

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Turoctocog alfa (NovoEight[®])

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.01.2014

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 1 Modul 1 – allgemeine Informationen | 5 |
| 1.1 Administrative Informationen..... | 5 |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 7 |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels..... | 9 |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie | 10 |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen | 12 |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 16 |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 19 |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 21 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen | 5 |
| Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens..... | 6 |
| Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels | 6 |
| Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 7 |
| Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 9 |
| Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 9 |
| Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 10 |
| Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 13 |
| Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 17 |
| Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 18 |
| Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) | 19 |
| Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)..... | 19 |
| Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 20 |
| Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)..... | 20 |
| Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 21 |

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| AMPreisV | Arzneimittelpreisverordnung |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| BÄK | Bundesärztekammer |
| DHR | Deutsches Hämophilie Register |
| EMA | European Medicines Agency, europäische Zulassungsbehörde |
| FVIII | Blutgerinnungsfaktor VIII |
| FVIIIa | Aktivierter Blutgerinnungsfaktor VIII |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| pdFVIII | Plasma derived factor VIII, aus humanem Plasma gewonnene Faktor VIII-Präparate |
| RCT | Randomized Controlled Trial, randomisierte, kontrollierte Studie |
| rFVIII | Rekombinant hergestellter Blutgerinnungsfaktor VIII |
| SARS | Schweres akutes respiratorisches Syndrom |
| vCJK | Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit |
| ZVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

| | |
|--|---------------------------------|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Novo Nordisk Pharma GmbH |
| Anschrift: | Brucknerstraße 1 55127 Mainz |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

| | |
|----------------------|---|
| Name: | Krisja Vermeylen |
| Position: | Vice President and General Manager Germany |
| Adresse: | Novo Nordisk Pharma GmbH Brucknerstrasse 1 55127 Mainz |
| Telefon: | +49 (0) 6131 903 120 |
| Fax: | +49 (0) 6131 903 287 |
| E-Mail: | KVER@novonordisk.com |
| Unterschrift: |  |

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

| | |
|--|---|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Novo Nordisk A/S |
| Anschrift: | Novo Allé 2880 Bagsvaerd Dänemark |

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|--------------------|---|
| Wirkstoff: | Turoctocog alfa (Humaner Blutgerinnungsfaktor VIII, rDNS) |
| Markenname: | NovoEight® |
| ATC-Code: | B02BD02 |

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Turoctocog alfa (NovoEight®) ist ein rekombinant hergestellter Gerinnungsfaktor VIII (rFVIII) und dient der Substitutionstherapie, wenn bei Patienten mit angeborener Hämophilie A nicht genügend funktionsfähiger Gerinnungsfaktor VIII (FVIII) für die Blutgerinnung vorhanden ist. Die Anhebung des FVIII-Spiegels im Blutplasma ermöglicht eine suffiziente Blutstillung und trägt zur Vermeidung von spontanen und traumatischen Blutungen bei, die unbehandelt lebensbedrohlich sein können.

Der Wirkmechanismus von Turoctocog alfa (NovoEight®) unterscheidet sich nicht von dem des physiologisch im menschlichen Körper gebildeten FVIII. In dem komplexen Ablauf des plasmatischen Gerinnungsprozesses kommt dem FVIII eine wichtige Bedeutung hinsichtlich Verstärkung und Beschleunigung der Blutgerinnsel-Bildung zu.

Die Blutgerinnung führt physiologisch zu einem primären Wundverschluss nach einer Verletzung. Sie stellt die Grundlage der sich anschließenden Wundheilung dar. Eine verminderte Blutgerinnung führt zu spontanen oder bereits nach geringen Traumata auftretenden Blutungen und zu nicht oder schlecht heilenden Verletzungen.

Wie auch der physiologisch im menschlichen Körper gebildete FVIII enthält das Turoctocog alfa-Molekül die funktionellen Regionen A1, A2, A3, C1 und C2. Der Unterschied zwischen Turoctocog alfa (NovoEight®) und seinem physiologischen Vorbild besteht in der Aminosäuresequenz der B-Domäne, deren Länge von 908 auf 21 Aminosäuren

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

verkürzt wurde. Für die hämostatische Wirkung des aktivierten FVIII (FVIIIa) ist die B-Domäne nicht notwendig, da sie beim Aktivierungsprozess des FVIII zu FVIIIa sowohl beim humanen FVIII als auch bei Turoctocog alfa (NovoEight®) abgespalten wird.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier^a |
|--|--------------------------------------|---|
| Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). NovoEight [®] kann bei allen Altersgruppen angewendet werden. | 13.11.2013 | A |
| a: Angabe „A“ bis „Z“. | | |

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|---|--------------------------------------|
| Kein weiteres Anwendungsgebiet | |

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
|---|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A | Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate [®]). |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | |

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene FVIII-Präparate (rFVIII, pdFVIII) benannt. Die hieraus vorgenommene Auswahl von Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate[®]) ist wie folgt begründet:

Die Qualität eines FVIII-Präparates ist nach der Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer (BÄK) u. a. von dem Reinheitsgrad des Konzentrates (spezifische Aktivität, Proteinverunreinigungen) sowie dem Virusinaktivierungsverfahren abhängig.

Alle pdFVIII enthalten neben FVIII zahlreiche weitere Plasmaproteine, sodass ihre spezifische Aktivität deutlich reduziert ist. Injektionsvolumina sind größer und maximale Wirkstärken geringer als bei bestimmten rFVIII-Präparaten.

Weiterhin besteht bei pdFVIII-Präparaten ein nicht vollständig zu eliminierendes Risiko der Infektionserreger-Übertragung von den Spendern auf Patienten mit Hämophilie. Diese Gefahr erstreckt sich sowohl auf bekannte wie auch auf bislang unerkannte Erreger.

In Bezug auf zwei der Qualitätskriterien der BÄK, Reinheit und Sicherheit, sind demnach pdFVIII keine geeignete ZVT.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Innerhalb der rFVIII-Präparate sind je nach Herstellungsprozess drei Generationen zu unterscheiden, wobei sich das Risiko der Erregerübertragung von der ersten bis zur dritten rFVIII-Generation reduziert. Das derzeit erzielbare Höchstmaß an Sicherheit wird durch rFVIII-Präparate der dritten Generation erzielt.

Aufgrund der Möglichkeit, bei nachgewiesenermaßen gleichem pharmakokinetischen Profil aussagekräftige Vergleiche der Verbräuche und Kosten vornehmen zu können, wurde von den zugelassenen Produkten der dritten rFVIII-Generation Octocog alfa (Advate®) als ZVT gewählt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Verbesserung der Versorgungssicherheit

Der medizinische Bedarf an FVIII-Präparaten in Deutschland kann derzeit nur mithilfe von rFVIII-Präparaten gedeckt werden, deren Verbrauchsanteil 55 % beträgt. D. h. im Umkehrschluss, dass das Versorgungssystem von einem bedeutsamen Anteil von pdFVIII-Präparaten und somit von einem stabilen Spendeaufkommen abhängig ist.

Im Falle von Liefer- oder Produktionsausfällen von FVIII-Präparaten sind kurzfristig eintretende Versorgungsengpässe denkbar, aus denen sich gravierende Konsequenzen für die Versorgung von Hämophilie A-Patienten ergeben können. Solche Ausfälle sind z. B. bei Auftreten von neuen Erregern in Spenderplasmen denkbar. Die Verwendbarkeit von Spenderplasmen stand anlässlich der ersten Fälle der durch Prionen ausgelösten Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK) zur Diskussion. Der Ausschluss Spendewilliger wurde in den vergangenen Jahren bereits mehrfach behördlich angeordnet aufgrund von Epidemien mit bislang unbekanntem oder eher regional auftretenden Erregern, wie z. B. Coronaviren als Ursache des schweren akuten respiratorischen Syndroms (SARS), West-Nil-Viren oder Influenza A/H1-N1v-Viren („Schweinegrippe“).

Auch die seit Jahren geäußerten Sorgen der Gesundheitsbehörden bzgl. einer Influenza-Epidemie / Pandemie zeigen, dass jederzeit mit einer Situation zu rechnen ist, die das Spendeaufkommen spürbar beeinträchtigt. Im letzten Jahrhundert sind neben der Pandemie mit Influenza A/H1-N1v-Viren drei weitere Influenzapandemien aufgetreten: Die „Spanische Grippe“ (1918-1920), die „Asiatische Grippe“ (1957-1960) und die „Hongkong Grippe“ (1968-1970).

In derartigen Situationen ist eine weitere eigenständige und vom Spendeaufkommen unabhängige FVIII-Produktion bedeutsam für die lückenlose Versorgung der Hämophilie A-Patienten mit potenziell lebensrettenden Medikamenten. Die Erweiterung der Produktionsbasis erfolgt durch den Markteintritt von Turoctocog alfa (NovoEight®) auf dem höchsten derzeit verfügbaren Sicherheitsniveau.

Verbesserte Integration der Patienten in ein normales soziales Leben

Die verbesserte Integration der Patienten in ein normales soziales Leben wird durch die gegenüber der ZVT erhöhte Temperatur für die Aufbewahrung ermöglicht. Zudem ist die Stabilität nach der Rekonstitution erhöht, was bei unvorhergesehenen Verzögerungen der Injektion relevant ist.

Turoctocog alfa (NovoEight®) kann einmalig bis zu sechs Monate bei einer Temperatur von bis zu 30° C gelagert werden, während diese Grenze für die ZVT bei 25° C liegt. Für die ZVT ergeben sich im Mittelwert 29,7 Tage pro Jahr in Deutschland, an denen bei Aktivitäten außer Haus Maßnahmen zur ordnungsgemäßen Aufbewahrung der mitgeführten Präparate beachtet werden müssen.

Weitere Einschränkungen betreffen die Teilhabe an Erholungsurlauben, die nach den tourismuspolitischen Leitlinien der Bundesregierung ungeachtet gesundheitlicher Einschränkungen erreicht werden soll. Die traditionellen Reiseziele deutscher Touristen sind überwiegend Länder, in denen die Temperaturen deutlich über denen in Deutschland liegen.

Durch die verbesserte Temperaturstabilität werden Einschränkungen in der Handhabung des Arzneimittels und somit in der Teilhabe an sozialen Aktivitäten vermieden. Hieraus ergeben sich deutliche Erleichterungen für Hämophilie A-Patienten, die auf eine Selbstbehandlung mit einem FVIII-Präparat in ihrem alltäglichen Lebensumfeld angewiesen sind.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht^b |
|--|--|---|
| Kodierung^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A | ja |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. | | |

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Ein unerwartet auftretender starker Rückgang des Spendeaufkommens oder anderweitig ausgelöste Versorgungsengpässe sind realistisch in Betracht zu ziehen und bei Maßnahmen zur Sicherstellung der Versorgung von Patienten mit Hämophilie A zu berücksichtigen.

In derartigen Situationen ist eine weitere eigenständige und vom Spendeaufkommen unabhängige FVIII-Produktion von immenser Bedeutung für die lückenlose Versorgung der Patienten mit Hämophilie A. Diese ist essenziell, wenn es sich wie bei der Hämophilie A um die Versorgung mit potenziell lebensrettenden Medikamenten handelt.

Die Verbesserung der Versorgungssicherheit für Hämophilie A-Patienten ergibt sich durch die Erweiterung der Produktionsbasis von FVIII-Präparaten um ein Präparat auf dem höchsten derzeit verfügbaren Sicherheitsniveau, die aus dem Markteintritt von Turoctocog alfa (NovoEight®) resultiert.

Weiterhin basiert der Zusatznutzen von Turoctocog alfa (NovoEight®) auf einer verbesserten Integration betroffener Patienten in ein normales soziales Leben. Dieser Zusatznutzen beruht auf der gegenüber der ZVT erhöhten Temperatur für die Aufbewahrung sowie der gezeigten physikalischen und chemischen Stabilität nach der Rekonstitution von Turoctocog alfa (NovoEight®), wodurch Einschränkungen in der Handhabung des Arzneimittels, die mit Einschränkungen an der Teilhabe an altersentsprechenden sozialen Aktivitäten verbunden sind, vermieden werden.

Die Einstufung des Ausmaßes und der Ergebnissicherheit des Zusatznutzens beruht auf den Besonderheiten der Zulassung und der Nutzenaspekte von FVIII-Präparaten.

Die Anforderungen, die von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) an die Zulassung von neuen Gerinnungsfaktor-Präparaten gestellt werden, sind von folgenden Leitgedanken geprägt:

1. Der Nachweis einer erfolgreichen Substitution von FVIII ist vorrangig durch pharmakokinetische Untersuchungen zu erbringen.
2. Der Nachweis von klinischer Wirksamkeit sowie Sicherheit und Verträglichkeit vor der Zulassung muss die limitierte Verfügbarkeit von Patienten mit dieser seltenen Krankheit berücksichtigen.

Im Vordergrund der Anforderungen an Wirksamkeit und Sicherheit stehen das Auftreten von FVIII-Inhibitoren sowie die erfolgreiche Vermeidung und Behandlung von Blutungen. Vergleichende Studien werden hierzu von der EMA nicht erwartet.

Entsprechend den Anforderungen der EMA liegen für Turoctocog alfa (NovoEight®) mit Ausnahme einer pharmakokinetischen Studie ausschließlich einarmige, nicht vergleichende

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zulassungsstudien vor. In Folge kann der Anforderung nicht entsprochen werden, einen direkten oder adjustierten indirekten Vergleich gegen die ZVT darzustellen.

Hieraus ergibt sich für neue FVIII-Präparate eine grundsätzliche und nicht überwindbare Differenz zwischen den Zulassungsanforderungen und den formalen Anforderungen der Verfahrensordnung des G-BA.

Zudem ist der patientenrelevante Nutzen von Turoctocog alfa (NovoEight®) an bedeutsamen Stellen in Kategorien begründet, die sich der Darstellung und Überprüfung in randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) entziehen. Hiervon insbesondere betroffen ist die Sicherheit der behandelten Hämophilie A-Patienten vor der Übertragung von nicht sicher durch die etablierten Inaktivierungsmethoden zu eliminierenden nicht-umhüllten Viren oder Prionen einschließlich bislang unbekannter Erreger.

Weitere nicht in RCT abbildbare Kategorien sind die Verfügbarkeit von FVIII-Präparaten, die durch die rekombinante Herstellung unabhängig vom Aufkommen an Spenderplasma gewährleistet wird. Zudem sind verschiedene Aspekte zur Erreichung des anerkannten Therapieziels der Integration der Patienten in ein normales soziales Leben erst im Versorgungsalltag abbildbar.

Sowohl unter Berücksichtigung der Leitgedanken der Zulassungsbehörden als auch in Hinblick auf die oben geschilderten Besonderheiten von Nutzenkategorien, die für den therapeutischen Bedarf von Hämophilie A-Patienten von Bedeutung sind, ist es unmöglich oder unangemessen, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern.

Für diesen Fall bestimmt § 5 Abs. 3 AM-NutzenV, dass Nachweise der best verfügbaren Evidenzstufe einzureichen sind. In Verbindung mit in § 5 Abs. 6 AM-NutzenV ist es demnach grundsätzlich möglich, auf Basis der Evidenzstufe V (Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Konsensuskonferenzen und Berichte von Expertenkomitees) einen Zusatznutzen nachzuweisen.

Bedingt durch das seltene Auftreten der Hämophilie A, die damit einhergehenden besonderen Anforderungen der Zulassungsbedingungen für Gerinnungsfaktor-Präparate und durch die Art des durch Turoctocog alfa (NovoEight®) erzielten Zusatznutzens basiert der Nachweis des Zusatznutzens auf Unterlagen der Evidenzstufe V. In Folge wird für die Ergebnissicherheit des Zusatznutzens lediglich ein „Anhaltspunkt“ beansprucht. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird als „nicht quantifizierbar“ eingestuft.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation umfasst Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie A-Patienten.

Der in Modul 4 beschriebene Zusatznutzen weist keine Unterschiede für Teilpopulationen bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens auf und erstreckt sich demnach auf die gesamte Zielpopulation.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Neben der Reduktion der Applikationshäufigkeit, die weiteren Neuentwicklungen vorbehalten bleibt, besteht ein bedeutender therapeutischer Bedarf in der Reduktion des Hemmkörperisikos. Bisher existieren keine Belege, dass sich die verschiedenen zugelassenen FVIII-Präparate beim Hemmkörperisiko unterscheiden.

Hämophilie A-Patienten sind auf die Sicherstellung einer lückenlosen Versorgung angewiesen. Im Falle von Liefer- oder Produktionsausfällen in Teilbereichen der aktuell stabilen FVIII-Versorgung sind kurzfristig eintretende Versorgungsengpässe denkbar. Hieraus können sich gravierende Konsequenzen entwickeln, wenn die FVIII-Therapie von Patienten mit Hämophilie A beispielsweise bei Auftreten von Blutungen nicht mehr möglich sein sollte.

Durch den Markteintritt von Turoctocog alfa (NovoEight®) wird die Produktionsbasis von FVIII-Präparaten um ein Präparat auf dem höchsten derzeit verfügbaren Sicherheitsniveau erweitert, woraus eine verbesserte Versorgungssicherheit für Hämophilie A-Patienten resultiert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Weiterer therapeutischer Bedarf besteht darin, Einschränkungen in der Lebensführung von Hämophilie A-Patienten entgegenzuwirken, um die Integration in ein normales soziales Leben zu verbessern. Einschränkungen für den Aktionsradius und die Handlungsspielräume der Patienten ergeben sich, wenn temperaturbedingt unterwegs für eine geeignete Kühlung gesorgt werden muss.

Durch die verbesserte Temperaturstabilität werden diese Einschränkungen verringert und deutliche Erleichterungen für Hämophilie A-Patienten, die auf eine Selbstbehandlung mit einem FVIII-Präparat in ihrem alltäglichen Lebensumfeld angewiesen sind, ermöglicht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|------------------------|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A | 3326 - 3584 |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|---|--|--|--------------------------|---------------------------------|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A | Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie A-Patienten | Nicht quantifizierbar | 3326 - 3584 |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | | | |

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|---|--|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | |
| A | Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A | 202 174 - 211 226 ^b | 672 430 192 - 757 035 418 ^b |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Die der GKV entstehenden Kosten sind nicht in der im Dossier vorgesehenen Art darstellbar, da Turoctocog alfa (NovoEight [®]) nicht der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) unterliegt. Zudem sind Dosis und Dauer der Substitutionstherapie vom Schweregrad des FVIII-Mangels, Ort und Ausmaß der Blutung sowie vom klinischen Zustand des Patienten abhängig. Die erforderliche Dosierung und Häufigkeit der Anwendung orientieren sich an der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall. Die vorgenommene Darstellung erfolgt unter fiktiver Anwendung der AMPreisV und Berücksichtigung der durchschnittlichen Verbrauchsdaten aus dem deutschen Hämophilie Register (DHR) für das Jahr 2010. | | | |

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

| |
|---|
| Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
| 672 430 192 - 757 035 418 |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|---|--|--|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A | Faktor VIII substituierungspflichtige Hämophilie A-Patienten | 202 174 - 211 226 ^b | 672 430 192 - 757 035 418 ^b |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die der GKV entstehenden Kosten sind nicht in der im Dossier vorgesehenen Art darstellbar, da Turoctocog alfa (NovoEight®) nicht der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) unterliegt. Zudem sind Dosis und Dauer der Substitutionstherapie vom Schweregrad des FVIII-Mangels, Ort und Ausmaß der Blutung sowie vom klinischen Zustand des Patienten abhängig. Die erforderliche Dosierung und Häufigkeit der Anwendung orientieren sich an der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall. Die vorgenommene Darstellung erfolgt unter fiktiver Anwendung der AMPreisV und Berücksichtigung der durchschnittlichen Verbrauchsdaten aus dem deutschen Hämophilie Register (DHR) für das Jahr 2010.</p> | | | | |

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

| |
|---|
| Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
| 672 430 192 - 757 035 418 |

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|------------------------|--|---|---|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | | |
| A | Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A | Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate [®]) | Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie A-Patienten | 205 191-217 261 ^b | 682 466 463-778 665 001 ^b |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Die der GKV entstehenden Kosten sind nicht in der im Dossier vorgesehenen Art darstellbar, da Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate[®]) nicht der AMPreisV unterliegt. Zudem sind Dosis und Dauer der Substitutionstherapie vom Schweregrad des FVIII-Mangels, Ort und Ausmaß der Blutung sowie vom klinischen Zustand des Patienten abhängig. Die erforderliche Dosierung und Häufigkeit der Anwendung orientieren sich an der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall. Die vorgenommene Darstellung erfolgt unter fiktiver Anwendung der AMPreisV und Berücksichtigung der durchschnittlichen Verbrauchsdaten aus dem deutschen Hämophilie Register (DHR) für das Jahr 2010.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Behandlung mit Turoctocog alfa (NovoEight[®]) sollte unter der Aufsicht eines in der Behandlung der Hämophilie erfahrenen Arztes begonnen werden.

Die Dosis und Dauer der Substitutionstherapie sind vom Schweregrad des FVIII-Mangels, Ort und Ausmaß der Blutung sowie vom klinischen Zustand des Patienten abhängig. Die erforderliche Dosierung und Häufigkeit der Anwendung orientieren sich an der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall.

Im Behandlungsverlauf wird zur Steuerung der Dosis und der Häufigkeit der Injektionen eine Kontrolle der FVIII-Spiegel empfohlen, bei großen chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der Therapie mittels Gerinnungsanalyse unerlässlich.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Turoctocog alfa (NovoEight®) bei zuvor unbehandelten Patienten ist noch nicht erwiesen. Es gibt keine Erfahrungen bei Patienten > 65 Jahren sowie bezüglich chirurgischer Eingriffe bei pädiatrischen Patienten. Da die Hämophilie A nur in seltenen Fällen bei Frauen auftritt, liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von FVIII während der Schwangerschaft und Stillzeit vor. Mit Turoctocog alfa (NovoEight®) wurden keine Studien zu Wechselwirkungen und Kompatibilitäten durchgeführt.

Gegenanzeigen sind Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile sowie bekannte allergische Reaktionen gegen Hamsterprotein.

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörpern) gegen FVIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Das Risiko einer Hemmkörperentwicklung korreliert mit der Exposition gegenüber FVIII, wobei das Risiko innerhalb der ersten 20 Expositionstage am größten ist. Alle Patienten, insbesondere nach einem Produktwechsel, sollen sorgfältig auf die Entwicklung von Hemmkörpern überwacht werden.

Wird die erwartete FVIII-Aktivität im Plasma nicht erreicht oder können Blutungen nicht mit einer angemessenen Dosis gestillt werden, sollte auf das Vorhandensein von FVIII-Hemmkörpern getestet werden. Bei Patienten mit hohen Inhibitorspiegeln kann die FVIII-Therapie unwirksam sein und andere Therapiemöglichkeiten sollten in Betracht gezogen werden. Die Behandlung dieser Patienten sollte von in der Behandlung von Hämophilie und FVIII-Hemmkörpern erfahrenen Ärzten durchgeführt werden.

Die Haltbarkeit von Turoctocog alfa (NovoEight®) beträgt ungeöffnet zwei Jahre. Es ist im Kühlschrank (2° C – 8° C) zu lagern und darf nicht eingefroren werden. Innerhalb der Haltbarkeitsdauer kann das Produkt einmalig bis zu sechs Monate bei einer Raumtemperatur von $\leq 30^{\circ}$ C gelagert werden. Sobald das Produkt aus dem Kühlschrank entnommen wurde, darf es nicht wieder in den Kühlschrank zurückgestellt werden.

Nach Rekonstitution wurde die chemische und physikalische Stabilität bei der Anwendung für 24 Stunden bei Aufbewahrung bei 2° C – 8° C und für vier Stunden bei Aufbewahrung $\leq 30^{\circ}$ C gezeigt. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort nach Rekonstitution verwendet werden, eine Aufbewahrung für vier Stunden bei $\leq 30^{\circ}$ C oder für 24 Stunden bei 2° C – 8° C soll nicht überschritten werden.

Jede Verabreichung ist mit dem Namen und der Chargennummer des Produktes zu dokumentieren, um eine Verbindung zwischen dem Patienten und der Charge des Arzneimittels zu bewahren.

Weiterhin sind regelmäßig zu aktualisierende Unbedenklichkeitsberichte vorzulegen sowie die im Risikomanagementplan vorgesehenen Maßnahmen der Pharmakovigilanz einzuhalten.