

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Eftrenonacogalfa

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 24. Oktober 2016
von 14.30 Uhr bis 15.15 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Brondke

Herr Dr. Keßel

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

Herr Neudörfer

Herr Dr. Schuster

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

Frau Försterling

Herr Dr. Schröder

Herr Dr. Trilling

Herr Zucca

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

Herr. PD Dr. Koscielny

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Beginn der Anhörung: 14.30 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrte Dame, meine Herren, herzlich willkommen mit leichter Verspätung im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir befinden uns im Stellungnahmeverfahren im Rahmen der frühen Nutzenbewertung für Alprolix in Orphan. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 15. September 2016, die Ihnen vorliegt und bekannt ist.

Hierzu haben zum einen Swedish Orphan Biovitrum als pharmazeutischer Unternehmer und zum anderen Novo Nordisk Stellungnahmen abgegeben, dann CSL Behring, ferner Baxalta, now a part of Shire – wunderbar –, dann die GTH und die DGHO, der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und der BDDH e. V.

Zur heutigen Anhörung – das muss ich für das Protokoll feststellen – sind zum einen erschienen für den pharmazeutischen Unternehmer Herr Dr. Schröder – ja –, dann Frau Försterling – ja –, dann Herr Dr. Trilling – ja – und Herr Zucca – jawohl –; zum anderen ist Herr Rasch vom vfa da. Dann ist Herr Dr. Brondke von Baxalta da – ja –, dann Herr Dr. Keßel ebenfalls von Baxalta – ja –, dann Herr Neudörfer von CSL Behring – ja – und Herr Dr. Schuster von CSL Behring – jawohl – und dann Herr Privatdozent Dr. Koscielny für die GTH – jawohl.

(Herr PD Dr. Koscielny: Für alles!)

– Also für alles. Das ist immer gut, einer für alles. – Ich sehe niemanden mehr, der nicht aufgerufen worden ist.

Üblicher verfahrensleitender Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Nennen Sie deshalb bitte jeweils Namen und entsendende Institution und benutzen Sie bitte das Mikrofon.

Bevor ich dem pU die Möglichkeit zu einer kurzen Einführung gebe, erwähne ich die aus unserer Sicht wichtigen Punkte, die wir heute ansprechen sollten. Dies ist zum einen der Stellenwert des jetzt in Rede stehenden Wirkstoffs im Vergleich zu anderen Faktor-IX-Produkten. Wir hatten hier ja mehrere Anhörungen, insbesondere vor 14 Tagen eben die letzte, die sich mit diesen Wirkstoffklassen beschäftigten. In der Studie wurden nur vorbehandelte Patienten untersucht. Deshalb folgende Fragen: Sind die Ergebnisse auf therapienaive Patienten übertragbar?

Werden in den Studien explizit behandlungsbedürftige Blutungen erhoben. Wie lassen sich diese von den nicht behandlungsbedürftigen Blutungen abgrenzen, insbesondere vor dem Hintergrund, dass es klinisch scheinbar keine nicht behandlungsbedürftigen Blutungen gibt. Das haben wir jedenfalls in der letzten Anhörung hier gehört, und das haben wir uns natürlich jetzt auf unseren Kalender geschrieben, damit wir das eben hier auch noch nachvollziehen und nachverfolgen können.

Dann zur Hemmkörperbildung: Zu welchem Zeitpunkt wird man diesbezüglich einen möglichen Vorteil, bezogen auf den jetzt hier zur Beurteilung anstehenden Wirkstoff, einschätzen können? – Das sind aber nur zwei, drei Fragen.

Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer beginnen? – Herr Trilling, bitte schön.

Herr Dr. Trilling (SOBI): Vielen Dank, Herr Vorsitzender, für die Einführung und einige Punkte, die wir hier auch gerne diskutieren möchten. – Meine Damen, meine Herren, wir freuen uns sehr auf den persönlichen Austausch mit Ihnen und wollen natürlich einige noch offene Fragen beantworten.

Wir sind nun innerhalb der letzten gut eineinhalb Jahre zum dritten Mal hier. Das zeigt ganz erfreulich, dass Swedish Orphan Biovitrum oder kurz SOBI als mittelständisches Unternehmen ja doch recht innovativ ist. Das freut uns sehr. Viele von Ihnen wissen: SOBI ist ein mittelständisches schwedisches Biotech-Unternehmen mit Sitz in Stockholm. Wir haben uns auf die Entwicklung und den Vertrieb von Medikamenten für sehr seltene Erkrankungen spezialisiert und hier eben einige im besten Sinne lebensrettende Präparate im Portfolio.

Lassen Sie mich ganz kurz meine Mitstreiter vonseiten SOBIs vorstellen. Frau Lisa Försterling zu meiner Linken ist von Hause aus Biochemikerin und hat das Dossier unterstützt. Sie wird Fragen von statistischer Seite und hinsichtlich methodischer Aspekte aus Ihrem Kreis beantworten. Zu meiner Rechten sitzt Herr Fabrizio Zucca. Er ist von Hause aus Gesundheitsökonom und hat bei uns im Haus die Erstellung des Dossiers geleitet. Zu meiner Linken sitzt Herr Dr. Felix Schröder, von Hause aus ebenfalls Biochemiker; er hat von medizinischer Seite die Erstellung des Dossiers geleitet und wird auch entsprechende Fragen beantworten. Mein Name ist Dr. Thomas Trilling. Ich bin von Hause aus Mediziner und darf Swedish Orphan Biovitrum als Geschäftsführer vertreten. Ich würde dann auch gerne die Fragen aus Ihrem Kreis zunächst entgegennehmen und dann entweder kurz selbst beantworten oder entsprechend den thematischen Bezügen an die Kollegen weiterleiten.

Ganz kurz zum inhaltlichen Teil: Zunächst ist Ihnen sicherlich aus den vorherigen Verfahren bekannt, dass die schwere Hämophilie einer lebenslangen prophylaktischen Therapie bedarf, um eben Folgeschäden, die sehr gravierend sind, vermeiden oder zumindest minimieren zu können. Zu Blutungen kommt es bei dieser Krankheit besonders dann, wenn der kritische Wert an Faktor IX im Blut, der substituiert wird, unter bestimmte Konzentrationen abfällt.

Auch heute sind lebensbedrohliche intrakranielle Erkrankungen oder eben schwerwiegende Folgeerkrankungen wie schwerwiegende destruierende Gelenkerkrankungen alles andere als selten. Das liegt einfach daran, dass die heutigen Therapien eben noch nicht den idealen Schutz darstellen, weil sie aufgrund der kurzen Halbwertszeit dazu führen, dass die Patienten eben regelhaft unter die kritische Schwelle der Faktor-IX-Konzentration im Blut fallen, die zum Schutz vor Blutungen erforderlich ist, und dies bei einer doch relativ hohen Anzahl an i.v.-Applikationen, die erforderlich sind.

Damit sind wir gleich beim zweiten Problem in der Hämophiliebehandlung heute. Die Anzahl der erforderlichen i.v.-Applikationen selber bedeuten eine sehr hohe Behandlungslast für die Patienten, denn eine solche i.v.-Applikation dauert im Schnitt circa 20 Minuten. Sie kann auch gerne einmal, vor allen Dingen bei kleineren Kindern, bis zu einer Stunde dauern. Das führt eben dazu, dass die notwendigen Therapieschemata häufig nicht in der Form umgesetzt werden können, wie sie es eigentlich sollten. Denken Sie da nur an Patienten mit schlechtem venösem Zugang, an die schon angesprochenen Kinder, die sich eben sehr ungern spritzen lassen, an ältere Patienten, Jugendliche in der Pubertät etc.

Bereits mit den heute verfügbaren Hämophilie-B-Präparaten ist eine Therapie möglich, bei der man die Blutungen quasi auf null reduzieren könnte. Deshalb ist auch das Thema Wirksamkeit bei uns jetzt in dieser Anhörung nicht das primäre Thema. Vielmehr zeichnet sich eine innovative Therapie in der Hämophilie B heutzutage dadurch aus, dass man die Behandlungslast der Patienten deutlich reduzieren kann, und dies ist mit Alprolix möglich.

Ich werde jetzt nicht das Dossier in Gänze darstellen, keine Sorge; darauf weisen Sie immer hin, Herr Vorsitzender. Ich möchte nur ein paar Daten zum Molekül selber vortragen und mich dann auf zwei wichtige Punkte konzentrieren, die aus unserer Sicht für Alprolix sehr bedeutsam sind.

Ganz kurz zum Molekül: Alprolix ist das erste voll humane, vollständige rekombinante Faktor-VIII-Fc-Fusionsprotein. Was ist das Besondere daran? Das Alprolix bindet im Gefäß an den neonatalen Fc-Rezeptor und wird dadurch zunächst in die Zelle aufgenommen und dort vor lysosomalem Abbau geschützt. Daraufhin wird es dann wieder in den Blutstrom sezerniert und steht dementsprechend länger für den Schutz vor Blutungen zur Verfügung. Das ist eben genau dieser Mechanismus der Halbwertszeitverlängerung.

Dieser Mechanismus der Kopplung des Faktors IX an das humane Immunglobulinfragment wird zudem mit einer geringeren Immunogenität der Substanz in Verbindung gebracht, also einer geringeren Entwicklung von Hemmkörpern. Das ist ganz entscheidend, weil in der Hämophilie das Auftreten von Hemmkörpern gegen den substituierten Faktor das heute schwerste Problem, die schwerste Nebenwirkung ist. Zudem wird Alprolix in einer humanen Zelllinie exprimiert und produziert. Auch dieser Punkt wird mit einer geringeren Immunogenität in Verbindung gebracht; denn in dem Präparat sind keinerlei immunogene tierische Proteoglykane vorhanden, anders als bei den anderen rekombinanten Faktor-IX-Proteinen.

Wir konzentrieren uns jetzt auf diejenigen Punkte, die maßgeblich dazu beigetragen haben, dass Alprolix von der EMA mit einem Significant Benefit als Orphan Drug zugelassen worden ist, und dies für das Gesamtkollektiv der Patienten. Das sind erstens die Verminderung der Behandlungslast, wie schon angesprochen; denn durch die geänderte Pharmakokinetik ist der Patient durch eine Einheit Alprolix erheblich länger vor Blutungen geschützt, da die Plasmaspiegel im Vergleich zu unmodifiziertem Faktor IX eben deutlich länger über der kritischen Schwelle verbleiben. Diese Tatsache führt dazu, dass Alprolix eben alle sieben bis 14 Tage verabreicht werden kann und verabreicht wird, im Vergleich zu den etablierten Präparaten, die zweimal pro Woche verabreicht werden.

Dies bestätigen dann auch die Daten aus den klinischen Studien, der B-LONG-Studie oder der B-YOND-Studie, wo eben ein großer Teil der Patienten nur alle 14 Tage behandelt werden muss. Das wiederum bedeutet, dass die Behandlungslast für die Patienten, sprich die Anzahl an i.v.-Applikationen, um 50 Prozent im Vergleich zu herkömmlichen Präparaten bzw. um 75 Prozent reduziert wird. Was dies für die Patienten an positivem Effekt für die Behandlungslast bedeutet, kann sich jeder ausmalen.

Der zweite ganz wichtige Punkt ist die hohe Therapiesicherheit mit Alprolix. Alprolix ist sehr gut verträglich. Zudem sind in den Studien bis dato noch keinerlei Hemmkörper und keinerlei schwerwiegende allergische bzw. anaphylaktische Reaktionen oder vaskuläre thrombotische Ereignisse aufgetreten. Dadurch, dass Alprolix im Jahr 2014 bereits in den USA zugelassen worden ist, gibt es mittlerweile auch einen großen Satz an Daten aus der Versorgungsrealität. Es sind weit mehr als 1.000 Patienten mit Alprolix behandelt worden, und trotz dieser hohen Anzahl an behandelten Patienten sind bis dato keine Hemmkörper und keine der eben genannten schwerwiegenden Ereignisse aufgetreten.

Zusammenfassend kann man sagen, dass Alprolix den Behandlungsstandard der Patienten mit Hämophilie B deutlich verbessern kann, und dies bei drastisch reduzierter Behandlungslast für die Patienten. Der Arzt kann selber entscheiden, ob er den Blutungsschutz für die Patienten erhöhen will, indem er eine relativ hohe Applikationsfrequenz wählt, oder eben die Behandlungslast für die Patienten verringert, indem er den Abstand zwischen den Applikationen verlängert und damit deren Frequenz reduziert, oder er kann beides auf einmal machen. All das ist mit Alprolix möglich.

Laut Aussage vieler Experten gibt es eigentlich keinen Patienten, der von der Umstellung auf Alprolix nicht profitieren würde. Alprolix hat für die Patienten einen beträchtlichen Mehrwert. – Mit dieser Aussage freue ich mich auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Dann beginne ich und stelle die erste Frage an GTH und DGHO. Ich hatte das eingangs auch schon erwähnt: Sie weisen in Ihrer Stellung-

nahme auch darauf hin, die Sie eigentlich im Bereich der Pharmakokinetik eine Wirksamkeit sehen, die im Bereich anderer Fixpräparate liegt – das haben Sie auch gesagt –, dass Sie aber durch die verlängerten Infusionsintervalle, die durch die längere Halbwertszeit bedingt sind, und aufgrund der daraus resultierenden Reduktion der Anzahl der Infusionen eben einen signifikanten Vorteil für die Patienten und auch die Möglichkeit einer stärker individualisierten Prophylaxe sehen. Auch das hat Herr Trilling jetzt eben angesprochen.

Die gleiche Diskussion haben wir vor 14 Tagen hier an dieser Stelle auch geführt. Ich glaube, es war sogar eine ähnliche Uhrzeit; es war auch irgendwann am Nachmittag. Allerdings hat draußen die Sonne geschienen; aber das soll auf die Bewertung keinen Einfluss nehmen.

(Heiterkeit)

Vielleicht können Sie dazu noch einmal drei, vier Takte sagen. Wie gesagt, wir haben es schon verinnerlicht, und es erschließt sich dem geneigten Zuhörer und Betrachter auch. Das letzte Mal haben wir uns an den pubertierenden Kindern abgearbeitet, die irgendwann bockig werden und sagen, ich will jetzt keine Spritzen mehr, ich möchte nicht zum Turnen und möchte nicht mehr Klavier spielen, wobei ich das nicht ins Lächerliche ziehen will. Aber das ist ja durchaus ein Faktor, den wir jetzt hier einfach noch einmal aus Sicht der Fachgesellschaft betonen müssten. – Bitte schön.

Herr PD Dr. Koscielny (GTH, DGHO): Herr Hecken, vielen Dank. – Wir haben es im Berufsverband ähnlich diskutiert wie die DGHO und auch die GTH. Meines Erachtens wirklich ein Vorteil ist, dass wir hierdurch die Talspiegel deutlich in einem höheren Bereich einstellen können. Wir sehen besonders in der bisherigen Hämophilie-B-Behandlung, dass ein Schwellenwert von 5 Prozent in der Regel immer angestrebt wurde, egal, wo Sie schauen, ob in den USA, in Kanada oder auch in den anderen Ländern. Jetzt haben wir Möglichkeiten, nach viel längerer Zeit deutlich über 10 Prozent, 15 Prozent bis 18 Prozent zu sehen, egal, welches Präparat Sie heranziehen – das dritte ist ja auch schon in der Pipeline –, und dies bedeutet natürlich durchaus eine vermehrte Therapieoption, mehr Sicherheit und vielleicht auch etwas mehr Wirksamkeit. Das ist die Hoffnung, die dahintersteckt: Wir haben sicherlich mehr Möglichkeiten.

Ich sehe aber auch etwas anderes: Die Frage nach Hemmkörpern ist hier sicherlich noch nicht zu beantworten. Nach drei Monaten dazu irgendetwas zu sagen ist schwierig. Deswegen hätten wir uns eigentlich vom pharmazeutischen Unternehmen gewünscht – Sie sind ja mit Biogen zusammen –, dass Sie den Fachgesellschaften einige Stufenplandaten von den bereits Behandelten zur Verfügung gestellt hätten. Ich nehme einmal an, die Aussage stimmt so, dass bisher keine Hemmkörper gesehen wurden. Aber das wäre natürlich schon gut in solchen Registern abzuarbeiten. Wir sehen das jetzt auch gerade mit der Leitlinie der EMA, die ja alle Hersteller aufgerufen hat, ihre Meldungen zu den Hemmkörpern in Bezug auf die letzten zehn Jahre zu machen. Das sind natürlich total hilfreiche Daten, weil es eben ein Unterschied ist, ob man bei 1 Prozent oder 5 Prozent Hemmkörpern ist, weil das die teuersten Patienten sind. Sie sind noch teurer als das, worüber wir jetzt hier sprechen.

Der andere Aspekt, den ich ebenfalls sehe, ist Safety, ein Aspekt, der aus meiner Sicht in allen Untersuchungen oder Stellungnahmen jetzt noch wenig gewürdigt wurde, und zwar das Thrombose- und Thrombophlebitis-Risiko. Das ist ein bei der Hämophilie B wirklich vorhandener Faktor, auch wenn dieses Risiko nur 1,46 Prozent beträgt. Dazu gibt es die Registerdaten von Coppola auch in der europäischen Leitlinie. Das sehen wir ja bei der Hämophilie A überhaupt nicht. Ich habe den Eindruck, dass die neuen Präparate da zu wenig zeigen, also wenig anschlagen. Das heißt, es wäre natürlich von der Safety her schon ein Vorteil. Aber da muss man natürlich auch warten, ob die weiteren Einführungsphasen dies dann auch bestätigen. Das wäre für mich auch noch ein wichtiger Hinweis, weil es nicht nur um Therapieverbesserung und -optimierung geht, sondern auch um diese Safety-Aspekte. Das ist meines Erachtens der Schritt, den wir nach vorne gehen. Das ist das, worin sich eigentlich auch alle Experten einig sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herr Kulig, bitte.

Herr Kulig: Ich möchte zum einen noch einmal an die Frage von Herrn Hecken anknüpfen und zum anderen meine eigentliche Frage stellen. Wie begründen Sie bezüglich dieser längeren Injektionsintervalle, die Sie als Vorteil herausstellen, dass Sie bei der Lebensqualität gerade bei der längeren Beobachtungszeit über 52 Wochen und gerade bei einem Produkt, das lebenslang gegeben werden muss, keine Verbesserungen mehr sehen?

Herr PD Dr. Koscielny (GTH, DGHO): Sie meinen jetzt praktisch die Daten aus den Studien?

Herr Kulig: Ja, aus den Studien.

Herr PD Dr. Koscielny (GTH, DGHO): Aus der B-LONG-Studie?

Herr Kulig: Genau, aus der größten mit den Erwachsenen.

Herr PD Dr. Koscielny (GTH, DGHO): Ich muss bei all diesen Betrachtungen immer sagen: Es besteht sicherlich ein Unterschied zwischen den Anforderungen, die der Hersteller zur Zulassung bekommt, und denjenigen in den danach folgenden Studien, die für uns ja eigentlich noch viel interessanter sind, weil sie wirklich in die Praktikabilität hineingehen. Ich sage es einmal so: Wir sind natürlich im pädiatrischen Bereich sehr froh, wenn sich solche Injektionsintervalle deutlich reduzieren lassen. Bei den Erwachsenen sehen wir halt durchaus ein gemischtes Bild. Das ist das, was Sie jetzt auch gerade beschreiben. Also, es ist nicht immer bei allen völlig eindeutig oder ein Vorteil; das muss man auch klar sagen. Das kann man aus den Daten auch nicht so komplett ableiten.

Das andere, was man sagen muss, betrifft den Aspekt der Lebensqualität, die Verbesserung dieser Scores, die wir jetzt haben, was aber auch nicht konsequent in allen Studien umgesetzt wurde, obwohl dies sicherlich hilfreich wäre, um eine solche Frage noch etwas besser einzuengen. Von daher ist ein abschließendes Urteil in dem Sinne, dass es auf jeden Fall nachgewiesen sei, im Moment so nicht zu bestätigen. Da gebe ich Ihnen recht.

Herr Kulig: Die eigentliche Frage bezieht sich auf das Ansprechen. Das ist ja ein Endpunkt, den die Patienten selbst einschätzen, vier Kategorien von „exzellent“ bis „kein Ansprechen“. Sie haben die Analysen auf einer Aggregationsebene der Injektionen, also nicht auf Patientenebene, vorgenommen, haben aber eine zusätzliche Analyse mitgeliefert, wobei Sie sagen, okay, das Ansprechen nach der ersten Injektion.

Da bezieht sich unsere Frage jetzt konkret auf Folgendes: Bei dieser Analyse gab es nicht sehr viele Patienten, aber doch solche, die auf diese erste Injektion nicht ansprachen, also selbst gesagt haben, sie sprechen nicht an. Gab es denn dann Patienten, die weiterhin nicht angesprochen hatten? Gab es also Patienten, die insgesamt nicht ansprachen, und wenn ja, wie sind sie dann behandelt worden?

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

Herr Dr. Schröder (SOBI): Insgesamt gab es natürlich solche Fälle. Bei den Kindern haben wir 20 Prozent gesehen, die insbesondere nicht bei der ersten Spritze angesprochen haben, aber dann bei der zweiten doch überwiegend. Es gab bei den Erwachsenen über 97 Prozent, die spätestens nach der zweiten Injektion angesprochen haben. Es gibt aber tatsächlich realiter Patienten, die auch noch eine dritte Injektion haben mussten. Aber in der Regel braucht man eben kein anderes Produkt. Man kann weiterhin im Grunde den entsprechenden Faktor nehmen und muss dabei möglicherweise eben noch eine dritte Injektion geben, um die Blutung dann vollständig zu kontrollieren. Aber es ist wahrscheinlich in der Praxis, wie der Fachverband sicherlich bestätigen kann, auch nicht unüblich,

dass es wenige Patienten gibt, bei denen man doch mehrere Applikationen durchführen muss, um die Blutung endgültig zu stoppen.

Herr Kulig: Danke. – Ich habe noch zwei Nachfragen und möchte zwei Limitationen ansprechen. Die erste Nachfrage bezieht sich auf den Endpunkt, den die Patienten nicht selbst beantwortet haben. Wenn diese Blutung auftrat oder die Behandlung dann im Krankenhaus erfolgte, konnte dieses Ansprechen auch vom behandelnden Arzt ausgefüllt werden. Wie oft kam das denn vor? Wieso hat man das gewählt, obwohl das ja eigentlich die Frage nach einem Endpunkt ist, die der Patient beantworten soll?

Die zweite Nachfrage bezieht sich auf Folgendes: Es gab im Verlauf der Studie durch Admendments Änderungen in der Definition dieses Endpunkts. Zuerst sollte der Patient mit anderen Faktorpräparaten, die er hat, vergleichen und daraufhin das Ansprechen bewerten. Später, ungefähr in der Hälfte des Studienverlaufs, also ein Jahr, nachdem der erste Patient eingeschlossen wurde, und ungefähr ein Jahr vor Stopp der Studie, wurde die Definition geändert; da sollte der Patient Schmerzen und Blutungssymptome zum Rating heranziehen. Wie schätzen Sie die Validität des Endpunkts aufgrund dieser beiden Limitationen ein?

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

Herr Dr. Schröder (SOBI): Sie haben recht, es wurden sozusagen die Kriterien während der Studie geändert, um eine bessere Aussage zu treffen. Man wollte also tatsächlich haben, dass nicht sozusagen einfach Schmerzereignis als Blutung definiert wurde, sondern man wollte sichergehen, dass tatsächlich eine Blutung vorlag. Deshalb hat man die Kriterien etwas verschärft.

Ich komme zurück auf die Frage bezüglich des Aufenthalts im Krankenhaus: Da hat man natürlich die Chance genutzt, den Fachmann das Rating durchführen zu lassen, ausgehend davon, dass er es natürlich noch besser und präziser kann als der Patient.

Herr Kulig: Was wäre Ihre Einschätzung zur Validität? Wie wirkt sich diese Änderung des Endpunkts aus?

Herr Dr. Schröder (SOBI): Dies hat sozusagen die Validität nur noch verbessert, weil man dadurch ausschalten konnte, dass Fehlbeurteilungen stattfinden, dass sozusagen Ereignisse, die tatsächlich keine Blutungen sind, als solche bewertet wurden.

Herr Kulig: Okay, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen, bitte, und dann hatte ich noch Herrn Trilling. – Sie wollten noch etwas dazu sagen.

(Herr Dr. Trilling: Hat sich erledigt!)

– Okay. Dann Frau Teupen.

Frau Teupen: Ich habe noch eine Nachfrage, und zwar zur Lebensqualität, die Herr Kulig auch gerade angesprochen hat. Sie konstatieren ja auch eine bessere Lebensqualität bei Kindern. Allerdings ist es bei dem kinderspezifischen Lebensqualitätsfragebogen so – ich zitiere –, dass sogar eine leichte Verschlechterung der Lebensqualität bei Kindern unter der Therapie festgestellt wurde. Können Sie dazu vielleicht noch einmal zwei Worte sagen?

Herr Dr. Schröder (SOBI): An dieser Stelle muss man noch einmal auf Folgendes hinweisen: Es war der kanadische Kinderfragebogen, der CHO-KLAT der einerseits einen Elternteil und andererseits einen Kinderteil hat. Im Kinderteil war eindeutig ein Trend zur Verbesserung zu sehen; die Kinder ha-

ben sozusagen einen Lebensqualitätszuwachs festgestellt. Bei dem Elternteil gab es tatsächlich eher eine leichte Tendenz, dass sie keine Qualitätsverbesserung gesehen haben. Daraus resultiert dann insgesamt möglicherweise der Trend, den Sie gerade gesehen haben wollen. Wie gesagt, das ist eben schwierig, und man muss auch noch darauf hinweisen, dass diese Fragebögen sehr spezifisch nur für gewisse Altersbereiche eingesetzt wurden, sodass es also auch nicht so ganz einfach war, am Ende eine Auswertung durchzuführen.

Dann noch ein dritter Punkt, ein Hinweis in Bezug auf die Kinder: Alle Kinder kamen von einer prophylaktischen Therapie, und unter der Annahme, wie wir ja schon gesagt haben, dass die Wirksamkeit kein Problem ist, sollte man davon ausgehen – das sah man ja auch an den vorherigen Blutungsraten –, dass diese Kinder schon sehr gut therapiert waren und man in einer derart kurzen Zeit, auch wenn es möglicherweise fast ein Jahr Beobachtung ist, natürlich keine deutliche Besserung sehen kann. Meines Erachtens ist jedoch eine leichte Tendenz schon ein sehr erfreuliches Ergebnis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Trilling.

Herr Dr. Trilling (SOBI): Eine ganz kurze Ergänzung zu den Testverfahren oder zu den Fragebögen, die verwendet worden sind: Diese Fragebögen haben das Thema Applikationsfrequenz sowie Verbesserung der Lebensqualität aufgrund einer Verbesserung der Applikationsfrequenz eben nur zu einem Teil untersucht. In den Unterteilen des Fragebogens hat es eine Verbesserung gegeben, klar sichtbar, bei den anderen Teilen, die diesen Teil nicht abgedeckt haben, dann logischerweise nicht. Die Patienten waren also, wie Herr Dr. Schröder schon sagte, sehr gut vorthherapiert. Das ist erfreulicherweise grundsätzlich der Fall.

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

Herr Nickel: Um das Ganze jetzt noch einmal glattzuziehen: Gab es denn nun eine Verschlechterung bei den Eltern, oder war das gleichbleibend? Das habe ich jetzt gerade in der Beantwortung der Frage von Frau Teupen nicht ganz herausgehört.

Herr Dr. Schröder (SOBI): Beim CHO-KLAT wurde im Elternteil ein Trend zur Verschlechterung festgestellt. Insgesamt war es aber positiv.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist komisch: Eltern müssten sich ja eigentlich auch darüber freuen, wenn sie sich nicht mit den Kindern herumplagen müssen, ihnen eben die eingangs erwähnten, doch immer wieder mit Imponderabilien verbundenen Injektionen zuzuführen; oder es war eben – aber das ist rein spekulativ – schon eine so große Behandlungsroutine, weil das eben optimal eingestellte Fälle waren, dass man gesagt hat, okay, wir haben uns daran gewöhnt, und der Unsicherheitsfaktor, inwieweit das Produkt dann länger wirkt, hat das überwogen.

Aber mich würde Folgendes interessieren: Wenn Sie sagen, wir haben hier einen zusammengesetzten Fragebogen, in dem die Verringerung der Applikationsfrequenz nur einen Teilwert abbildet, der positiv war, wobei insgesamt aber keine Verbesserung herauskommt, dann müssen ja andere Punkte negativer gewesen sein. Wenn ich eine Summe aus fünf Bewertungen bilde, von denen eine die Applikationsfrequenz betrifft, und ich dabei zu einem besseren Wert komme, es unter dem Strich bei der Lebensqualität aber einigermaßen gleich bleibt, dann muss es ja an anderen Stellen gegenüber der Vergleichstherapie oder den herkömmlichen Produkten eine Verschlechterung gegeben haben. Oder sehe ich das falsch?

Herr Dr. Schröder (SOBI): Eine Verschlechterung bei den Erwachsenen gab es überhaupt nicht. Da gab es über den Gesamtwert auch bis zum Ende der Studie eine Verbesserung, die allerdings sehr klein war. Wenn man dann aber in die Subkategorien geht und diejenigen Kategorien auswählt, die einen Zusammenhang mit der Applikationsfrequenz haben, so hat man dann schon eine deutliche

Verbesserung gesehen, insbesondere übrigens bei denjenigen Patienten, die vor Studieneinschluss „on demand“ waren. Da sah man dann deutliche Verbesserungen, dort übrigens auch in anderen Kategorien, also klinischer Symptomatik und Ähnliches, was aber natürlich nicht verwundert: Wenn ein Patient von „on demand“ auf Prophylaxe wechselt, sollte man das erwarten. Aber da waren natürlich die Signale auch deutlich stärker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Bitte schön.

Herr PD Dr. Koscielny (GTH, DGHO): Meines Erachtens ist das Problem bei diesen Studien folgendes: Die Hersteller haben sicherlich bereits 2008 oder lange davor ihre Planung gemacht, und die Anforderungen seitens der Zulassungsbehörden waren damals einfach anders. Das muss man einmal grundsätzlich sagen.

Das Zweite ist etwas, das wir auch sehen: Durch jede Studie, die stattfindet, lernt man dazu, sodass diese Qualitätsbewertungsscores oder Kriterien, die man heranzieht, einfach immer feiner und besser werden und auch viel mehr Dinge erfassen. Hier ist schon einmal ein Teilfortschritt, dass man überhaupt solche Daten hat und sie diskutieren kann, um dann diese Aussagen zu finden, auf die man abzielt, um entweder den negativen oder auch den positiven Trend sicher zu bestätigen. Das heißt, das ist eben nicht überall gleich, wenn Sie sich all diese halbwertszeitverlängerten Studien anschauen. Das heißt, sie sind eben nicht auf diese Parameter getrimmt. Eigentlich sehen wir erst dann, wenn das dann in die NIS oder in die Phase IV geht, diese Unterschiede. Dann sehen wir Practical Use oder diese Unterschiede.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Müller.

Herr Müller: Das Konzept der Lebensqualität ist ja jetzt eine Aggregation, und wir machen das hier auch im Vergleich mit verschiedenen Indikationen. Wenn mir zum Beispiel die Haare ausfallen, dann möchte ich in der Lebensqualität nicht wissen, ob mir die Haare ausfallen – das stört mich natürlich –, sondern ich möchte wissen, wie sich dies auf meine Lebensqualität auswirkt; darum machen wir das ja. Insofern halte ich es für nicht so zielführend, wenn Sie jetzt sagen, na ja, wenn ich nur die Applikationsfrequenz angucke, dann sehe ich einen Vorteil. Das ist klar, das steht ja schon in der Fachinformation. Dazu müsste ich jetzt nicht unbedingt einen aggregierten Lebensqualitätsfragebogen benutzen; denn da interessiert uns ja: Wie wirkt sich dieser eine Umstand auf die Lebensqualität des Patienten aus? Dazu, wie da wirklich dieses eine Faktum durchschlägt, habe ich bisher noch nicht so viel gehört.

Herr PD Dr. Koscielny (GTH, DGHO): Nein, ich stimme Ihnen ja zu. Wir sind eben nicht in der Lage, das eindeutig zu beantworten. Da stimmen wir zu. Das muss er auch tun. Die Instrumentarien, die im Moment für diese Untersuchung genutzt wurden, diese Scores oder was alles gemacht wurde, erfassen das nicht umfassend genug. Das ist auch meine Kritik oder der Punkt, an dem man ansetzen kann. Ich denke, dass man hier durchaus ein Potenzial hat, aber es eben in den Sachen im Moment auch nicht komplett sehen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es ist eben nur erstaunlich. Wir haben ja eben in den Einleitungsstatements gehört, die Verringerung der Applikationsfrequenz sei der herausragende Vorteil, wenn wir von gleicher Wirksamkeit ausgehen. Wie gesagt, wir sind hier nicht von Bauchevidenz getriggert. Aber wenn mir jemand sagte, zweimal die Woche oder einmal alle 14 Tage, herzlichen Glückwunsch, dann würde ich sagen: Ja, wunderbar. Das würde ich dann auch entsprechend zumindest über ein Jahr noch als Glück empfinden. Dass ich das nach zehn Jahren als gottgegeben hinnehme, ist klar, weil ich dann den Segen in der Therapieumstellung vergessen habe, und deshalb ist auffällig, dass hier eben nach einem Jahr im Prinzip die Anfangseuphorie oder Gott weiß was verfliegen ist. Es ist jetzt egal, ob das fein genug abgebildet wird. Das ist eben das, was erstaunt; das hat-

ten wir in ähnlicher Weise hier ja schon mehrfach. Jenseits der Frage, ob die Fragebögen fein genug ziseliert sind, ist das nun meines Erachtens ein Punkt, der eigentlich gerade bei Kindern deutlich werden müsste. Ein Erwachsener würde vielleicht sagen: Komm, ich habe mich daran gewöhnt, zweimal die Woche, ich habe ein Therapieschema, auf das ich eingespielt bin, und ich habe jetzt keine Probleme mit den Venen und kriege das hin. Aber bei den Kindern verwundert mich das, insbesondere bezogen auf die Eltern; denn für die Eltern müsste es ja auch ein Glück sein, wenn sie ihre Kinder nicht zweimal die Woche quälen müssen, sondern nur noch alle 14 Tage. Das war der Punkt, den Herr Müller adressiert. – Ich habe jetzt Herrn Kulig und dann Herrn Dr. Trilling. – Herr Kulig.

Herr Kulig: Ganz kurze Nachfrage zur Lebensqualität und zum Haemo-Qol in der B-LONG-Studie: Gab es einen Grund, warum er nur in den Prophylaxeregimen eingesetzt wurde, aber nicht bei der Bedarfsbehandlung?

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

Herr Dr. Schröder (SOBI): Er wurde dort nur aufgrund dessen eingesetzt, dass es ja heute prinzipiell nur noch um die Prophylaxe geht. Also, es sollte ja eigentlich nur „on demand“ therapiert werden. Deshalb wurde er sozusagen primär in der Gruppe verwendet. Aber es wurden übrigens auch Daten von denjenigen Patienten erhoben, die vorher „on demand“ waren, um dann die Änderung auf Haemo-Qol, sozusagen auf die Prophylaxe, zu betrachten, während das in dem On-demand-Arm natürlich keinen Mehrwert gebracht hat. Deshalb hat man dort die Lebensqualität nicht erfasst. Im Grunde war es die gleiche Applikationshäufigkeit aufgrund dessen, dass sich die Blutungsrate natürlich normalerweise nicht verändern sollte. Also, im Grunde genommen wäre da ja auch nichts zu erwarten gewesen, was darstellbar ist.

Herr Kulig: Aber ein anderer Punkt, den ich machen wollte, geht noch einmal in Richtung behandlungsbedürftige bzw. nicht behandlungsbedürftige Blutungen: Wir haben im Dossier keine Definition für Behandlungsbedürftigkeit gefunden. Gab es eine solche Definition? Traten auch nicht behandlungsbedürftige Blutungen auf?

Frau Försterling (SOBI): Grundsätzlich ist für den Patienten jede Blutung behandlungsbedürftig, wenn er sie denn bemerkt. Dementsprechend wurde auch eine jede Blutung, die bemerkt wurde, behandelt. Ich denke, das ist ganz klar.

Herr Kulig: Aber genau da geht es ein bisschen auf den Punkt, zu dem ich wirklich explizit noch einmal nachfragen wollte. Das wird ja oft subklinische Blutung genannt. Klar, wenn die Blutungen innen sind, kann ich sie überhaupt nicht feststellen. Ich könnte mir aber kleine Hautblutungen vorstellen, vielleicht dann, wenn ich mich anstoße oder so: Sind sie in jedem Fall behandlungsbedürftig, wenn ich irgendwie als Patient etwas sehe? Wie ist das einzuschätzen? Ich bin kein Patient oder kenne das nicht. Mir fehlt noch ein wenig die Einschätzung dessen.

Herr PD Dr. Koscielny (GTH, DGHO): Dazu würde ich etwas sagen. – Aus klinischer Sicht ist es so: Sie haben auch in den großen Leitlinien gesehen, dass es meistens auf diese größeren Gelenksblutungen oder auch auf diese Einblutungen in Organsysteme abzielt. Was sehr gefürchtet ist, sind zum Beispiel die Iliopsoas-Blutungen, also diese retroperitonealen Blutungen. Sie fangen erst einmal mit Rückenschmerzen an, und dann gibt man vielleicht noch eine Aspirin, und natürlich haben wir dann den Salat komplett.

Das heißt, es beginnt erst einmal mit einer diffusen Schmerzsymptomatik. Wenn sich jemand an der Tischkante anstößt, dann müssen Sie nicht diese Angst haben, aber wenn er sowieso auf Prophylaxe ist, weniger. Ich denke, hier sind wirklich diejenigen Blutungen gemeint, die nicht nur subklinisch sind, sondern wirklich eine klinische Relevanz haben. Zumindest das, was wir an Daten gesehen haben,

was vorgelegt wurde, was auch an Blutungstypen beschrieben wurde, was wir erkennen konnten, zeigt doch, dass es eher klinisch relevante Blutungen sind, die hier meistens aufgeführt sind. So ist mein Eindruck, aber – –

Herr Kulig: Ich möchte jetzt gerne einmal konkret nachfragen. Sie sagten ja, gut, wenn ich mich an der Tischkante anstoße, wäre das nicht besorgniserregend.

Herr PD Dr. Koscielny (GTH, DGHO): Ja.

Herr Kulig: Heißt das, da mache ich etwas, oder sind sie nicht behandlungsbedürftig? Das wäre ja die Frage: Gibt es diese Blutungen, und wie wurden sie gezählt oder nicht? Die Frage wäre ja, ob sie in die Endpunkte eingehen.

Herr PD Dr. Koscielny (GTH, DGHO): Das weiß ich jetzt nicht; da müssten Sie den Hersteller fragen. Ich kann Ihnen nur sagen, dass aus klinischer Sicht für uns Folgendes wichtig ist: Natürlich kann eine Art traumatische Blutung auftreten. Solche Spontanblutungen sind natürlich das Schlimmste. Das andere ist natürlich: Auch wenn ein Trigger entsteht, weil man sich anstößt, und es zu einer Muskelnachblutung kommt, dann ist sie natürlich sehr wohl behandlungsbedürftig. Wenn einer auf einer Prophylaxe ist und es kommt zu einem solchen kleinen Trauma, also einem Bagateltrauma, dann führt das nicht zu einer Substitutionspflichtigkeit zusätzlich zu dem Vorhandenen; aber es muss eben beobachtet werden, ganz klar. Gerade aus dem pädiatrischen Bereich weiß ich, obwohl ich kein Pädiater bin, dass die Eltern häufig durch Schulungen und anderweitig ein bisschen darauf eingestellt werden: Sie sollen solche Dinge rechtzeitig erkennen. Beim Kind kann das schon traumatischer sein als beim Erwachsenen; das muss man auch sehen. Aber, wie gesagt, es gibt durchaus die Blutungen, die spontan mit einer diffusen Schmerzsymptomatik anfangen; vor ihnen haben wir eigentlich den größten Respekt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Antwort Herr Zucca und dann Herr Trilling. Sie stehen die ganze Zeit schon auf dem Zettel.

Herr Zucca (SOBI): Vielleicht dazu noch kurz ergänzend zur Behandlungsbedürftigkeit: Die Patienten behandeln ihre Blutungen in der Heimselbstbehandlung. Das heißt, dass diese Patienten, wenn sie sich behandeln, dies dann auch in ihren Tagebüchern dokumentieren – das ist an sich so gegeben –, und natürlich entscheiden die Patienten aufgrund der Schulung, wie Herr Dr. Koscielny gesagt hat, selbst, welche Blutung sie an sich behandeln und dann dokumentieren. Das ist die Information, die Ihnen dann am Ende noch vorliegt, und somit sind dies dann auch die behandlungsbedürftigen Blutungen, die anschließend dokumentiert werden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kulig, Frage.

Herr Kulig: Da würde ich noch meine nächste Frage anschließen, weil Sie gerade die Tagebücher erwähnt haben. Hier fand ja kein Vergleich statt. Wir haben uns angesichts dessen, dass es ja alles gut informierte Patienten sind, die Tagebuch führen oder Ereignisse wie größere Blutungen für sich selbst vielleicht auch außerhalb der Studien aufzeichnen, vielleicht auch in Krankenakten, gefragt: Es wäre trotz aller methodischen Limitationen für einen retrospektiven Vergleich möglich gewesen, Blutungen vor Studienbeginn zu erfassen und jetzt hier in der Studie zu vergleichen, weil wir keinen Vergleichsarm haben? Wie würden Sie das einschätzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Försterling.

Frau Försterling (SOBI): Zum Teil haben wir sie ja erfasst. Wir haben tatsächlich Gruppen von Patienten gebildet, die x Blutungen vor der Studie hatten. Da gab es verschiedene Varianten, mehr als

zwölf Blutungen, zwölf bis 20, etc. Sie sind dann natürlich auch mit den Blutungen ausgewertet worden, die sie während der Studie hatten. In dieser Form haben Sie da also einen Vergleich. Man muss natürlich immer schauen, was die Patiententagebücher wirklich hergeben. Sie können ja schlecht von den Patienten erwarten, dass sie schon ein Jahr oder zwei Jahre im Vorlauf der Studie besonders gut dokumentieren. Sie müssen eben schauen, was Sie wirklich haben. Die Patienten haben dadurch auch einen gewissen Aufwand; er muss ja vertretbar bleiben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Trilling.

Herr Dr. Trilling (SOBI): Ich wollte eigentlich nur zu dem letzten Thema noch eine ergänzende Bemerkung machen und Ihnen bestätigen, dass ich nachvollziehen kann, dass in den Testverfahren hinsichtlich der Frage der Lebensqualität kein deutlicher Hinweis gezeigt werden konnte. Überraschend ist Folgendes: Aus der Praxis wissen wir zum einen, dass in der B-YOND-Studie die Patienten ihr Therapieschema selber auswählen konnten, in das sie dann hinterher hineingehen wollten. Auch dort haben sich die Patienten primär für diejenigen Regime entschieden, die besonders wenig Applikationen beinhalteten. Das ist Punkt eins.

Punkt zwei: In der Versorgungsrealität ist es ebenfalls so – das wissen wir aus den USA –, dass die Zufriedenheit mit der Therapie dann, wenn sie einmal auf Alprolix sind, extrem hoch ist und sehr wenige Patienten bis so gut wie gar keine auf andere Therapieschemata mit höheren Frequenzen zurückgehen möchten.

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

Herr Kulig: Die letzte Frage meinerseits betrifft noch einmal einen ganz anderen Themenbereich: Sie haben ein unterschiedliches Produkt, das sich während der Studie ein bisschen geändert hat, also 5K- und 15K-Produkt. Das ist ein anderer Herstellungsprozess. Wir haben uns gefragt: Ist das Produkt gleichwertig, ist die Gleichwertigkeit gezeigt? Wie viele Patienten in der Studie betraf das, die eben mit diesem Produkt aus dem unterschiedlichen Herstellungsprozess behandelt wurden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schröder.

Herr Dr. Schröder (SOBI): Es war eine extrem kleine Gruppe, die mit dem anderen Produkt therapiert wurde. Es war aber gleichwertig, also keinerlei Unterschiede. Es war aber ein sehr deutliches Verhältnis zu dem Produkt, das dann auch später sozusagen in die Zulassung ging und in der Produktion weiter genutzt wurde. Das andere war eben noch experimentell dabei, hat aber nur sehr wenige, keine zehn Patienten, betroffen. Soweit ich das jetzt retrospektiv sofort erheben kann, waren es fünf Patienten, die davon betroffen waren, die aber übrigens keinerlei Unterschiede gezeigt haben.

Herr Kulig: Woran haben Sie die Gleichwertigkeit festgemacht?

Herr Dr. Schröder (SOBI): Sozusagen an Applikations-, an PK-Daten, die identisch wie bei dem anderen Produkt waren, das heißt, gleiche Halbwertszeitverlängerung, keine Auffälligkeiten bei den Blutungen und natürlich auch keine Hemmkörper.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kulig, okay? – Okay. Weitere Fragen? – Herr Koscielny.

Herr PD Dr. Koscielny (GTH, DGHO): Ich will zu den Blutungen noch etwas aus klinischer Sicht ergänzen. Wenn wir Patienten mit nicht eindeutiger Symptomatik haben, die beispielsweise erst einmal mit einer Schmerzsymptomatik kommen, dann wollen wir natürlich schon wissen: Steckt dahinter eine Blutung? Dann ist es auch sehr sinnvoll, ambulant eine Ultraschalluntersuchung zu machen, um beispielsweise eine Muskelblutung oder auch eine Gelenksblutung und deren Ausmaß zu erkennen. Das kann man schon ganz gut machen. Ich weiß nicht, inwieweit solche Kriterien bei diesen Studien hier

verwandt wurden. Das wäre vielleicht auch noch ein guter Hinweis, um das etwas klarer zu verifizieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Ich wurde gerade auf die von mir eingangs gestellte Frage aufmerksam gemacht, ob nur vorbehandelte Patienten in der Studie waren und inwieweit die Ergebnisse auch auf nicht vorbehandelte, therapienaive Patienten übertragbar seien.

Herr Dr. Schröder (SOBI): Sie haben recht, es sind nur vorbehandelte Patienten bis dato in den Studien gewesen, wobei aber jetzt auch die Studie für die therapienaiven, für die sogenannten Pups, angelaufen ist. Allerdings ist es in der Indikation Hämophilie B natürlich recht schwierig, auf höhere Zahlen an Patienten zu kommen, sodass wir da auch noch länger warten müssen, sodass eine tatsächlich validierte Aussage dazu nicht zu machen ist. Es ist aber nicht anzunehmen, dass es einen Unterschied gibt, da die pharmakokinetischen Veränderungen, sozusagen die Halbwertszeitverlängerung, auf alle Patienten übertragbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich Ihnen noch einmal die Gelegenheit geben zusammenzufassen. Wer macht das? – Herr Dr. Trilling, bitte schön.

Herr Dr. Trilling (SOBI): Haben Sie vielen Dank für Ihre Fragen und die Diskussion. Ich hoffe, wir konnten sie zufriedenstellend beantworten. Ich möchte in der abschließenden Bemerkung noch auf drei Aspekte kurz fokussieren.

Punkt eins: Die Behandler könnten, wie wir gehört haben, auch mit herkömmlichem Faktor IX effektiv behandeln. Das erfordert eben nur leider sehr hohe Dosen und sehr aufwendige Therapieregime mit vielen Spritzen pro Woche für die Patienten, und genau hier liegt eben die Crux der aktuellen Therapie, weil die Patienten diese Schemata eben häufig nicht umsetzen können und die Therapieadhärenz der Patienten leidet. Genau hier stellt auch die EMA das Zeugnis aus, dass Alprolix ein Meilenstein in der Therapie der Hämophilie B darstellt und einen Significant Clinical Benefit hat. Pro verabreichte Einheit bleibt der Faktor-IX-Spiegel bei den Patienten deutlich länger als bei den herkömmlichen Präparaten über der kritischen Schwelle, und die Anzahl der Spritzen pro Patient kann sich eben im Jahresverlauf um die Hälfte bzw. bis zu drei Viertel reduzieren. Das heißt, die ausgeprägte Last der Hämophiliebehandlung für die Patienten sowie für deren Angehörige wird mit Alprolix drastisch reduziert. Wenn wir die Patienten fragen, was das für sie an Verbesserungen bedeutet, dann sind die Aussagen dazu ausgesprochen positiv.

Punkt zwei betrifft die Sicherheit der Substanz. Durch die Fc-Technologie und aufgrund der Produktion in menschlichen Zellen haben wir es hier mit einem Molekül zu tun, das vermutlich eine geringere Immunogenität haben könnte, haben mag, womit schwerste Nebenwirkungen in der Behandlung seltener auftreten könnten.

Punkt drei: Zudem steht mit Alprolix die bisher größte Therapieerfahrung für ein halbwertszeitverlängertes Faktor-IX-Präparat zur Verfügung, mit weit mehr als 1.000 behandelten Patienten. Die Daten zur Therapiesicherheit von Alprolix sind hervorragend, und dies bietet eine große Therapiesicherheit für die Behandler.

Auch wenn es schwierig ist, den Zusatznutzen von Alprolix zu quantifizieren – da sind wir wahrscheinlich nicht so weit auseinander –, weil eben die methodischen Anforderungen sagen würden, das sei nicht quantifizierbar, sind wir der festen Überzeugung, dass Alprolix für die Patienten und aus deren Sicht ganz klar einen beträchtlichen Zusatznutzen hat. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Ausführungen und für die Teilnahme an der Anhörung, die wir hiermit beenden können. Wir werden das zu wägen haben und in unsere Entscheidung einfließen lassen.

Damit ist diese Anhörung beendet, ebenso die Sitzung für heute. Wir sehen uns dann morgen um zehn Uhr wieder, um in der Tagesordnung fortzufahren. – Danke schön.

Ende der Anhörung: 15.15 Uhr