stellungnahme vom PEI gibt, dass sich jedenfalls, sage ich einmal, die pharmakologische Zusammensetzung im Vergleich zu früher unterscheidet, dass dort doch etwas anders ist. Aber das sage ich bewusst aus der pharmakologischen Laiensicht. Zu dieser Frage hätte ich gerne einmal eine Auskunft. Ich weiß nicht, Herr Janssen, ob Sie die gleich mitbeantworten können.

**Herr Dr. Janssen (Novo Nordisk Pharma):** Ja, gerne. – Wir haben ja zwei Moleküle, über die wir reden. Das eine ist das Faktor-VIII-Molekül, welches in der Zelle erst einmal produziert wird, dort dann ausgeschleust wird und nach dem Ausschleusen auch im Plasma vorhanden ist. Das ist auch das Faktor-VIII-Molekül, welches sozusagen dann in den Substanzen, über die wir sprechen, bzw. in den Präparaten enthalten ist. Dann wird dieser Stoff aber aktiviert, und dieser aktive Wirkstoff ist letztendlich der, der im Körper wirkt. Das Molekül, welches dieser aktivierte Faktor VIII ist, ist vom Aufbau identisch, egal, ob ich einen plasmatischen Faktor VIII spritze oder ob ich einen rekombinanten Faktor VIII spritze. Insofern stellt sich hier eben die Frage, worüber letztendlich hier die Wirkung vermittelt wird und was das wirksame Molekül ist. Und das ist der Faktor VIII:A.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. Das nehme ich erst einmal so zur Kenntnis und lasse es wirken. Das wird sicherlich noch einmal betrachtet werden. – Sie wollten aber jetzt zum Thema zVT übergehen. Bitte, Herr Bassus.

**Herr Dr. Dr. Bassus (Novo Nordisk Pharma):** Im Folgenden möchte ich aus Sicht von Novo Nordisk darstellen und begründen, warum als zweckmäßige Vergleichstherapie für NovoEight® nur ein rekombinantes Produkt infrage kommt. Wir sind der Meinung, dass ausgehend von den unterschiedlichen Produkteigenschaften der zwei Präparategruppen, also plasmatische und rekombinante Produkte, die plasmatischen Produkte nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommen. Unterschiedliche Produkteigenschaften wie zum Beispiel Injektionsvolumen und Erregersicherheit sind zwar noch kein genereller Grund, eine Produktgruppe als zweckmäßige Vergleichstherapie auszuschließen. Wenn diese Unterschiede jedoch dazu führen, dass bei den meisten Patienten mit Hämophilie A eine starke Präferenz bezüglich einer der beiden Präparategruppen besteht, dann ist unserer Meinung nach ein Vergleich zwischen rekombinanten und plasmatischen Produkten als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht mehr sinnvoll.

Durch eine in diesem Jahr publizierte Befragung, an der 391 Patienten der Deutschen Hämophiliegesellschaft teilgenommen haben, kann die Bedeutung der Erregersicherheit bzw. die Angst vor übertragbaren Erkrankungen bei Patienten mit Hämophilie A quantifiziert werden. Gemäß den Antworten in diesem Fragebogen sehen 48 Prozent gegenüber 16 Prozent der mit rekombinant hergestelltem Faktor VIII behandelten Patienten und 33 Prozent gegenüber 14 Prozent der mit plasmatischem Faktor VIII behandelten Patienten ein Risiko in der Behandlung mit dem jeweiligen Faktor. Das heißt, das Risiko der plasmatischen Produkte bezüglich der Erregersicherheit wurde als zwei- bis dreimal höher eingeschätzt als das Risiko der rekombinanten Produkte, und das von beiden Patientengruppen, also von denen, die ein plasmatisches Produkt bekamen, als auch von denen, die ein rekombinantes Produkt bekamen. Dies erklärt zum Teil auch, dass in einer weiteren Frage 60 Prozent der Patienten antworteten, dass sie sich für die Zukunft die Behandlung mit einem rekombinanten Produkt wünschen, und nur 10 Prozent der Befragten sagten, dass sie gerne ein plasmatisches Produkt bekommen würden. Bei 30 Prozent der Befragten war keine Präferenz für eine der beiden Präparategruppen vorhanden. Mit anderen Worten: 7 von 10 Patienten mit Hämophilie A äußern für die eigene Therapie einen eindeutigen Wunsch hinsichtlich rekombinant oder aus Plasma hergestelltem Faktor VIII, so dass man hier auch von einer individuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie sprechen könnte.

Welche Ursachen hat diese starke Präferenz für rekombinante Produkte? Wie sicher allen Anwesenden bekannt oder noch in Erinnerung ist, kam es in den 1980er-Jahren zur Infektion von Patienten mit Hämophilie A durch kontaminierte plasmatische Produkte mit Faktor VIII, und die Patienten infizierten sich mit HIV oder auch mit Hepatitis C. Zahlreiche dieser Patienten sind inzwischen verstorben. Noch ungefähr die Hälfte der Patienten, die damals an HIV erkrankten, leben. Diese Personen und auch Personen, die damals nicht infiziert wurden, haben natürlich miterlebt, wie ihre Bekannten oder Freunde an dieser Erkrankung verstarben, und hatten zunächst erst einmal Bedenken, weiterhin plasmatische Produkte zu nehmen.

Dann kam in den 1990er-Jahren die PCR-Technologie ins Spiel, das heißt, es wurden Methoden entwickelt, die zu einer Vermeidung der HIV- und der Hepatitis-C-Infektion geeignet waren, und die sind immer noch wirksam. Jedoch kam es dann bereits in den 1990er-Jahren, als die BSE-Problematik aufgetreten ist, zu einem weiteren Problem mit den plasmatischen Produkten. Dem Grad der erzielbaren Sicherheit bei den aus Plasma hergestellten Präparaten sind also gewisse Grenzen gesetzt. Das Risiko der Übertragung einer HIV- und Hepatitis-C-Infektion durch plasmatische Produkte in den 80er-Jahren und das Auftreten der BSE-Problematik circa 10 Jahre später bewirkte, dass

ein Großteil der Patienten mit Hämophilie A keine Therapie mit aus Plasma hergestellten Faktor-VIII-Präparaten wünscht bzw. akzeptiert, da sie befürchten, dass es erneut zu einer Infektion mit einer durch einen Spender übertragenen Erkrankung kommen könnte, auch wenn wegen der ausgesprochenen Zulassung durch das PEI aktuell die plasmatischen Produkte als sicher zu gelten haben; das möchten wir also nicht infrage stellen.

Novo Nordisk möchte aber an dieser Stelle ausdrücklich darauf hinweisen, dass bei der Auswahl der Faktorenprodukte auch die Patientenpräferenz zu beachten ist und sie eine große Rolle bei der Auswahl im Gespräch mit dem Arzt spielt. Die Besonderheit der Faktor-VIII-Therapie liegt darin, dass der Anteil der Patienten, bei denen beide Faktor-VIII-Präparategruppen infrage kommen, auf Basis der beschriebenen Patientenpräferenz nur bei etwa 30 Prozent liegt. Das heißt, der Patient und dessen Angehörige sind nach Aufklärung durch den Arzt maßgeblich an der Wahl des plasmatischen oder rekombinanten Faktors beteiligt; der Arzt ist damit nicht mehr frei in der Auswahl des Arzneimittels und hat auch aus ethischen Gründen die Wahl des oder der Betroffenen bezüglich des Faktorenkonzentrats zu respektieren. Daher ist Novo Nordisk der Meinung, dass als zweckmäßige Vergleichstherapie für das rekombinante Produkt NovoEight® nur rekombinante Produkte geeignet sind.

Ein weiterer Punkt, weshalb plasmatische Produkte keine zweckmäßige Vergleichstherapie für Turoctog alfa darstellen, ergibt sich aus den Unterschieden in der Erregersicherheit, wenn man diese rein wissenschaftlich betrachtet. Wenngleich der G-BA die Frage eines hieraus resultierenden patientenrelevanten Zusatznutzens für rekombinante Faktor-VIII-Produkte noch nicht untersucht hat, so liegt ein solcher nach Auffassung von Novo Nordisk auf der Hand. Dies ergibt sich bereits aus Angaben in den Fachinformationen für aus Plasma hergestellte Faktor-VIII-Präparate, wonach trotz der getroffenen Virusabreicherungsverfahren die Möglichkeit der Übertragung von Erregern besteht, wie beispielhaft das folgende Zitat aus der Fachinformation des plasmatischen Faktor-VIII-Präparates Octanate® von Octapharma zeigt – ich zitiere –:

Dennoch kann bei der Verabreichung von Medikamenten, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt wurden, die Möglichkeit von Infektionskrankheiten durch die Übertragung von Infektionserregern nicht völlig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für bisher unbekannt oder neu auftretende Viren und andere Krankheitserreger.

Die ergriffenen Maßnahmen gelten als wirksam gegen umhüllte Viren wie HIV ..., HBV (Hepatitis-B-Virus) und HCV (Hepatitis-C-Virus) und gegen das nicht-umhüllte Virus HAV (Hepatitis-A-Virus).

Die Maßnahmen können bei nicht-umhüllten Viren wie Parvovirus B19 von begrenzter Wirksamkeit sein.

In ähnlicher Wortwahl findet sich dieser Satz bei allen plasmatischen Produkten, das heißt, trotz der Virusinaktivierungsverfahren, die zurzeit möglich und State of the Art sind, können die plasmatischen Produkte immer noch nicht zweifelsfrei als virussicher angesehen werden.

Zu den Risiken, welche von bereits bekannten Erregern ausgehen, kommen schwer einzuschätzende Risiken hinzu von Erregern, die entweder noch nicht bekannt sind, noch nicht entdeckt sind oder die sich vielleicht in ihrer Pathogenität verändern. In einer aktuellen Arbeit zu diesem Thema von Di Minno und Co-Autoren wurde das Infektionsrisiko für Patienten, die eine Langzeitbehandlung mit Blutprodukten benötigen, analysiert. Die Autoren stellten fest, dass trotz aller Vorsichtsmaßnahmen bei der Herstellung von Blutprodukten aus Plasma ein Risiko für die Erregerübertragung durch die Behandlung mit Blutprodukten besteht, zum Beispiel mit folgenden Viren: Parvoviren, Picornaviren, Circoviren sowie auch Prionen. An dieser Arbeit war auch Professor Gürtler beteiligt, einer der führenden Virologen in Deutschland.

Abschließend möchte ich noch ein ganz aktuelles Infektionsrisiko ansprechen, welches beispielhaft für mögliche Szenarien in der Zukunft stehen soll. Auf der Homepage der EMA wurde am 25. April 2014 das „Concept paper on viral safety of plasma-derived medicinal products with respect to hepatitis E virus“ veröffentlicht. Die in dem Concept Paper beschriebenen Maßnahmen zeigen, dass man bei neu auftretenden Viren dem Risiko einer Übertragung durch Plasmaprodukte hinterherläuft. Ein Hepatitis-E-Virus-RNA-Test für Plasmapools wird erst Anfang nächsten Jahres zur Verfügung stehen. In der Zwischenzeit besteht die Möglichkeit, dass Plasmapools mit Hepatitis E kontaminiert sind. Die EMA schreibt weiter in ihrem Concept Paper, dass nicht garantiert werden kann, dass das Hepatitis E-Virus mit den aktuell verwendeten Virusabreicherungsverfahren erfasst wird.

Die dargelegten Fakten hinsichtlich Erregersicherheit belegen nach Auffassung von Novo Nordisk hinreichend, dass plasmatische Produkte nicht als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie für NovoEight® geeignet sind, weil rekombinante Produkte gegenüber aus Plasma hergestellten Faktor-VIII-Präparaten einen Zusatznutzen hinsichtlich der Reduktion des Infektionsrisikos haben. Der Vorteil der rekombinanten Faktor-VIII-Produkte im Bereich der Erregersicherheit entspricht unserer Meinung nach dem allgemeinen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis und bedarf daher keiner weiteren Beweise durch klinische Studien.

So weit die Meinung von Novo Nordisk zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Wie in der Einleitung von Frau Thiele angesprochen, möchte nun Herr Dr. Janssen die Meinung von Novo Nordisk zum Thema Versorgungssicherheit vortragen. Wenn Sie, Herr Vorsitzender, nichts dagegen haben, würde ich Herrn Janssen das Wort übergeben.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Herr Bassus. Das, was Sie angesprochen haben, ist auch ein Aspekt, im Grunde auch ein Stück Versorgungssicherheit in eine andere Richtung, einfach der Sicherheit des Präparates. Ich würde aber, bevor das Wort weitergeht, gerne die Frage zum Thema zVT an die DGHO, an Herrn Professor Wörmann oder Herrn Dr. Tiede – ich weiß nicht, wer etwas dazu sagen kann –, übergeben. Mich würde interessieren: Wie sehen Sie neben der Patientenpräferenz das Thema zVT aus – ich nenne es einmal so – medizinisch-pharmakologischer Sichtweise?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Dafür teilen wir uns auf. Wir haben uns auch für die Stellungnahme zusammengesetzt. – Ich glaube, der eine Punkt ist: Es ist ja etwas Besonderes, was Sie hier als Verfahren haben, weil es eine riesengroße Diskrepanz zu anderen Verfahren bei neuen Medikamenten gibt, weil die Zulassungsbehörden und die Nutzenbewertung ganz unterschiedliche Anforderungen stellen. Insofern ist es schwierig, das mit anderen Verfahren zu vergleichen. Es gibt aus wissenschaftlicher Sicht keine Head-to-Head-Vergleiche. Insofern kann man nur in der Theorie arbeiten. Von unserer Seite aus würden wir zwei Dinge zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sagen.

Was zunächst Sicherheit bzw. Wirksamkeit angeht, würde man es aus Sicht der Fachgesellschaften mit plasmatischen Präparaten vergleichen können; beide müssten gleich wirksam sein. Die Daten scheinen identisch zu sein.

Zum zweiten Punkt kann Herr Tiede gleich ausführen. Ich glaube, Patienten sind nicht frei in dem, was sie fordern. Patienten kommen ganz klar mit einer präformierten Meinung auf die behandelnden Ärzte zu. Da geht es in der Tat im Moment mehr um Ängste. Aber jeder Virus, der in der Welt umherläuft, MERS oder wie immer geheißen, stellt natürlich für einen Bluter das Risiko dar, dass er ihn auch bekommt, weil der Test noch nicht da ist. Parvoviren kennen wir gerade. Insofern glaube ich, dass aus patientengerichteter und aus arztorientierter Sicht die zweckmäßige Vergleichstherapie klar



in Richtung rekombinante Präparate geht. Die Patienten fordern, rekombinante zu bekommen. Da hat der Arzt wenig Spielraum. Vielleicht können wir das kurz vertiefen, damit wir den Punkt haben?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Aber das war genau der Aspekt, den ich angesprochen habe. Das Thema Patientenpräferenz wollte ich immer ausklammern. Mir ging es um das Thema der puren Medizin oder der puren Pharmakologie. Da habe ich Sie im Grunde so verstanden, dass Sie jedenfalls vom Nutzen her erst einmal nicht differenzieren würden.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Da würden wir erst einmal nicht differenzieren. Wir würden allerdings für den ersten Punkt schon denken, dass es sich um ein neues Präparat handelt, weil es nicht chemisch identisch mit den bisher auf dem Markt verfügbaren Präparaten ist. Das ist der Grund, warum in der Zulassung gerade das Thema der Alloantikörper so beachtet worden ist, nämlich ob hier neue Alloantikörper durch die veränderte Virenstruktur da sind. Ich würde vielleicht Herrn Tiede bitten, das noch ganz kurz zu kommentieren.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Herr Dr. Tiede.

**Herr Dr. Tiede (GTH):** Ich komme von der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung. – Zuerst vielleicht zum Aspekt rekombinant vs. plasmatisch. Mir ist in der Nutzenbewertung des IQWiG aufgefallen, dass diese Diskussion überhaupt nicht geführt wurde, weil der Auswahl des Unternehmers, nämlich sich hier mit rekombinanten Faktoren zu vergleichen, im Prinzip stattgegeben wurde. Da wurde nur kritisiert, dass lediglich ein einzelnes Produkt ausgewählt wurde, ein rekombinanter Faktor, statt aller verfügbaren Faktoren. Aber das IQWiG ist überhaupt nicht weiter auf die Diskussion von Pathogensicherheit und anderen Eigenschaften im Klassenvergleich rekombinant vs. plasmatisch eingegangen. Das, denke ich, ist zuerst einmal festzuhalten.

Ansonsten ist grundsätzlich zuzustimmen, dass die Pathogensicherheit von plasmatischen Gerinnungsfaktoren selbstverständlich nicht garantiert werden kann. Der schlagende Beweis dafür sind die verfügbaren Fachinformationen, in denen – da hat Herr Bassus völlig korrekt zitiert – von Restrisiken und auch ganz konkreten Risiken bezüglich bereits bekannter Viren gesprochen wird. Wir wissen, dass Kinder, die in Nordamerika mit plasmatischen Faktorkonzentraten behandelt werden, eine höhere Parvovirus-B19-Durchseuchungsrate haben als Kinder, die mit rekombinanten Faktorkonzentraten behandelt werden. Wir wissen erst seit einiger Zeit, seit 2011, dass Patienten mit Hämophilie wesentlich höhere Durchseuchungsraten von Parvovirus 4 haben, und zwar akquiriert vor 2001. Also auch hier ist ein ganz wesentlicher Punkt, dass die wissenschaftliche Erkenntnis tatsächlich der Evolution der Erreger hinterherläuft.

Wenn mir als Arzt Patienten oder Eltern eines Babys mit Hämophilie sagen: „Angesichts dieser Information in der Fachinformation bevorzuge ich ein rekombinantes Konzentrat“, obwohl diese Diskussion selbstverständlich komplett irrelevant ist, kann ich als Arzt nicht mehr davon sprechen, dass ich eine freie Wahl zwischen diesen Therapien hätte. Deshalb würde ich hier auch den Punkt so abschließen wollen, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie für ein rekombinantes Konzentrat nur ein rekombinantes Konzentrat sein kann.

In Bezug auf die Wirkstoffdiskussion stimme ich dem Kollegen Wörmann zu, dass eine Veränderung der Polypeptidstruktur des Faktors selbstverständlich das theoretische Risiko anderer Immunreaktionen in sich bergen könnte. Die Daten für das Konzentrat hier zeigen ja gerade besonders gute Sicherheit bezüglich Inhibitoren im Vergleich zu den existierenden rekombinanten Produkten, aber es ist selbstverständlich wichtig, das zu untersuchen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank. – Dann können Sie jetzt an dieser Stelle Ihren einleitenden Vortrag fortsetzen. Herr Janssen, Sie wollten sich zum Thema Versorgungssicherheit äußern. Sie haben das Wort. Wir kommen nachher noch zu einer Fragerunde, jetzt erst einmal Ihr Beitrag, Ihr Vortrag.

**Herr Dr. Janssen (Novo Nordisk Pharma):** Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Ich werde jetzt das Thema Versorgungssicherheit vertiefen. Man sieht auf den ersten Blick: Es sind mehr als zehn Faktor-VIII-Präparate auf dem Markt. Das erscheint sehr komfortabel, das sind sehr viele, die uns die Versorgung absichern können, wenn eines ausfallen würde.

Wenn wir uns aber das Ganze, insbesondere das Fundament des Hauses der Faktor-VIII-Versorgung, das wir hier haben, einmal genauer ansehen, dann sehen wir, dass es letztendlich zwei tragende Säulen gibt, die jeweils circa 50 Prozent – wir haben ganz genaue Daten – ausmachen: Eine Säule wird von plasmatisch hergestellten Faktor-VIII-Präparaten getragen, die andere von rekombinant hergestellten Faktor-VIII-Präparaten. Dabei steht die Säule der rekombinanten Faktor-VIII-Präparate auf unterschiedlichen Herstellungslinien, die komplett voneinander getrennt sind; das heißt, fällt dort eine Linie aus, sind die anderen auf jeden Fall noch verfügbar. Anders sieht es aus mit der Säule der plasmatisch hergestellten Faktor-VIII-Präparate. Das Fundament dieser Säule weist stärkere Überschneidungen auf; das heißt, alle diese Faktor-VIII-Präparate sind abhängig von Spendern. Wenn wir, wie damals bei HIV, letztendlich im gesamten Spenderpool eine Problematik haben, dann betrifft das alle Faktor-VIII-Präparate, die aus Plasma hergestellt werden. Das heißt, dass es sein kann, dass mit einem Infektionserreger die gesamte Säule ins Wanken gerät und uns wegbricht. Dann wird es sehr wichtig, dass wir möglichst viele rekombinant hergestellte Faktor-VIII-Präparate mit eigenen Herstellungslinien haben, die diese Versorgung übernehmen können. Wahrscheinlich wird es dann nie möglich sein, komplett zu 100 Prozent alles zu übernehmen, aber doch einen gewissen Zusatzanteil zu schaffen, um diese Versorgung zu sichern.

Nun ist die Frage, ob es realistisch ist, dass bei den plasmatischen Präparaten etwas ausfällt. Es sind Systeme dafür eingerichtet worden, und diese Systeme greifen. Das war zum Beispiel in Italien 2011/2012 so, als es Hinweise gab, dass italienische Spender einen Infektionserreger hatten und dementsprechend Chargen zurückgerufen wurden mit dem Ergebnis, dass es fürwahr auch zu Lieferengpässen kam und ein Ausweichen auf rekombinant hergestellte Faktor-VIII-Produkte notwendig war. Da war nur Italien betroffen. Was ist, wenn das jetzt in mehreren Ländern, vielleicht sogar weltweit passiert? Dann kann es sein, dass wir an unsere Grenzen stoßen, und diese Grenzen würden dann automatisch bedeuten, dass die Säule, die bisher 50 Prozent ausgemacht hat, durch Produktionsreserven vielleicht 70 Prozent übernehmen kann. Es sollte eben doch so sein, dass wir diese Säulen der Faktor-VIII-Versorgung möglichst kräftig und unabhängig voneinander ausstatten.

Turoctocog alfa stellt also eine zusätzliche getrennte Herstellungslinie da. Nun stellt sich natürlich die Frage: Ist das dann überhaupt ein Zusatznutzen? Wir denken, dass es auf der Hand liegt, dass wir hier für diese Situation einen Zusatznutzen hätten. Das hängt natürlich davon ab, wie ausgeprägt das Ereignis ist, und von der Wahrscheinlichkeit seines Eintritts, aber die Wahrscheinlichkeit kann niemand benennen. Das ist sicherlich ein sehr seltenes Ereignis. Es kann passieren. Und dann stellt sich eben die Frage: Lässt sich das quantifizieren? Wir denken, quantifizierbar wird das nicht sein.

Wir müssen uns aber die Frage stellen, was denn dann, wenn es ausfällt, passiert. Dann würden Patienten, die mit einem plasmatisch hergestellten Faktor-VIII-Präparat auf einer Prophylaxe sind, keine Prophylaxe mehr bekommen. Wenn sie dann kein rekombinant hergestelltes Präparat bekommen, würde die Blutungsrate zunehmen. Die Blutungsrate ist zwar sehr variabel und von Patient zu Patient sehr individuell, aber man rechnet damit, dass ein typischer Patient ohne Prophylaxe ungefähr alle

zwei bis vier Wochen eine Blutung hat. Bei einem Patienten mit Prophylaxe rechnet man im Schnitt mit ungefähr drei bis vier Monaten. Wie gesagt, das ist sehr individuell. Das heißt, wenn ein Patient, der Prophylaxe bekommt, diese absetzen muss, wenn er kein Präparat mehr bekommt, hat er automatisch zu einem früheren Zeitpunkt seine nächste Blutung, und damit haben wir eine erhöhte Blutungsrate, was sicherlich auch ein patientenrelevanter Endpunkt ist.

Es ist natürlich die Frage erlaubt – das ist ja auch angeklungen –, ob wir eine Studie hätten durchführen können, um das nachzuweisen. Wir haben ja die Evidenzstufe V im Nutzendossier angemerkt. Dazu muss man sagen: Eine höhere Evidenzstufe ist mit einer Studie natürlich nicht planbar; wir können ja nicht planen, dass es zum Lieferausfall kommt. Ich denke, man sollte das auch nicht provozieren; das kann man nicht machen. Insofern stehen wir vor dem Problem, dass es eigentlich unmöglich ist, eine solche Studie durchzuführen. Wir alle hoffen ja, dass diese Situation nicht eintritt, und wollen dies auch verhindern. Nur letztendlich ist Fakt, dass hier doch ein gewisses kleines Risiko besteht.

Somit möchte ich zum Schluss kommen. Letztendlich kann ich darlegen, dass Novo Nordisk der Auffassung ist, dass ein Zusatznutzen anzuerkennen ist.

Erstens. Mit den bisher verfügbaren Faktor-VIII-Präparaten besteht ein Risiko – allerdings ist dieses gering –, dass es durch ein nicht vorhersehbares Ereignis Versorgungsengpässe geben kann, durch die zu wenig Faktor-VIII-Präparate für die Aufrechterhaltung der Prophylaxe bei allen Patienten zur Verfügung stehen.

Zweitens. Die zusätzliche Herstellungslinie mit Turoctocog alfa erhöht die Faktor-VIII-Reserven und würde dementsprechend ermöglichen, bei mehr Patienten die Prophylaxe fortzuführen.

Drittens. Die Möglichkeit zur Fortführung der Prophylaxe ist gleichbedeutend mit einer geringeren Blutungsrate, die einen patientenrelevanten Zusatznutzen darstellt.

Ich bedanke mich dafür, dass Sie unseren Ausführungen gefolgt sind. Wir stehen jetzt gerne zur Beantwortung weiterer Fragen zur Verfügung.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Janssen, schönen Dank für den Beitrag. Sie haben nach Herrn Bassus einen zweiten Aspekt – ich sage es einmal aus meiner Sicht – der Versorgungssicherheit genannt. Herr Bassus hat das Thema klinische Versorgungssicherheit genannt, also dass es da zu keinem Schaden kommt, keine Infektionen etc. Sie haben die populationsbezogene Versorgungssicherheit genannt. Das sind zwei Aspekte, mit denen sich der Ausschuss sicherlich beschäftigen wird. Aber erwarten Sie nicht, dass jetzt eine definitive Stellungnahme erfolgt. Ich erwarte auch nicht – Herr Bassus hatte einen Hinweis oder Vorwurf gegenüber dem IQWiG gemacht –, dass das IQWiG darauf reagieren wird. Denn das hier ist keine Anhörung, in der das IQWiG angehört wird, rechtlich vernommen wird. Ich will es immer freistellen, ob sich das IQWiG äußern möchte; ich erwarte aber eine solche Äußerung nicht.

Jetzt von mir aus die Frage an die hier Anwesenden: Gibt es aus der Sicht der Patientenvertretung oder aus anderer Sicht Nachfragen? – Frau Teupen von der Patientenvertretung, Sie haben das Wort.

**Frau Teupen:** Danke. –Sie haben ja interessante Sachen ausgeführt. Ich habe dazu eine Frage. Liegen die Unterlagen zu den Patientenpräferenzen eigentlich im Dossier vor, oder wo findet man diese Studie inklusive Fragebogen? Das war nicht ganz klar. Im Dossier findet man es auf die Schnelle nicht. Aber die Unterlagen sind eingereicht worden?

**Herr Dr. Dr. Bassus (Novo Nordisk Pharma):** Die wurden mit der schriftlichen Stellungnahme eingereicht. Das war eine Arbeit, die bei der GTH 2014 von Herrn Mondorf, Herrn Kalnins und einer dritten Person veröffentlicht wurde.

**Frau Teupen:** Inklusive Fragebogen?

**Herr Dr. Dr. Bassus (Novo Nordisk Pharma):** Der Fragebogen selbst nicht. Es gibt noch eine zweite Arbeit, in der genauer beschrieben wird, wie der Fragebogen aussieht.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Mayer, Sie hatten sich gemeldet.

**Herr Dr. Mayer:** Auch ich hätte eine Frage, was die Patientenbefragung betrifft. Da haben Sie ja gesagt: Die Patienten schätzen das Infektionsrisiko bei den plasmatischen Gerinnungsfaktoren zwei- bis dreimal höher ein. Ich würde jetzt gerne von den anwesenden Stellungnehmern wissen, wie denn tatsächlich das Restrisiko der plasmatischen Gerinnungsfaktoren gegenüber den anderen ist. Es gibt eine gefühlte zwei- bis dreifach erhöhte Risikosteigerung bei den plasmatischen. Aber gibt es tatsächlich vorhandenen Evidenz dafür, dass die plasmatischen eine höhere Infektionsrate haben, aktuell, nach den heutigen Standards, nicht vor 20 Jahren oder in den 80er-Jahren, sondern jetzt? Gibt es jetzt Daten dazu, wie die jetzigen Sicherheitsvorkehrungen sind und ob die das gewährleisten?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wer antwortet? Herr Bassus? Mich würde interessieren, Herr Dr. Tiede, ob Sie sich danach auch dazu äußern könnten. Ich spreche Sie dann direkt an. – Herr Bassus, Sie haben zunächst das Wort.

**Herr Dr. Dr. Bassus (Novo Nordisk Pharma):** Im Prinzip kann die Sicherheit nicht per se bestimmt werden. Dafür müsste man eine vergleichende Studie aufsetzen, die aber aus ethischen Gründen nicht möglich ist. Das heißt, wir können nur in die Vergangenheit schauen. Das ist das, was die Studie meines Erachtens am meisten beeinflusst hat: Die Teilnehmer haben in der Vergangenheit gesehen, wie Familienangehörige oder auch Freunde verstorben sind, und das begründet diese Angst, dass dies wieder passieren könnte.

Das Weitere betrifft das, was ich im zweiten Teil meiner Ausführungen vorgestellt hatte, also dass man aufgrund der Virusinaktivierungsverfahren berechnen kann, welche Viren eine Chance haben, diese zu überleben. Wie häufig kommen die vor? Hepatitis E: 1 zu 7.000. Wie wahrscheinlich ist es, dass das in einem Poolplasma vorkommt, in dem das Plasma von mindestens 1.000 Spendern enthalten ist? – Da kann man anfangen zu rechnen. Das hat bisher noch niemand getan. Aber so würde eine generelle Abschätzung möglich sein. Man könnte fragen, wie hoch die Infektionsrate innerhalb der Bevölkerung an Infektionsquellen ist, die nicht durch die Inaktivierungsverfahren eliminiert werden. Das hört sich jetzt kompliziert an, aber das wäre ein Ansatz, der möglich wäre.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Nachfrage, Herr Mayer?

**Herr Dr. Mayer:** Ich meine, die Chargen der plasmatischen Gerinnungsfaktoren sind letztendlich auch dokumentationspflichtig. Gibt es da keine Möglichkeit, nachzuerfolgen, wie die Infektionsrate der mit diesen Faktoren behandelten Patienten ist? Ich denke, das ist fixiert, dokumentiert. Sicherlich werden Erhebungen gemacht, wie sich Infektionen bei diesen Patienten äußern, oder ob welche beobachtet worden sind, wahrscheinlich, denke ich, über Jahrzehnte.

**Herr Dr. Dr. Bassus (Novo Nordisk Pharma):** Das wird natürlich gemacht. Es gibt ja diese *Really-backs*, die zurückgestellten Proben. Nur ist es so, dass die PCR zum Beispiel für die Hepatitis E erst

Ende 2014 soweit validiert sein wird, dass man sie einsetzen kann. Das heißt, wenn neue Viren auftreten, braucht die Diagnostikindustrie erst einmal eine ganze Menge Zeit, um einen Test zu validieren, der keine Falsch-Positiven oder Falsch-Negativen produziert. Das hätte ja enorme Konsequenzen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Weitere Nachfrage.

**Herr Dr. Mayer:** Das betrifft jetzt die zukünftigen, nicht bekannten Viren. Aber, wie gesagt, im Zeitraum zwischen den 80er-Jahren und heute sind ja auch Pathogene identifiziert worden, auch nachträglich. Letztendlich müssen Daten vorliegen, die dann retrospektiv von den 2000ern bis jetzt die Infektionsraten bei mit plasmatischen Faktoren behandelten Patienten mit mittlerweile bekannten Pathogenen aufzeigen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Bassus, Sie haben das Wort. – Ich sehe, Herr Dr. Tiede hat sich gemeldet. Meine Bitte wäre nun, dass Sie, Herr Mayer, wenn Herr Bassus geantwortet hat, Herrn Dr. Tiede eine Antwort ermöglichen. Wenn Sie dann noch eine Nachfrage haben, können Sie diese stellen. – Herr Bassus.

**Herr Dr. Dr. Bassus (Novo Nordisk Pharma):** Ich kann nur sagen, dass mir dazu keine Daten vorliegen. Ich gebe das Wort gerne an Herrn Tiede weiter.

**Herr Dr. Tiede (GTH):** Ja, wir haben einige Beispiele, wo tatsächlich erhöhte Durchseuchungsraten bei Patienten, die mit plasmatischen Gerinnungsfaktoren behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die solche Faktoren nicht bekommen haben, retrospektiv nachgewiesen wurden. Es gibt zum Beispiel die Studie der amerikanischen CDC, Center for Disease Control. Ich hatte schon erwähnt, dass die Durchseuchungsrate mit Parvovirus B19 bei Kindern, die mit plasmatischen Gerinnungsfaktoren behandelt werden, erhöht ist im Vergleich zur Rate bei Kindern, die mit rekombinanten Faktoren behandelt werden.

Insofern ist die Befürchtung einer nicht vollständigen pathogenen Sicherheit keine Emotionalität aufseiten der Patienten, sondern eine reale Größe, mit der Ärzte handeln müssen. Die britische Hämophilie-Behandler-Organisation UK CDHO hat eine klare Policy, dass alle Patienten mit Hämophilie, die neu behandelt werden, nur noch rekombinante Faktorkonzentrate bekommen. Mehrere Virologen und andere Experten schätzen zum Beispiel die Tatsache, dass wir nur drei Fälle von Blutproduktübertragung der Variante Creutzfeldt-Jakob, also BSE, hatten, als Glückfall ein. Bestimmte Umstände, die Abreicherungsraten im Herstellungsprozess und die doch nicht sehr hohe Häufigkeit im Spenderpool, haben dazu geführt, dass das nur selten nachgewiesen wurde, aber es ist klipp und klar nachgewiesen worden, dass BSE, Variante Creutzfeldt-Jakob, durch Blutprodukte übertragen wurde. Also, es gibt seltene, aber eindeutige Belege, dass auch heute noch Übertragungen von Infektionskrankheiten stattfinden.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Mayer noch einmal. Aber meine Bitte wäre, auch anderen die Gelegenheit zu geben, Fragen zu stellen.

**Herr Dr. Mayer:** Meine vorerst letzte Frage. – Ich bin ja kein Fachmann der Infektiologie, daher wollte ich fragen: Sind Durchseuchungsrate und Infektionsrate gleichzusetzen? Also, gibt es Untersuchungen, die letztendlich erhöhte Infektionsraten zeigen, oder ist das einfach nur der Nachweis einer Durchseuchung, das heißt, ob die pathologische Relevanz da ist, dass da etwas ausbricht? Ist diese Korrelation gegeben?

**Herr Dr. Tiede (DGHO):** Ärzte sind aufgrund der Leitlinien nicht dazu angehalten, engmaschig bei ihren Patienten zu überprüfen, wann und wie schnell sich der serologische Infektionsstatus bezüglich eines Virus geändert hat. Das müsste man sehr engmaschig tun, um das so beantworten zu können. Insofern ist in der Tat die Infektion als solche schwer beweisbar, zumal die Infektion ja auch auf anderen Wegen akquiriert werden kann. Das Einzige, was wir wissen, ist eben retrospektiv. Am Ende des Tages ist es häufiger bei den Kindern, die so behandelt wurden.

Ich muss sagen: Hier ist in meinen Augen eine Umkehr der Beweislast aus Überlegungen der Sicherheit wirklich angezeigt. Ich kann nicht sagen: Erst musst du mir beweisen, dass das wirklich durch das Produkt übertragen wurde. Dies würde ja einen Nachweis von Virus-DNA-Sequenzen usw. verlangen, was technisch im Einzelfall sehr schwierig ist. Die Ärzte wissen auch nicht, wann sich das Kind die Infektion zugezogen hat. Also hier, nur weil es nicht in allen Fällen bewiesen ist, quasi zu sagen, dass wir das Problem vollständig ignorieren, ist ärztlich nicht vertretbar, zumal es etliche Beispiele von mit DNA-Sequenz usw. klipp und klar nachgewiesenen Übertragungsfällen gibt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Herr Dr. Tiede. – Ich habe jetzt auf der Agenda Frau Dr. Müller, Frau Dr. Nahnauer, Frau Teupen und Frau Bickel. Frau Dr. Müller, Sie haben das Wort.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich habe eine Frage an Sie als Unternehmer und als Hersteller. Sie haben ja argumentiert, dass Turoctocog alfa kein neuer Wirkstoff wäre, da auf die aktivierten Faktor-VIII-Präparate abgehoben und gesagt: Das ist eigentlich kein neuer Wirkstoff, weil alle Faktor-VIII-Präparate diesen aktivierten Faktor VIII im Endeffekt als aktive Substanz haben. Ist das erst einmal richtig so? Ich frage deshalb, weil wir ja nicht nur die Wirkung – es wurde allgemein gesagt, dass die Wirkung vergleichbar ist –, sondern auch andere Aspekte betrachten, wenn wir ein neues Arzneimittel bewerten. Jetzt wurde ja relativ lange darüber diskutiert – ich denke, das ist auch einhellige Meinung der Stellungnehmer –, dass es zumindest ein Restrisiko bei diesen plasmatisch hergestellten Faktor-VIII-Präparaten gibt und unter Umständen auch Nachweise auf erhöhte Durchseuchungsraten. Da gibt es ja dann doch Unterschiede im Bereich der Sicherheit, und das Arzneimittel ist ja nicht nur die Wirksubstanz, sondern alles, was appliziert wird. Daher frage ich: Können Sie vielleicht ein bisschen darauf eingehen, wie Sie vor diesem Hintergrund sagen können, dass es kein neuer Wirkstoff ist?

**Herr Dr. Janssen (Novo Nordisk Pharma):** Frau Müller, ich gehe gerne darauf ein. Sie sprechen etwas völlig Richtiges an, nämlich dass neben dem Wirkstoff noch viele andere Aspekte wie Erregersicherheit ein Thema sind. Nur da ist es halt so, dass es auch auf Ebene des Faktors VIII – darum ging ja die Frage, die gestellt wurde – auch Unterschiede gibt. Das heißt, wenn wir sagen, der Faktor VIII ist der Wirkstoff, bekommen wir das Thema nicht gegriffen wie auch bei dem Faktor VIIIa, der letztendlich das wirkende Molekül im Körper ist. Das hat auch seinen Sinn, dass das das wirkende Molekül im Körper sein muss. Der Körper braucht inaktive Vorstufen, um dann ganz schnell ganz viel gerinnungsaktive Substanz zur Verfügung zu stellen. Das ist die Rationale dahinter, und diese gerinnungsaktive Substanz ist eben der Faktor VIIIa. Um das noch einmal zu erklären: Faktor VIIIa ist letztendlich nur eine Abspaltung der sogenannten B-Domäne vom Faktor VIII, und dadurch wird er dann zum Faktor VIIIa.

(Zuruf: Durch eine Umlagerung!)

– Durch eine Umlagerung, ja.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Zu meiner eigenen Sicherheit würde ich Sie, Herr Professor Wörmann, gerne fragen. Ich habe Sie im Grunde anders verstanden, nämlich dass Sie sagen: Die

pharmakokinetische Zusammensetzung ist im Grunde doch etwas anders. – Oder ist das meinerseits ein Missverständnis?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Zwei große Themen hatten wir bei Hämophilie in den letzten Jahren aus meiner Sicht: Zunächst die Probleme der Übertragung von Erregern; darüber haben wir hier diskutiert. Das zweite große Thema sind dann die Alloantikörper gewesen. Man hat auf einmal gemerkt, dass der Körper Antikörper gegen die Präparate gebildet hat; riesiges Thema: Große Verfahren sind eingerichtet worden, wie man diese Immunreaktion des Körpers gegen die Präparate unterdrückt. Dieses neue Präparat hier hat eine andere Aminosäure-Polypeptid-Struktur als die vorherigen. Insofern ist ja auch von der Zulassungsbehörde explizit nachgeschaut worden, wie hoch die Antikörperbildungsrate war. Die ist erfreulicherweise extrem niedrig; das macht eine hohe Sicherheit. Und das ist ein Argument, dass es nicht völlig identisch mit dem vorherigen Präparat war, auch wenn letztlich in der Zelle dasselbe dabei herauskommt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. Schönen Dank. – Auf der Agenda jetzt Frau Dr. Nahnauer.

**Frau Dr. Nahnauer:** Ich komme noch einmal auf die Frage von Herrn Mayer zurück. Also, wir haben ja ein Transfusionsgesetz; darin wird ein Hämophilieregister beschrieben, wenn ich das so richtig in Erinnerung habe. Das heißt, hier muss es eigentlich auch Daten aus Deutschland geben. Die Daten aus UK und den USA sind ja schön, sie sind bekannt. Mich würde jetzt noch einmal interessieren: Welche Daten liegen Ihnen aus Deutschland vor? Das ist die erste Frage.

Die zweite Frage geht in Richtung Antikörper. Inwieweit haben Sie Unterschiede zu den rekombinanten Produkten, die schon am Markt sind, feststellen können? Welche Ausführungen können Sie dazu machen?

**Herr Dr. Janssen (Novo Nordisk Pharma):** Im Deutschen Hämophilieregister werden Werte erfasst wie zum Beispiel, wie viel verbraucht wird. Wir wissen daher auch, wie viel Faktor VIII in Deutschland verbraucht worden ist. Weitere Informationen kann letztendlich, wie ich denke, Herr Dr. Tiede geben und eventuell mehr dazu sagen, was dieses Register bewirken kann und inzwischen bewirkt hat – wenn ich das anregen darf.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Erlauben Sie, dass die Frage an Herrn Dr. Tiede weitergeht?

**Frau Dr. Nahnauer:** Gerne. Wer Auskunft geben kann, soll antworten.

**Herr Dr. Tiede (GTH):** Die Fragen, die Sie nach Übertragungsfällen von Viruserkrankungen und anderen Infektionen stellen, werden im Deutschen Hämophilieregister überhaupt nicht thematisiert. Das ist kein Bestandteil dieser Abfrage.

Die von mir genannten Studien aus Nordamerika sind übrigens auch dort nicht aus Hämophilieregistern, sondern das sind Querschnittsuntersuchungen, wo eine Zahl von Hämophiliekindern zu bestimmten Zeitpunkten untersucht wird. Das sind auch dort keine Registerdaten. Ein Register aufzusetzen ist auch schwierig angesichts der Vielfalt von möglichen Infektionserregern und auch der Herausforderung, die ja hier eben immer in der Zukunft liegt. Deshalb können wir solche Daten aus Hämophilieregistern heraus nicht liefern. Es gibt einzelne Fallpublikationen, aber keine systematischen Erfassungen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Bassus, Sie wollen ergänzen? – Okay.

**Herr Dr. Bassus (Novo Nordisk Pharma):** Das Problem bei den Registern ist ja, dass es nicht-interventionelle Studien sind; das heißt, wenn ich weiterführende Untersuchungen machen möchte, auch vielleicht DNA-Untersuchungen, müsste ich den Patienten anders behandeln, als wenn er nicht in der Studie wäre. Da diese Studien über 10, 20 Jahre laufen müssten, würde das dann eine klinische Studie bedeuten, wo der pharmazeutische Unternehmer für 20 Jahre das Präparat bereitstellen muss. Es macht das Ganze so kompliziert, dass in Registerstudien keine interventionellen Studien stattfinden dürfen und dass deshalb auch keine zusätzlichen Untersuchungen gemacht werden dürfen, weil ich, wenn ich zusätzlich Blut abnehmen würde, den Patienten unterschreiben lassen müsste, dass er damit einverstanden ist, dass bei ihm eine DNA-Untersuchung gemacht wird. Ich glaube, aufgrund dessen wurden diese Studien bisher so noch nicht durchgeführt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Eine ergänzende Frage von Frau Dr. Nahnauer.

**Frau Dr. Nahnauer:** Gleichwohl – da werden Sie mir ja zustimmen – kann man Kohortenstudien zwischen plasmatisch und rekombinant machen. Das ist doch kein epidemiologisches Zauberwerk.

(Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ist das ein Angebot der Kassen, sich daran zu beteiligen?)

– Das ist, denke ich, wenn Sie Sicherheitsbedenken anmelden, erst einmal die Pflicht derjenigen Hersteller, die die Produkte vertreiben.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann, wenn Sie Wert darauf legen, dass Ihre Frage und eine entsprechende Antwort auch protokolliert werden, dann müssten Sie die Frage noch einmal wiederholen.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich ziehe das zurück.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, gut. Ich glaube, das brauchen wir jetzt hier auch nicht zu klären. – Frau Nahnauer, ich teile die Einschätzung. Ich könnte mir vorstellen: Wenn dem pharmazeutischen Unternehmen diese Zahlen irgendwie präsent gewesen wären, hätte er deutlich gemacht, wie die Zahlen sind, um einfach die Verbesserung der Versorgungssicherheit zu dokumentieren. Aber da ergehe ich mich jetzt in Vermutungen. – Sie sind noch einmal dran.

**Frau Dr. Nahnauer:** Welche Ausführungen können Sie zur Antikörperproblematik machen? Welche Erfahrungen liegen Ihnen vor, dass bei Ihrem Produkt die Gefahr einer Antikörperbildung geringer ist als bei den anderen rekombinanten Produkten, die am Markt sind?

**Herr Dr. Janssen (Novo Nordisk Pharma):** Zunächst möchte ich, bevor wir darüber reden - ich denke, dass Sie Hemmkörper meinten -, kurz erläutern, was Hemmkörper eigentlich sind. Hemmkörper bedeuten, dass ein Faktor VIII, wenn ich ihn spritze, schlichtweg abgefangen wird und dann nicht mehr wirken kann. Das ist natürlich für den Patienten unangenehm, weil er dann trotz der Substitution keinen Schutz mehr hat und man gewisse Maßnahmen einleiten muss, um diesen Antikörper bzw. Hemmkörper wieder zu eliminieren. Deswegen schaut man bei neu zugelassenen Produkten dort auch sehr genau hin. Das macht man übrigens auch bei sozusagen Faktor-VIII-wirkstoffgleichen Produkten, wenn diese Produkte eine Veränderung in der Herstellung haben. Es gab bei plasmatisch hergestellten Faktoren die Erfahrung, dass sich, wenn das Herstellungsverfahren zur Virusabreicherung verändert wird, auch das Risiko für Hemmkörper verändern kann. Insofern muss man für jedes



neue Produkt, sogar bei einem neuen Octocog-alfa-Präparat mit einem anderen Herstellungsverfahren, einem anderen Abreicherungsverfahren, einer anderen Hamster-Zelle oder sonstigen Zelle, wo es hergestellt wird, belegen, dass man kein erhöhtes Hemmkörperisiko hat.

Nun zu Ihrer Frage des geringeren Hemmkörperisikos: Wir haben in den Studien bei 214 Patienten, die untersucht wurden, keinen Hemmkörper gefunden. Es wurde ein oberes Konfidenzintervall definiert, und dieses obere Konfidenzintervall wurde auch dann in der Erwachsenenstudie deutlich unterschritten, sodass die Behörde davon ausgeht, dass es ein sicheres Produkt ist. Deswegen konnte dann auch die Zulassung erteilt werden. Die 214 Patienten übersteigen übrigens die Anzahl der Patienten, die normalerweise für die Zulassung eines Produkts gefordert werden; das heißt, wir haben dort eigentlich noch eine zusätzliche Untersuchungssicherheitsmarge, was die Anzahl der Patienten betrifft, eingebaut.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Kann man das Design, das Sie gerade genannt haben, dem Dossier entnehmen, oder wo sind die Zahlen? Ich frage das des Verständnisses wegen.

**Herr Dr. Janssen (Novo Nordisk Pharma):** Wir haben die Studien nicht in Modul 4 des Dossiers aufgeführt, sondern einen Anhang gebildet. In diesem Anhang zu Modul 4 sind die Zahlen enthalten, auch mit der genauen Angabe des oberen Konfidenzintervalls und der effektiv berechneten 97,5-prozentigen oberen Konfidenz.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Janssen. – Herr Bassus, Sie hatten sich eben zwischenzeitlich gemeldet. Ich weiß nicht, ob Sie noch ergänzen wollen. Dann würde ich Ihnen das Wort geben. Danach Frau Nahnauer noch einmal.

**Herr Dr. Dr. Bassus (Novo Nordisk Pharma):** Ergänzend zu der Hemmkörper-Problematik möchte ich noch erwähnen, dass der Faktor nur ein kleiner Spieler in diesem ganz großen System ist, ob sich ein Hemmkörper entwickelt. Ein Patient hat mehrere Risikofaktoren, die unterschiedlich stark bewertet werden. Der wichtigste Faktor ist sicherlich die Genmutation. Auch hier gibt es verschiedene Abstufungen, und Herr Oldenburg hat jetzt gerade im Mai auf der WFH in Melbourne noch einmal einen Übersichtsvortrag gehalten, in dem er alle Faktoren aufgelistet hat, die die Entstehung eines Hemmkörpers beeinflussen könnten. Da wurden auch das Behandlungsschema genannt, die Intensität der Behandlung, das Alter des Kindes bei der ersten Gabe – da wurde ein Risikomoment genommen, als die erste Gabe vollzogen wurde, also: Hat das Kind geblutet oder hat es eine Impfung?

Es gibt also insgesamt acht oder neun Parameter, die die Entstehung eines Hemmkörpers beeinflussen können, und nur einer davon ist eben das Produkt. Wenn man das mathematisch weiterentwickelt, bedeutet das natürlich, dass man sehr große Zahlen an Patienten bräuchte. Man müsste ja Patienten, die dieselbe Mutation, dasselbe Alter haben, die zur selben Zeit zwei verschiedene Produkte bekommen haben, matchen, um feststellen zu können, dass ein Produkt dem anderen über- oder unterlegen ist. Von daher ist es nicht zu erwarten, dass man für diese sehr selten vorkommenden Hemmkörper bei zuvor behandelten Patienten in naher Zukunft eindeutige harte Daten bekommt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Nahnauer, Sie haben noch eine weitere Frage.

**Frau Dr. Nahnauer:** Ich fasse einmal zusammen. Sie können keine Aussage zu einem Vergleich Ihres Produktes mit anderen Produkten machen, was Hemmkörper-Hämophilie betrifft. Das habe ich dem jetzt entnommen.

Eine Frage geht noch an Herrn Tiede. Wir haben ja große Zentren in Deutschland, die mit Hämophilie umgehen – also Bonn, München usw. Gehen Sie als Gesellschaft nicht an die dort vorhandenen Daten und gucken, wie die unterschiedlichen Risiken sind?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Tiede, bevor Sie antworten, würde ich gerne Herrn Bassus noch einmal die Gelegenheit geben. Er wollte spontan, glaube ich, auf diese Zusammenfassung von Frau Dr. Nahnauer eingehen, wie im Grunde die Wertung zu erfolgen hat.

**Herr Dr. Dr. Bassus (Novo Nordisk Pharma):** Auf die Frage, die Sie gestellt haben, kann man es als Antwort nicht stehen lassen, dass wir uns nicht mit auf dem Markt befindlichen Produkten vergleichen können. Es ist einfach wissenschaftlich zweifelhaft, wenn wir uns mit anderen Produkten vergleichen. Die pivotalen Studien der Mitbewerber im rekombinanten Bereich wurden zum Teil unter unterschiedlichen Bedingungen gestartet. Das fängt schon damit an, ob der untere Aktivitätswert für den Faktor VIII 1 oder 2 Prozent war. Da wurden Ein- und Ausschlusskriterien, das Alter, die Dosierungsfrequenz, die Dosierungshöhe verändert. Deshalb wurde bei uns im Paul-Ehrlich-Institut – ich war dort vier Jahre und habe da klinische Prüfungen assesst – immer klar gesagt: Zwei verschiedene Studien werden nicht miteinander verglichen; die sind wie Äpfel und Birnen.

Deshalb können wir zwar sagen, wir sind mit unseren Daten mindestens genauso gut wie die Mitbewerber, in den pivotalen Studien, wenn man sich die Zahlen anguckt, sogar besser, aber das würden wir jetzt nicht als medizinisch wichtige Information ansehen, weil man generell zwei verschiedene Studien nicht vergleichen sollte.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank. – Jetzt geht es um die Antwort von Ihnen, Herr Dr. Tiede, auf die Frage von Frau Nahnauer. Zahlen, Facts, Figures. Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Tiede (GTH):** Ich bin ja mehr methodisch gefragt worden, ob wir in Deutschland nicht Studien machen, um Zahlen in Erfahrung zu bringen.

**Frau Dr. Nahnauer:** Nein, ich hatte Sie gefragt, ob sich aus den Daten, die in den großen Hämophiliezentren vorhanden sind, keine Schlussfolgerungen hinsichtlich einer Risikobewertung ergeben. Das war die indirekte Frage; ich habe sie vielleicht nicht so klar formuliert wie jetzt.

**Herr Dr. Tiede (GTH):** Deutsche Zentren nehmen selbstverständlich vor allem an internationalen Projekten teil. Zu dieser Thematik des Problems: Man braucht sehr große Patientenzahlen aufgrund der vielen Einflussfaktoren, die auf das Hemmkörperisiko wirken. Herr Bassus hat acht Faktoren genannt. Dem kann man ungefähr zustimmen, plus/minus. Von daher braucht man natürlich schon eine relativ große Zahl von Patienten, um dann auch noch sechs verschiedene Produkte angesichts der vielen anderen Einflussfaktoren untereinander vergleichen zu können.

Deutsche Zentren haben zum Beispiel kürzlich an der RODIN-Studie teilgenommen. In dieser Studie hat man in einem großen Patientenkollektiv von Kindern, die zum ersten Mal Faktor bekommen – sie haben ja das allerhöchste Risiko, bei der Erstbegegnung mit dem fremden Faktor einen solche Hemmkörper zu entwickeln –, bezüglich der Produktklassen plasmatisch vs. rekombinant keinen Unterschied gefunden. Man hat innerhalb der Klassen Unterschiede gesehen, also quasi in Subgruppenanalysen hat man gesehen, dass zum Beispiel rekombinant der zweiten Generation schlechter war als rekombinant der ersten und dritten Generation. Frühere Studien hatten gezeigt, dass auch innerhalb der plasmatischen Faktoren Unterschiede bestehen. Es ist immer die Frage, ob es wissenschaftlich korrekt ist, dann post hoc solche zu Gruppenanalysen zu machen. Aber zur Frage eines

Klassenunterschiedes rekombinant vs. plasmatisch ist der Stand der Wissenschaft selbstverständlich die RODIN-Studie, die einen solchen Klassenunterschied explizit nicht zeigt.

Wichtig ist aber auch hier der Fokus auf die Patientengruppe, die zur Immunogenität eines Faktorkonzentrates eigentlich viel mehr aussagt. Wenn ich Babys nehme, wo so viele Faktoren darauf einwirken, ob das Kind einen Hemmkörper bekommt oder nicht, ist das Ergebnis immer wacklig und unsicher. Wir bräuchten riesige Studien, um da vergleichen zu können. Die viel bessere Population für die Frage, ob ein neues Faktorkonzentrat immunogen ist, ist die Patientengruppe, die seit vielen Tagen bereits behandelt wird, die sogenannten PTPs, die Previously Treated Patients. Die hatten mindestens 150 Injektionen und haben in dieser Zeit keinen Antikörper entwickelt. Das sind die toleranten. Und wir wissen aus der Vergangenheit, dass zum Beispiel Modifikationen im Herstellungsprozess einzelner Faktorkonzentrate in dieser Gruppe der PTPs ein Signal zeigten, zum Beispiel durch auf einmal erhöhte Neubildungsraten von Antikörpern. Das ist der definitive Test. Das ist deshalb auch für die EMA das entscheidende Kriterium vor der Zulassung eines solchen Produkts, ob in dieser Gruppe der PTPs die Hemmkörperrate – – Da wird eine Obergrenze festgelegt, wie viel Prozent maximal entstehen dürfen, und dann muss die Studie mit 97,5 Prozent Konfidenzintervall belegen, das sie darunter liegt, sonst wird das Produkt gar nicht zugelassen. Das ist für dieses Produkt der Fall, und das sehe ich auch als einen sehr wirksamen Mechanismus an, um die Immunogenität von neuen Faktorkonzentraten zu untersuchen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Herr Dr. Tiede. – Frau Nahnauer, ich nehme an, das war relativ zufriedenstellend.

**Frau Dr. Nahnauer:** Danke, ja.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Frau Teupen, Sie hatten sich gemeldet.

**Frau Teupen:** Ich ziehe zurück.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Dann Frau Bickel, danach Herr Kaiser, Frau Urban und Herr Mayer.

**Frau Bickel:** Mich würde noch einmal interessieren, welchen Stellenwert denn die plasmatisch gewonnen Faktor-VIII-Präparate haben. Sie werden ja nach wie vor verordnet. In welchen Konstellationen setzt man diese ein?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wer antwortet? – Herr Dr. Bassus.

**Herr Dr. Dr. Bassus (Novo Nordisk Pharma):** Die plasmatischen Produkte sind per Gesetz zugelassen und sicher und dürfen dementsprechend verschrieben und angewandt werden.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Bickel hat erneut eine Frage.

**Frau Bickel:** Darum ging es mir jetzt nicht; da habe ich mich missverständlich ausgedrückt. Mir ging es eigentlich um den klinischen Stellenwert. Vielleicht könnten Sie, Herr Dr. Tiede, auch noch etwas dazu sagen.

**Herr Dr. Dr. Bassus (Novo Nordisk Pharma):** Es gibt Produkte, die zusätzlich einen Von-Willebrand-Faktor beinhalten. Das wäre für mich jetzt eine klinische Indikation, dass ein Patient dann,

wenn er beide Erkrankungen hat, sowohl eine Hämophilie A als auch einen Von-Willebrand-Faktor, ein Produkt braucht, in dem beide Moleküle vorkommen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Bickel, war das zufriedenstellend?

**Frau Bickel:** Nein. – Mich interessiert die Antwort von Herrn Dr. Tiede.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Weitere Antwort von Herrn Dr. Tiede.

**Herr Dr. Tiede (GTH):** Ihre Frage geht in eine ganz wichtige Richtung. Dass plasmatische Gerinnungsfaktoren in Deutschland ungefähr einen Anteil von 50 Prozent haben, heißt selbstverständlich nicht, dass 50 Prozent der Patienten, insbesondere der neu einzustellenden Kinder mit Hämophilie A, auf plasmatische Faktoren eingestellt werden. Dieser Anteil ist viel geringer. Die meisten Kinder, die heutzutage erstmals eingestellt werden, werden aus den bisher hier schon diskutierten Gründen auf ein rekombinantes Konzentrat eingestellt.

Der Umsatz der plasmatischen Faktorkonzentrate speist sich zu einem sehr großen Teil erstens aus älteren Patienten, die aus traditionellen Gründen gerne bei ihrem Faktorkonzentrat bleiben möchte, zweitens aus Patienten, die sogenannte Immuntoleranztherapien bekommen, also Patienten, die Hemmkörper entwickelt haben. Man behandelt diese Hemmkörper ja mit sehr, sehr großen Mengen von Faktorkonzentraten über einen langen Zeitraum. Etliche meiner Kollegen haben den Eindruck, dass dies mit plasmatischen Faktorkonzentraten erfolgreicher verläuft als mit rekombinanten. Das ist wissenschaftlich nicht belegt. Es kann aber sein, dass da etwas dran ist, denn plasmatische Faktorkonzentrate enthalten auch andere Beiprodukte; Zytokine, Immunglobuline usw. sind da zum Beispiel zu nennen. Die dritte Gruppe, bei denen plasmatische Faktorkonzentrate eingesetzt werden, sind selbstverständlich Patienten mit Von-Willebrand-Syndrom. Die Verkaufszahlen für den deutschen Markt unterscheiden hier nicht, an welchen Patienten das gegangen ist. Wir haben sowohl Hämophilie-Patienten, die gleichzeitig ein Von-Willebrand-Syndrom haben – das ist gar nicht so selten –, und wir haben natürlich die Gruppe der echten Von-Willebrand-Patienten, die auch alle plasmatische Faktor-VIII-Produkte erhalten.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Herr Dr. Tiede. – Zusatzfrage von Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Würden man denn auch umstellen von einem plasmatischen auf ein rekombinantes Präparat? Ich hatte es jetzt so wahrgenommen, dass man Kinder hauptsächlich auf rekombinante einstellt, das heißt, eigentlich müssten die plasmatischen ja mit der Zeit abnehmen, weil die älteren Patienten versterben und die nächsten Generationen nachwachsen. Aber gibt es Gründe, dass man von rekombinant auf plasmatisch und umgekehrt wechselt?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Bickel, ich gehe davon aus, die Frage ist an Herrn Dr. Tiede gerichtet?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir können es auch gemeinsam beantworten. Wir haben das in unserer Stellungnahme zitiert. Der Link findet sich in unserer Stellungnahme. Die deutschen Hämophilie-Registerdaten sind 2013 zuletzt publiziert worden. Da sieht man, dass die Rate der plasmatischen in etwa stabil bleibt und die der rekombinanten ansteigt. Ich glaube, das hat extrem mit konservativen Erfahrungen der immer schon mit plasmatischen erfolgreich behandelten Patienten zu tun. Die wechseln nicht. Wer HIV, Hepatitis C, Hepatitis B überlebt hat und plasmatisch gut behandelt

wird, bleibt dabei und hat heute eine gute Lebenserwartung. Die Neuen werden auf rekombinante eingestellt. Das geht aus den Daten dort gut hervor. Der Link zu der Veröffentlichung aus 2013 findet sich in unserer Stellungnahme.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Tiede, wollen Sie noch ergänzen? – Nein. Dann haben Sie, Herr Kaiser, das Wort.

**Herr Dr. Kaiser:** Es sind schon einige Themen angesprochen worden. Deswegen kann es sein, dass ich mit ein paar Nachfragen auf zwei, drei Themen zurückkomme.

Eine Vorbemerkung: Es klang in der Stellungnahme von Novo Nordisk so durch, dass eine bestimmte Art und Weise der Aufbereitung von Daten nicht möglich wäre. Sie hatten eben auch erwähnt, dass Sie deswegen die Studien im Anhang dargestellt haben. Ganz grundsätzlich sieht die Dossievorlage vor, dass Sie unter „weitere Unterlagen“ weitere Unterlagen vorlegen können. Das haben Sie zum Teil auch gemacht, aber Sie haben es genau für den eigentlichen Vergleich eben nicht gemacht. Sie haben also nicht wissenschaftlich systematisch versucht, einen Vergleich zwischen Ihrem Präparat und welcher Vergleichstherapie auch immer vorzulegen. Vielmehr haben Sie Ihre einarmigen Zulassungsstudien im Anhang dargestellt, aber keine tatsächliche Recherche und systematische Darstellung der Vergleichsstudien. Ich will das erst einmal nur darstellen, weil das vielleicht auch für andere Verfahren relevant ist, nicht dass der falsche Eindruck entsteht, das wäre aufgrund der Dossievorlage nicht möglich gewesen. Sie haben diesen Weg gewählt. Andere Hersteller in anderen Verfahren haben übrigens einen anderen Weg gewählt; die haben genau solche Vergleiche durchgeführt, die man dann auch bewerten konnte. Umso schwieriger ist es jetzt natürlich, nicht nur für uns in der Bewertung, sondern auch für das Gremium, Aussagen wie: „Unser Präparat ist sicher, wir haben weniger Hemmkörperbildung“, zu bewerten. Einmal wird gesagt: „Na ja, kann man die Studien wohl gar nicht vergleichen“, beim nächsten Mal aber: „Wir können auf jeden Fall sagen, dass wir mindestens gleich gut sind wie die anderen“. Das passt für mich alles nicht zusammen. Diese Aussagen kann man gar nicht abschließend bewerten, weil Sie eine systematische Aufbereitung – ich sage das noch einmal – Ihrer Daten im Vergleich zu den Daten eines Vergleichspräparates nicht vorgenommen haben. Das hätten Sie in dem Dossier machen können. Dazu sind Sie eigentlich auch aufgefordert.

Zum Punkt Versorgungssicherheit möchte ich kurz sagen: Ihre Argumentation ist nicht ganz unproblematisch, wenn Sie sagen, dass das zusätzliche Zur-Verfügung-Stellen eines Präparates per se einen Zusatznutzen darstellt. Dem haben auch andere Stellungnehmer widersprochen. Das ist jetzt aber ein anderer Punkt. Ich will auf Folgendes hinaus: Wenn Sie das neue Präparat mit einem älteren vergleichen und dann sagen, dass da ein Zusatznutzen ist, dann können Sie, wenn Sie von der anderen Richtung schauen, sagen: Damit hat das andere Präparat, das ältere, die Vergleichstherapie, einen geringeren Nutzen. Das ist ja eine Beziehung. Angenommen, jetzt kommt das nächste Faktor-VIII-Präparat und wird mit Turoctocog verglichen: Wenn das deswegen, weil es jetzt auch da ist, einen Zusatznutzen gegenüber Turoctocog hat, hieße das doch, Turoctocog alfa hätte jetzt einen geringeren Nutzen als das andere Präparat, weil plötzlich ein neues Präparat da ist, das die Versorgungssicherheit erhöht. Ich will nur auf die logische Problematik Ihrer Argumentation zum Zusatznutzen aufmerksam machen; ich teile sie nicht.

Die letzte Frage, die ich stellen möchte, geht auf das zurück, was Frau Teupen zur Patientenbefragung angesprochen hatte. Sie haben diese Patientenbefragung unabhängig davon, ob sie jetzt tatsächlich den Zusatznutzen beeinflussen kann oder nicht, in Ihrer Stellungnahme angeführt, führen dazu aber nur eine Abstract-Präsentation als Zitat an. Dadurch lässt sich eine solche Befragung natürlich überhaupt nicht beurteilen. Sie haben eben noch eine weitere Publikation erwähnt, oder Sie

haben zumindest erwähnt, dass es irgendwo noch etwas gibt, wo der Fragebogen sichtbar ist. Gibt es zu dieser Patientenbefragung eine ausführliche Publikation, vielleicht sogar einen Bericht, aus dem man die Befragung tatsächlich beurteilen kann hinsichtlich dessen, wie sie durchgeführt wurde, was genau gefragt wurde, was untersucht worden ist, was geplant worden ist, oder ist Ihnen das nicht bekannt?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Janssen, bevor Sie antworten: Der erste Aspekt, den Herr Kaiser angesprochen hat, ist natürlich eine Frage der Bewertung. Ich habe mich bewusst zurückgehalten, weil Fragen der Bewertung nachfolgende Aufgaben des Ausschusses sind; er beschäftigt sich damit. Es gibt Fragen zum Verfahren, Hinweise, Behauptungen, Argumente, dann Fragen zu Beleg, Nachweis usw. usf. und dann Fragen der Bewertung. Das ist aber der zweite Verfahrensschritt. Sie können sich jetzt dazu äußern, aber ich lasse es dann einfach so im Raum stehen.

Ein anderer Punkt ist in der Tat noch einmal die Frage nach der Patientenbefragung. Das ist eine klassische Nachfrage. – Legen Sie los, Herr Janssen.

**Herr Dr. Janssen (Novo Nordisk Pharma):** Herr Kaiser hat da natürlich einen wichtigen Punkt angesprochen. Die Frage ist: Lässt sich das, was mit Turoctocog alfa untersucht wurde, in das Modul 4 einarbeiten? Wir haben uns das sehr intensiv angesehen. Wir sind jetzt sogar fast an dem Punkt, zu fragen – da besteht eine gewisse Verwandtschaft zu der Frage –: Ist hier eine Dossierpflicht gegeben? Ich darf kurz noch einmal erläutern, wie das hinsichtlich der Zulassungsstudien für neue Faktor-VIII-Präparate läuft. Da ist eigentlich eine ganz zentrale Studie – das kennt man bei anderen Präparaten gar nicht so –, das ist ganz simpel: Man braucht eine Pharmakokinetik-Studie im Vergleich zu einem bisherigen Präparat, in der gezeigt wird, dass die Faktor-VIII-Aktivität, die ich erreiche, gleich ist. Das heißt, ich schaffe es bereits mit einer Pharmakokinetik-Studie, weil eben davon ausgegangen wird, dass nach dem Faktor VIII die Wirkung gleich ist und dass mit einer Pharmakokinetik-Studie und der Zulassung eine ganz starke Säule entsteht. Wir haben uns dort mit Advate® verglichen. Daraufhin wurden dann nicht vergleichende Studien, um weitere Punkte der Sicherheit zu untersuchen, durchgeführt. Dazu haben wir im Dossier in Modul 4 keine Sektion gefunden, wo wir das einfügen konnten. Sie haben zu Recht gefragt: Warum haben Sie es dann nicht unter „weitere Untersuchungen“ eingefügt? – Das liegt schlichtweg daran, dass unsere Zusatznutzenkategorien, die wir angesteuert haben, eben Versorgungssicherheit und Integration in ein normales soziales Leben, nicht mit den Studien untersucht worden sind. Vielmehr waren sie nur mit Evidenzlevel V anzusteuern. Da bestand das Problem der Durchführbarkeit der Studien. Das hatten wir schon vorhin bezüglich der Versorgungssicherheit anklingen lassen. Insofern ist da wirklich so ein kleiner Link zur Frage der Dossierpflicht, ja oder nein.

Jetzt zur Frage nach der Patientenbefragung. Da merken Sie zu Recht an, dass der Abstract keine große Methodik dazu geliefert hat, sprich die exakte Beschreibung, welche Fragen genau gestellt wurden. Das liegt in der Natur der Sache. Das ist eine ganz neue Untersuchung. Sie wurde in Deutschland durchgeführt, aber es gibt noch keine Originalpublikation speziell zu dieser Befragung. Es gibt zwar zu dem Kollektiv eine Originalpublikation, aber nicht zu dieser speziellen Befragung. Das hat die Gruppe um Herrn Mondorf in *Haemophilia* 2013 publiziert. Aber zu dieser gezielten Befragung, die Sie ansprechen, haben wir bisher nur den Abstract. Das müssen wir so sehen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Eine Zusatzfrage: Wann liegt etwas zu dieser Patientenbefragung vor? Wann erwarten Sie da die Finalisierung? – Herr Bassus, wollen Sie antworten?

**Herr Dr. Dr. Bassus (Novo Nordisk Pharma):** Da müssen wir mit Herrn Mondorf und Herrn Kalnins reden, wann sie vorhaben, eine Vollpublikation zu schreiben. Darauf haben wir keinen Einfluss. Üblicherweise wird es in den nächsten drei Monaten passieren, bevor es, einfach gesagt, niemanden mehr interessiert. Aber wir wissen nicht, wie Zeit zur Verfügung steht. Alternativ könnten natürlich Herr Mondorf oder Herr Kalnins auch beschreiben, wie genau die Befragung durchgeführt wurde. Das wäre eine Alternative.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Na gut, muss jetzt schlichtweg abgewartet werden. Okay. – Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Vielleicht können Sie es gar nicht beantworten: Sie haben ja diese Patientenpräferenzstudie vorhin trotzdem mit einigen Zahlen belegt. Demnach gibt es eine große Zahl von Patienten, die gerne wechseln würden. Ich bin jetzt ein bisschen verwirrt. Nach Ihrer Aussage bekommen Babys die rekombinanten Präparate und die Älteren bleiben bei ihren plasmatischen. Da muss ich fragen: Haben Sie in der Studie sehen können, dass es Unterschiede im Alter gab? Eigentlich müsste sich ja logischerweise daraus erschließen, dass die Älteren dabei bleiben, obwohl sie natürlich auch durch langjährige Erfahrung vielleicht die Gefahr viel besser kennen. Können Sie das aus dem Abstract sehen?

**Herr Dr. Janssen (Novo Nordisk Pharma):** Der Abstract selbst gibt das noch nicht her. Insofern müssen wir auch da auf weitere Publikationen warten. Aber Sie sprechen völlig zu Recht an, denke ich, dass hier vielleicht gewisse Unterschiede zwischen den Altersgruppen bestehen. Man muss hier auch das berücksichtigen, was Herr Dr. Tiede vorhin gesagt hat. Entscheidend ist aber, dass wir einen hohen Anteil an Patientenpräferenzen haben, der bei anderen Produkten sicherlich so nicht zu finden ist.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Danke für den Hinweis. – Frau Thiele, Sie wollen ergänzen? Ich muss darauf hinweisen, dass ich auch noch andere Fragesteller auf der Agenda habe. Das wird abgearbeitet. – Frau Dr. Thiele, Ergänzung.

**Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk Pharma):** Ich will wirklich nur kurz ergänzen. Im Grunde ist das nur ein Beweis dafür, dass wir ganz klar feststellen wollen, dass die rekombinanten Faktoren eine Vergleichstherapie für Turoctocog alfa darstellen sollen, einfach aufgrund der Patientenpräferenzen und der Versorgungsrealität im deutschen Versorgungsalltag. Das ist alles. Wir wissen natürlich sehr genau, dass wir dazu keine statistisch signifikanten Studien haben.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Dr. Thiele, genau das ist der Punkt. In diesem Ausschuss geht es um Facts und Figures und darum, ob die belastbar und streng wissenschaftlich aufbereitet sind. Das ist das Thema hier. – Frau Thiele.

**Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk Pharma):** Ich denke, es ist wirklich so. Wir sind hier in einem besonderen Indikationsumfeld. Nicht umsonst stellen wir die Dossierpflicht infrage. Wir haben aus der Diskussion hier auch schon ganz deutlich gesehen, dass das nicht so ganz einfach ist. Darüber wurde auch am 30. April hier in diesen Räumen diskutiert. Diese Art der Produkte ins klassische AMNOG-Verfahren einzubeziehen, stellt, denke ich, eine Schwierigkeit dar. Damals, als die Studien für Turoctocog alfa durchgeführt wurden, war das Ganze auch noch nicht so anhängig; das muss man ganz klar sagen. Es ist sicherlich so, dass man sich, wenn man in 2016, 2017, 2018 einen Faktor einführt, mit ganz anderen Fragestellungen im Vorfeld und auch in einer Beratung beim G-BA auseinandersetzen wird.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** So ist es. – Herr Bassus, ergänzend.

**Herr Dr. Bassus (Novo Nordisk Pharma):** Ergänzend gerade noch einmal zur Patientenpräferenz. Es ist natürlich extrem schwer, etwas in Zahlen zu fassen, wenn die Ursache emotional ist. Das heißt, wenn ich einen Patienten habe, dessen Schwager oder Cousin an HIV gestorben ist, und sage, dieser Patient soll ein plasmatisches Produkt bekommen, dann kann ich nicht berechnen, mit welcher Wahrscheinlichkeit er Ja oder Nein sagt. Ich denke, das muss man so hinnehmen. Der Patient selbst wird sich informieren, welche Vor- und Nachteile das jeweilige Produkt hat. Und wenn der Patient mit einer vorgefertigten Meinung kommt – das sagte Herr Tiede auch –, ist es fast unmöglich für den Arzt, ihn zu überreden, zu sagen: Nein, für dich ist das andere besser. – Dieser Punkt lässt sich wirklich nicht in Zahlen ausdrücken, weil jeder Mensch anders ist. Das Risiko ist verschieden. Die Verarbeitung von Verlust oder von Tod ist verschieden. Dementsprechend ist es unserer Meinung nach unmöglich, das zu quantifizieren.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich will es jetzt nicht bewerten, aber ich gebe einfach nur zu bedenken, dass wir ein reglementiertes Verfahren haben, wo der Gesetzgeber entschieden hat, wo eine Darlegungslast ist, wo eine Beweislast ist, welche Evidenz anzulegen ist etc. Wir sind insofern auch rechtsstaatlich an ganz bestimmte Kriterien gebunden. – Frau Urban, dann Herr Mayer und Frau Müller.

**Frau Dr. Urban:** Hat sich erledigt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Erledigt, okay. – Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Ich hätte noch tausend Fragen zu dem Gesagten. Die Frage ist, ob ich zur Temperatur, Verbesserung der Lebensqualität schon etwas sagen darf oder ob das später kommt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Sie können ja mit der ersten beginnen, und dann kommen die 999 danach. Ich schaue nur ein bisschen auf die Uhr.

**Herr Dr. Mayer:** Nur ganz kurz. Ich habe eine Frage auch an die Kliniker, die Praktiker. Sie als pharmazeutischer Unternehmer haben ja einen Zusatznutzen bezüglich der sowohl generellen Temperaturlagerungsfähigkeit bis 30 Grad Celsius postuliert als auch bezüglich der nach Rekonstitution längeren Lagerungsfähigkeit. Meine Frage ist: Ist dies auch für die Kliniker im täglichen Leben relevant? Zum Beispiel besagt eigentlich jede Fachinformation: Wenn ein Infektionsrisiko besteht, sollte man möglichst gleich injizieren. Ist eine Verlängerung der Lagerbarkeit von drei auf vier Stunden klinisch relevant, wenn man eigentlich empfiehlt, es gleich zu injizieren? Ich komme aus der Anästhesiologie und Intensivmedizin, da wurde ich so erzogen, aufgezojene Sachen möglichst schnell zu verbrauchen und nicht irgendwo hinzulegen. Das halte ich also für schwierig. Wie gesagt, auch bei den 30 Grad weiß ich nicht, ob das im Alltag eine Rolle spielt. Wenn eine Kühltasche mitzuführen ist, weil draußen 25, 30 Grad sind, werde ich als Patient nie genau wissen, welche Temperaturen in meiner Kühltasche im Rucksack herrschen, ob die 5 Grad höher oder niedriger sind. Als Wanderer weiß ich, dass auch 50 Grad in einem Rucksack entstehen können. Da hilft mir auch kein bei 30 Grad beständiges Präparat. Mir geht es also um die klinische Relevanz. Haben diese 5 Grad für einen Bluter im Alltag Relevanz?

**Herr Dr. Janssen (Novo Nordisk Pharma):** Sie sprechen völlig zu Recht an, dass man den Faktor VIII möglichst schnell injizieren sollte. Wir denken aber hier zum Beispiel an Eltern, die ihr Kind spritzen müssen. Das machen die zu Hause, und das bedeutet, dass die Eltern zusehen müssen,



dass das Kind, wenn es die Prophylaxe bekommt, auch dazu bereit ist. Jetzt gelingt es beim ersten Mal nicht; man hat das Faktor-VIII-Präparat rekonstituiert, aber es gelingt im ersten Moment nicht, warum auch immer, die Vene beim Kind zu treffen, es zu spritzen. Was machen die Eltern dann? Dann sofort erneut versuchen, dem Kind das jetzt einmal aufgezogenen Präparat zu spritzen? – Das kann so weit gehen, dass das Kind sehr unruhig wird, die Eltern mit ihm in die Klinik fahren müssen und es dann erst in der Klinik vom Arzt injiziert werden kann. Es nimmt doch den Eltern, so denken wir, einen Großteil des Druckes weg, wenn sie zumindest die Möglichkeit haben, zu warten, wenn sie von der Faktor-VIII-Stabilität her diese vier Stunden Zeit haben. Sie haben völlig recht: Mikrobiologisch kann da keine Garantie gegeben werden. Es ist aber so, dass das letztlich im Verantwortungsbereich der Eltern oder des Arztes liegt. Wenn bestimmte Aufziehbedingungen herrschten, kann das so erfolgen. Wir liefern halt Stabilitätsdaten für vier Stunden.

Zum zweiten Punkt. Es geht uns darum, zu sagen: Temperaturen zwischen 25 und 30 Grad – wir hatten, denke ich, vorgestern diese Situation – kommen schon mal vor. Wenn man dann eben keine Kühltasche im Rucksack mitnehmen muss, ist das ein Vorteil. Sie sprachen davon, dass das natürlich etwas kompliziert ist, dass man nicht weiß, wie die Bedingungen im Rucksack sind. Bei Turoctocog alfa müsste eben in diesem Bereich von 25 bis 30 Grad gar keine Kühltasche im Rucksack mitgenommen werden. Das sehen wir schon als Vorteil an. Auch wenn Innenraumtemperaturen 25 bis 30 Grad aufweisen, wenn es längere Warmperioden gibt, ist eine zusätzliche Kühlung nicht notwendig.

Zuletzt noch: Wenn im Innenraum 25 bis 30 Grad herrschen, wird man das Präparat wahrscheinlich am besten im Kühlschranks lassen, weil dort die Kühlung möglich ist. Da haben Sie dann aber das Problem, dass Sie, wenn Sie dann eine Blutung haben und das Präparat aus dem Kühlschrank nehmen, es erst einmal auf Raumtemperatur anwärmen, in der Hand halten müssen. Dadurch verlieren Sie eventuell Zeit im Vergleich zu dem Präparat, das bereits Raumtemperatur hat. Da sehen wir die Chance – wir haben keine Studien dazu; das geben wir zu –, dass in dem Moment sogar im Vergleich schneller gespritzt werden kann. Im Prinzip liegt das unserer Meinung nach auf der Hand; das kann man ja logisch nachvollziehen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Danke für die Antwort. – Kurze Nachfrage.

**Herr Dr. Mayer:** Ich halte es trotzdem für relativ konstruiert; das muss ich ganz ehrlich sagen. Ich hätte gerne Patienten gesprochen, ob das wirklich ein Vorteil ist. Meines Erachtens gilt ja gerade für dieses Baby-Beispiel: Ich als Kliniker würde, wenn jemand in die Klinik kommt, nachdem drei Stunden lang versucht wurde, zu infundieren, aber doch nicht getroffen wurde, dieses Präparat, von dem ich nicht weiß, wie lange es effektiv dann doch in der Wärme lag, nicht bei einem Kleinkind oder Säugling injizieren, weil ich dann einfach Angst hätte, selber vor Gericht gezogen zu werden. Ich würde dann ein neues aufziehen. Das sage ich ganz ehrlich.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Tiede, Sie hatten sich zwar gemeldet, aber ich glaube, diese Aspekte sind jetzt hinreichend vorgetragen worden. Wir drehen uns jetzt im Grunde ein bisschen im Kreis. Damit wird sich der Ausschuss beschäftigen müssen. Er muss dazu Stellung nehmen und fragen, wie weit es nur relevant ist, wie weit es entscheidungsrelevant ist. Die Antworten wird man da geben müssen. – Auf der Agenda habe ich jetzt Frau Dr. Müller und Frau Teupen. – Frau Dr. Müller.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich möchte noch etwas zu den Ängsten der Patienten sagen, weil es hier eben thematisiert wurde. Natürlich müssen wir auf der Grundlage von Daten, die vorliegen, entscheiden; das ist klar. Es ist uns aber auch sehr wohl bewusst, dass es sich hier um eine Patientengruppe han-

delt, bei der eine der ganz großen Katastrophen hinsichtlich Arzneimittelsicherheit im Hintergrund steht, und das oft auch noch im familiären Umfeld. Insofern hat natürlich dieses gewisse Restrisiko, was ja wohl noch recht deutlich vorhanden ist, einen gewissen Stellenwert. Wir sehen sozusagen das Umfeld und werden das auch hier entsprechend diskutieren.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Das war aber jetzt weniger eine Frage, sondern im Grunde mehr eine Positionierung, oder?

**Frau Dr. Chr. Müller:** Das war einfach noch einmal darauf eingehend. Ich kann natürlich auch noch eine Frage stellen, ob dazu vielleicht noch einmal ein bisschen ausführlicher berichtet werden sollte. Ich finde es einfach wichtig. Das größte Versagen sozusagen ist in den letzten Jahrzehnten in diesem Bereich gewesen und hat dieses Patientenkollektiv getroffen. Ich finde es wichtig, dass in dieser Anhörung noch einmal ein, zwei Worte dazu gesagt werden. Vielleicht können Sie sich auch noch einmal dazu äußern, wie sich das verhält.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Das stellt niemand in Abrede. Ich hatte dies nur nicht als Frage verstanden. Sie können sich gerne dazu äußern. – Wer möchte sich dazu äußern? – Herr Dr. Tiede, Sie hatten sich sowieso gemeldet.

**Herr Dr. Tiede (GTH):** Ich hatte mich eigentlich zu einem anderen Punkt gemeldet, aber ich muss hier Frau Dr. Müller völlig recht geben. Der Punkt der Infektionssicherheit ist vor dem Hintergrund der Historie und auch der Tatsache, dass die Bundesrepublik bis heute Millionen dafür aufwendet, um die HIV-Infizierten zu entschädigen, natürlich von einer ganz anderen Relevanz. Ich gebe auch Herrn Mayer recht: Auch ich als Kliniker habe in den letzten Jahren kein Problem darin gesehen, dass man die verfügbaren Konzentrate nur bis 25 Grad lagern kann und nicht auch noch vier Stunden lang nach Rekonstitution. Wir haben hier einfach kein Problem, und wir haben auch keine Daten, die uns zeigen, dass wir ein Problem hätten. Insofern kann ich jetzt auch den Zusatznutzen an diesem Punkt aus dem praktischen Aspekt nicht nachvollziehen.

Ich könnte ihn im Vergleich zu plasmatischen Konzentraten nachvollziehen, die ja ein sehr viel höheres Injektionsvolumen haben. Allerdings argumentiert der Unternehmer gar nicht in diese Richtung, weil der Vergleich im Dossier nicht angestellt wurde. Also, ein Baby mit 20 ml oder mit 2 ml zu infundieren, ist natürlich ein großer Unterschied. Aber das steht hier ja gar nicht zur Diskussion. Bezüglich der von Ihnen genannten Punkte muss ich Ihnen uneingeschränkt Recht geben.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Danke für die Ergänzung bzw. die Antworten. – Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Ich habe auch noch 1991 mit HIV-kranken, hämophiliekranken Kindern gearbeitet. Es war nicht schön. Aber noch einmal eine andere Frage. Herr Mayer hat den Aspekt der sozialen Integration bzw. die Lebensqualität angesprochen. Das wurde ja auch in der Stellungnahme öfter mal angerissen. Besteht da eine Verknüpfung zwischen den verbesserten Lagerbedingungen und der sozialen Integration? Verknüpfen Sie das miteinander als Konstrukt? Das ist meine Frage, weil das immer so im Raum stand.

**Herr Dr. Janssen (Novo Nordisk Pharma):** Die Lagerungsfähigkeit, wenn ich das richtig verstanden habe, ist mit der verbesserten Integration in ein normales Leben verknüpft. Das sehen wir schon so. Das kann man auch anhand der Lebensqualitätsfragebögen sehen. Es gibt ja für die Hämophilie ganz

spezifische: den HEMO-SAT und den HAEMO-QOL. Dort existieren durchaus Fragen, die auch in diese Richtung zielen, also was den Umgang mit dem Produkt im Alltagsleben betrifft.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Teupen, Nachfrage?

**Frau Teupen:** Aber Daten dazu haben Sie jetzt auch keine? Das ist quasi eine logische Verknüpfung aus Ihrer Sicht?

**Herr Dr. Janssen (Novo Nordisk Pharma):** Das Problem der Temperaturstabilität zu untersuchen, hängt ja letztendlich von den Witterungsbedingungen ab. Da hätten wir zum Beispiel die Studie, die wir jetzt durchgeführt haben, entsprechend durchführen müssen. Das wäre aber praktisch schwierig, weil es unterschiedliche Jahreszeiten waren, als mit der Studie begonnen wurde und als die Kontrolle der Lebensqualität dann zum Ende erfolgte. Einmal war es Sommer, und zum Ende der Studie war es Winter. Wir können halt diese Witterungsbedingungen, gerade hier in Deutschland, nicht planen. Deshalb ist es auch besonders schwierig, da überhaupt etwas Vernünftiges zu machen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Danke für die Antwort. – Herr Dintsios, Sie hatten sich gemeldet.

**Herr Dr. Dintsios (vfa):** Ich habe nur eine kurze Bemerkung. Bei den Patientendifferenzenerhebungen spielt die Motivation der Differenzen eigentlich keine Rolle, weil Sie von den Instrumenten her hier Differenzen erheben, aber nicht im Rückblick die Motivation, daran teilzunehmen oder Präferenzen zu artikulieren. Deswegen ist der Versuch, die Historie aufzuarbeiten, ob sie getriggert sind in ihrem Verhalten durch die HIV-Vorfälle in den 80er-Jahren oder aktuell vielleicht HIV usw. haben, in diesen Erhebungsverfahren gar nicht abbildbar.

Wichtig ist für Sie, dass Sie hier Präferenzen erheben. Ich stelle hier ungerne Fragen – kann ich als Verbandsvertreter ja normalerweise auch nicht. Aber vorhin wurden auch Babys bemüht. Ich wollte nur, wenn die Information vorliegt, weil ich das nicht zur Kenntnis nehmen können, fragen: Ist das eine Proxy-Befragung, oder geht es bei diesen Präferenzenerhebungen um Erwachsene, die über 18 Jahre alt sind. Das ist, glaube ich, auch für Sie relevant zu wissen, wer genau gefragt wurde, weil dann, wenn es eine Proxy-Befragung ist, es ja nicht die Babys sind, die entscheiden, sondern höchstwahrscheinlich deren Eltern.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Das könnte man eigentlich erwarten. Ich bin gerade Großvater geworden. Wenn ich an meinen Enkel denke, gerade zehn Wochen alt, gehe ich nicht davon aus; denn der ist nicht gerade sehr sprachfähig in dem Alter und hat auch noch keinen Führerschein. – Herr Janssen.

**Herr Dr. Janssen (Novo Nordisk Pharma):** Es sind in den Befragungen schon auch Kinder dabei gewesen; man wird aber wahrscheinlich die Eltern befragen, die dann ja doch in den Entscheidungsprozess ganz entscheidend eingebunden werden, ja nach Altersklasse dann auch die Kinder mit.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, danke. – Herr Schwenzer hat sich gemeldet.

**Herr Dr. Schwenzer:** Ich wollte auf den Punkt Dossierpflicht zurückkommen. Sie hatten sie ja insgesamt infrage gestellt mit dem Argument, ob es sich hier überhaupt um einen neuen Wirkstoff handelt. Jetzt ist es ja unstrittig, dass die Molekülkette chemisch durchaus anders aussieht. Haben Sie denn Anhaltspunkte, zu glauben, dass der Rest, der dann als nichtwirksam abgespalten wird, überhaupt gar nichts im Verhältnis zu den anderen Wirkstoffen im Körper verursacht?

**Herr Dr. Dr. Bassus (Novo Nordisk Pharma):** Bisher konnte dieses kleine Peptid nicht weiter verfolgt werden. Es gibt keine Untersuchungen dazu, ob es sich irgendwo ablagert. Am wahrscheinlichsten ist, dass es durch Proteasen abgebaut wird. Das sind wenige Aminosäuren, insgesamt 21; ich würde jetzt nicht vermuten, dass von dort eine Klinik ausgeht. Aber es gibt keine mir bekannten Untersuchungen. Man müsste das ja im Tiermodell radioaktiv markieren, um zu sehen, wo nach Aktivierung das abgespaltene Fragment im Körper zirkuliert. Aber diese Untersuchungen sind mir nicht bekannt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. Danke für die Antwort. – Jetzt schaue im einmal in den Raum und gleichzeitig auch auf die Uhr. Wir haben im Grunde sämtliche der wesentlichen Themen abgearbeitet. – Frau Dr. Thiele, nur eine Frage. Sie haben auch das Thema Kosten in der Stellungnahme angesprochen. Sehen Sie Bedarf, das jetzt noch einmal zu thematisieren, oder kann man es dabei bewenden lassen? Ich entnehme das so jedenfalls meinen Unterlagen.

**Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk Pharma):** Ich bin der Meinung, dass wir die Kosten und auch die Mengenberechnung in der schriftlichen Stellungnahme deutlich gemacht haben als auch, wie wir die Fachinformation lesen, und dass wir letztendlich den gleichen Verbrauch wie bei der Vergleichstherapie Advate® sehen, wenn man die Fachinformation entsprechend liest. Ich denke, wenn da jetzt keine Fragen aus dem Gremium sind, ist das für uns ausreichend dargestellt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Ich schaue noch einmal in die Runde. Gibt es da Nachfragebedarf? – Das ist nicht der Fall. Dann allgemein noch einmal die Frage an Herrn Mayer: Sie haben noch 999 andere. Kann man die vielleicht ein Stückchen zurückstellen? Ich weiß es nicht, würde aber jedenfalls gerne zum Schluss kommen, weil, wie ich glaube, jetzt wirklich alle Aspekte behandelt worden sind.

Es ist Usus in diesem Kreis, dass ganz am Ende einer Anhörung noch einmal der pharmazeutische Unternehmer die Gelegenheit zu einem Schlusswort hat. Wenn Sie die Gelegenheit ergreifen wollen, haben Sie jetzt die Möglichkeit.

**Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk Pharma):** Das werde ich gerne tun. – Ich denke, wir hatten hier eine sehr interessante und auch tiefe Diskussion darüber, was uns vielleicht noch nicht klar geworden ist. Wir wissen als pharmazeutischer Unternehmer selber – ich denke, das wissen auch die anderen Hersteller von Faktorprodukten –, dass diese Indikation sehr schwierig in das AMNOG-Verfahren einzugliedern ist. Das haben wir hier ja auch deutlich gemacht.

Uns ist im Grunde genommen wichtig, dass wir hier noch einmal ganz klar herausgestellt haben, dass wir als zweckmäßige Vergleichstherapie für unseren Faktor VIII, also Turoctocog alfa, nur rekombinante Faktoren sehen. Wir überlassen es nun dem Ausschuss, zu entscheiden, wie da der Zusatznutzen ausfällt. – Danke.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank für das Schlusswort. – Ich kann Ihnen von meiner Seite aus dazu nur sagen: Die ganzen Aspekte, die wir heute betrachtet haben und die im Grunde reflex sind aus den schriftlichen Stellungnahmen, werden sicherlich in die ganze Beurteilung einbezogen werden, mit welchem Ergebnis am Ende auch immer. Das fängt schon bei der Frage an, ob es ein anderer Wirkstoff oder derselbe Wirkstoff ist, geht über die Frage an das gesamte Verfahren, ob man noch einmal schauen muss, ob für diese Faktor-VIII-Produkte beim „lernenden System“ Anpassungen notwendig sind usw., bis hin zur Frage der Versorgungssicherheit in zweifacher Hinsicht, also ob das auch ein Teil der Lebensqualität usw. ist.

Es hat sich aber, wie ich denke, heute wieder einmal als richtig erwiesen, eine Anhörung durchzuführen, weil die Aspekte so doch noch einmal eine besondere Wertung bekommen und deren Bedeutung unterstrichen wird.

Ich bedanke mich jedenfalls für alle Beiträge, insbesondere für die Beiträge aus der Wissenschaft zu der heutigen Anhörung. Ich schaue noch einmal in die Runde, weil ich keine Frage, keine Stellungnahme unterbinden will. – Ich stelle aber fest, dass es keine weiteren Nachfragen gibt.

Ich schließe damit offiziell diese Anhörung, bedanke mich für die Teilnahme, wünsche Ihnen einen guten Heimweg und insbesondere Gesundheit. Alles Gute und Danke, dass Sie da waren.

Schluss: 13.08 Uhr