

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Emicizumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. August 2017
von 11:20 Uhr bis 12:23 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Dintsios

Frau Dr. Gabriel

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

Frau Krug

Herr Neudörfer

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

Herr Dr. Dr. Bassus

Herr Dr. Kiencke

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Octapharma GmbH:**

Frau Helmich

Herr Moll

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

Herr Dr. Dünzinger

Herr Dr. Knoerzer

Herr Dr. Lamprecht

Frau Dr. Wagle

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

Herr Dr. Keßel

Herr PD Dr. Turecek

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

Frau Dr. Reichert

Herr Zucca

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Ludwig

Herr Prof. Dr. Pöttsch

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 PD Dr. Klamroth

Angemeldeter Teilnehmer von der **Universitätsklinik Bonn (UKB):**

Herr Prof. Dr. Oldenburg

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11:20 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Entschuldigung für die Verspätung, aber die vorherige Anhörung hat sich ein bisschen in die Länge gezogen.

Wir sind jetzt im frühen Nutzenbewertungsverfahren Hemlibra. Basis des heutigen mündlichen Anhörungstermins ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Juni 2018, die Ihnen bekannt ist und zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Roche Pharma AG Stellung genommen hat, weiter die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die DGHO und die GTH, die eine gemeinsame Stellungnahme abgegeben haben, dann Herr Professor Oldenburg vom Universitätsklinikum in Bonn und weitere pharmazeutische Unternehmen, namentlich Octapharma GmbH, Bayer Vital GmbH, Novo Nordisk Pharma GmbH, Spark Therapeutics, CSL Behring GmbH, Swedish Orphan Biovitrum GmbH und Shire Deutschland sowie der Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss jetzt, was heute leider ein bisschen länger dauern wird, weil ja sehr viele da sind, fürs Protokoll die Anwesenheit feststellen. Zum einen müssten für die Firma Roche Herr Dr. Lamprecht, Frau Dr. Wagle, Herr Dr. Dünzinger und Herr Knoerzer da sein – jawohl. Weiter müssten Herr Professor Dr. Ludwig und Herr Professor Dr. Pöttsch für die AkdÄ da sein – ja. Dann habe ich Herrn Dintsios für Bayer Vital gesehen. Frau Dr. Gabriel von Bayer Vital? – Sie ist nicht da, gut. Anwesend sein müssten ferner Frau Krug und Herr Neudörfer von CSL Behring – ja. Herr Professor Wörmann für die DGHO ist immer noch da – ja –, dann Herr Privatdozent Dr. Klamroth für die GTH – jawohl –, dann Herr Dr. Dr. Bassus und Herr Dr. Kiencke von Novo Nordisk Pharma – ja –, Frau Helmich und Herr Moll von Octapharma – jawohl –, Herr Dr. Keßel sowie Herr Privatdozent Dr. Turecek von Shire – jawohl – sowie Frau Dr. Reichert und Herr Zucca von Swedish Orphan – jawohl. Herr Professor Oldenburg ist auch da – jawohl –, und anwesend sind ebenfalls Herr Rasch und Herr Werner vom vfa. – Ist jemand da, der nicht aufgerufen wurde? Ich habe den Überblick verloren. – Nein, es sind alle aufgerufen.

Ich gebe dem pharmazeutischen Unternehmer selbstverständlich wie üblich zunächst die Gelegenheit, einzuführen und auf die wesentlichen Punkte, jetzt auch gerade mit Blick auf die Dossierbewertung des IQWiG, hinzuweisen und sie entsprechend noch mal darzustellen. Mich würde jetzt für die weitere Anhörung interessieren, auch im Hinblick auf die Kliniker, wie Sie den Stellenwert von Hemlibra im klinischen Alltag sehen, insbesondere gegenüber dem Präparat FEIBA: In welchem Dosisregime kommt FEIBA, also das, was ich vorher angesprochen habe, zum Einsatz? Anhand welcher Kriterien wird sich in der klinischen Praxis für eine Routineprophylaxe oder für eine Bedarfsbehandlung entschieden? Das ist ja auch ganz wichtig für die hier zu beantwortende Fragestellung.

Zudem sollten wir darüber sprechen, dass laut EPAR und Fachinformation unter Hemlibra-Prophylaxe und gleichzeitiger Verabreichung von FEIBA thrombotische Probleme und Thromboembolien auftreten. Wann sind weitere Langzeitdaten insbesondere zur Sicherheit zu erwarten, die dann eben dieses spezielle Themenfeld adressieren?

Aber das ist nur ein kleiner Aufriss; es wird sicher tausend andere Dinge geben, über die wir sprechen. – Wer möchte für Roche beginnen? – Frau Wagle.

Frau Dr. Wagle (Roche): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass wir zu Anfang die wichtigsten Aspekte zu Emicizumab unsererseits darstellen dürfen. Bevor ich beginne, möchte ich kurz meine Kollegen vorstellen: Links von mir sitzen Herr Dünzinger – er

ist Arzt und vertritt die medizinische Abteilung – und Herr Lamprecht, der für die Erstellung des Dossiers zuständig ist. Zu meiner Rechten sitzt Herr Knoerzer; er leitet die Abteilung Statistik und Epidemiologie bei Roche. Mein Name ist Wagle; ich bin verantwortlich für die HTA-Abteilung.

Bei der Hämophilie A mit Hemmkörpern handelt es sich um eine spezielle Patientengruppe einer per se seltenen Erkrankung. Für die Patienten bedeutet eine Behandlung bisher ein hohes Maß an Belastung durch eine häufige intravenöse Gabe an Blutgerinnungsfaktoren – bis zu mehrfach täglich – bei gleichzeitig oft immer noch ungenügender Blutungskontrolle. Für Erwachsene und insbesondere Kinder sowie deren Angehörige ist dies eine starke Einschränkung des täglichen Lebens, welches hauptsächlich von der Therapie bestimmt ist. Bei den Patienten besteht aufgrund von Gelenkblutungen ein Risiko für dauerhafte Schäden und Bewegungseinschränkungen, und es besteht natürlich das Risiko für lebensbedrohliche Blutungen.

Emicizumab ist der erste monoklonale Antikörper für die Behandlung der Hämophilie A. Er ersetzt Faktor VIII in der Gerinnungskaskade und ist somit ein bedeutsamer therapeutischer Fortschritt. Die Zulassungsbehörden, sowohl EMA als auch FDA, sehen für Emicizumab einen Therapiedurchbruch, was bei der EMA auch zu einer beschleunigten Beurteilung im Zulassungsverfahren führte.

Aber was ist nun an Emicizumab so besonders? Emicizumab reduziert alle relevanten Blutungen bei Kindern und Erwachsenen signifikant bei guter Verträglichkeit. Es wird subkutan gegeben anstelle einer intravenösen Gabe, und es wird einmal wöchentlich gegeben anstelle von bis zu zweimal täglicher Applikation. Die Zulassungsstudien zeigten in einem randomisiert kontrollierten Setting – das ist erstmalig in einem Zulassungsverfahren in der Hämophilie – signifikante Vorteile von Emicizumab gegenüber der Bedarfsbehandlung bei gutem Sicherheitsprofil. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung konnten wir die bedeutsamen Vorteile und somit den Zusatznutzen von Emicizumab gegenüber der Routineprophylaxe durch mehrere verschiedene, im Dossier dargestellte Analysen nachweisen. Die Routineprophylaxe war die vom G-BA vorgegebene zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fokussieren möchten wir uns heute auf den durchgeführten intraindividuellen Vergleich. Der Vergleich basiert auf Daten einer prospektiv geplanten nichtinterventionellen Studie, von der die Patienten anschließend in die Zulassungsstudien überführt wurden. In diesem intraindividuellen Vergleich zeigen sich herausragende Effekte von Emicizumab mit einer Reduktion der Blutungsrate um 88 Prozent bei Erwachsenen und um 98 Prozent bei Kindern. Wir haben auf Wunsch des IQWiG dazu bereits ergänzende Analysen in der Stellungnahme dargestellt. Insgesamt sind die Reduktionen der Blutungsraten bei beiden Analysen, den initialen und den ergänzenden, auf einem Niveau, welches bisher im Rahmen einer klinischen Studie in der Hämophilie A mit Hemmkörpern noch nicht gezeigt werden konnte. Gerne würden wir auch die heutige Anhörung nutzen, diese Ergebnisse mit Ihnen noch einmal im Detail zu diskutieren.

In aller Kürze nochmals: Emicizumab reduziert alle relevanten Blutungen bei Kindern und Erwachsenen bei guter Verträglichkeit. Es wird subkutan gegeben anstelle einer intravenösen Gabe. Es wird einmal wöchentlich gegeben anstelle von bis zu zweimal täglicher Applikation. Betrachtet man die Gesamtheit der Evidenz, zeigen sich gleichermaßen signifikante Vorteile gegenüber dem bisherigen Therapiestandard und insbesondere gegenüber der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit sehen wir klar für Emicizumab einen erheblichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Ich schaue in die Runde. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an die Fachgesellschaften und insbesondere an die AkdÄ. Wie ist denn der Stellenwert der Routineprophylaxe bei diesem Patientenkollektiv zu werten? In der randomi-

siert kontrollierten Studie ist ja die On-Demand-Therapie eingesetzt worden. Wie würden Sie den Stellenwert auch dieser On-Demand-Therapie bei dieser Patientenpopulation sehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Klamroth als Erstes und dann die AkdÄ, Herr Professor Pötzsch.

Herr PD Dr. Klamroth (GTH): Ich möchte darauf hinweisen, dass man noch einmal einen Schritt zu etwas zurückgehen sollte, was ganz wichtig ist, nämlich dazu, dass die Hämophilie der Patienten, die eine Hämophilie oder einen Hemmkörper haben, unterschiedlich ist. Die Hämophilie A kann man mit Routineprophylaxe und regelmäßigem Faktor VIII gut behandeln. Wenn die Patienten Antikörper gegen Faktor VIII entwickeln, ist diese Behandlung nicht mehr möglich. Unser erster Schritt ist nicht eine Prophylaxe mit anderen Medikamenten, sondern besteht darin, dass wir versuchen, über eine Immuntoleranztherapie mit allen Mitteln diesen Hemmkörper wieder wegzubekommen, weil die beste Prophylaxe für den Patienten mit einer schweren Hämophilie A die Faktor-VIII-Gabe ist. Bisher hat kein Produkt, weder FEIBA noch rekombinanter Faktor VIIa, die gleiche Effektivität in der Prophylaxe gehabt wie bei dem Patienten, der ohne Hemmkörper den Faktor VIII bekommt.

Wenn Patienten aus verschiedenen Gründen nicht immuntolerant werden – es sind ungefähr 20 Prozent der Patienten in Deutschland, die wir mit einer Hochdosis-Faktor-VIII-Therapie nicht tolerant gegenüber Faktor VIII bekommen –, dann wechseln sie entweder in eine Bedarfstherapie mit Bypass-Produkten oder in eine Prophylaxe über. Da ist es so, wenn ich das noch kurz ausführen darf, dass die Bypass-Produkte individuell wirken. Das heißt, manche Patienten reagieren sehr gut auf rekombinanten Faktor VII a, manche reagieren sehr gut auf FEIBA. Manche reagieren auch auf keines der Produkte besonders gut, sodass gar keine Prophylaxe möglich ist. Es ist ein Großteil der Patienten, bei denen die Prophylaxe nicht effektiv Blutungen verhindern kann, bisher keine Prophylaxe möglich ist und die weiter eine Bedarfstherapie machen, wobei wir in der Regel aufgrund der hohen Kosten der Medikamente eine Prophylaxe mit diesen Produkten nur bei denjenigen Patienten durchführen, die auch relativ gut darauf ansprechen. Das ist also schon eine Vorselektion aus der Gruppe der Hemmkörperpatienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Klamroth. – Herr Professor Pötzsch.

Herr Prof. Dr. Pötzsch (AkdÄ): Auch aus unserer Sicht würden wir das, was Herr Klamroth gesagt hat, gerne unterstreichen. Meines Erachtens ist es wirklich sehr wichtig, zwischen der klassischen Hämophilie A ohne Hemmkörper, bei der eine Unterscheidung zwischen einer On-Demand-Therapie und einer Dauertherapie getroffen werden kann, und dann denjenigen Patienten zu unterscheiden, die aufgrund eines zirkulierenden Antikörpers mit einem regulären Faktor-VIII-Konzentrat nicht zu behandeln sind, weil dadurch einfach die Wirksamkeit und die Halbwertszeit des transfundierten Faktor-VIII-Präparates stark reduziert ist. In dieser klinischen Konstellation ist diese klare Unterscheidung zwischen einer prophylaktischen Therapie und einer Therapie in Form einer Dauerbehandlung aus den von Herrn Klamroth ausgeführten Gründen nicht so eindeutig zu treffen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe noch Meldungen von Herrn Professor Oldenburg und dann von Frau Bickel. Oder hatten Sie sich auch noch gemeldet, Herr Wörmann? – Nein. – Herr Professor Oldenburg.

Herr Prof. Dr. Oldenburg (UKB): Man muss beim FEIBA zusätzlich berücksichtigen, dass es eine sehr kurze Halbwertszeit von nur etwa sechs Stunden hat; der pharmakodynamisch wirksame Bereich von Präparaten in der Prophylaxe liegt bei etwa vier bis fünf Halbwertszeiten. Das würde bedeu-

ten, dass man FEIBA praktisch täglich geben müsste, um im wirklich pharmakodynamisch wirksamen Bereich zu sein. Faktor VIII wird bei Nicht-Hemmkörper-Patienten jeden zweiten Tag gegeben; das ist viermal zwölf Stunden, die Halbwertszeit. Die durchgeführten Studien, die eine Reduktion der Blutung von 60 bis 70 Prozent gezeigt haben, sind alle mit einer Substitution von FEIBA jeden zweiten Tag oder dreimal wöchentlich gemacht worden. Das heißt, dass die Wirksamkeit nicht immer in dem pharmakodynamisch optimalen Bereich gelegen hat. Auch das zeigt die deutliche Unterlegenheit und die Probleme, die wir hinsichtlich der Prophylaxe bei den Hemmkörper-Patienten haben.

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

Frau Bickel: Dann würde ich jetzt gerne noch folgende Frage an die Fachgesellschaften richten: Ist die zweckmäßige Vergleichstherapie korrekt festgelegt, die der G-BA so beschrieben hat?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte?

Herr PD Dr. Klamroth (GTH): Ich kann das ja zuerst versuchen zu beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist jetzt Herr Privatdozent Dr. Klamroth. Er wird das jetzt ein bisschen kritisieren; dann wird irgendjemand sagen, na ja, es geht einigermaßen, und dann nähern wir uns so langsam der Wahrheitsfindung.

(Heiterkeit)

Herr PD Dr. Klamroth (GTH): Die zweckmäßige Therapie für einen Patienten mit einer Blutungsneigung ist die Prophylaxe. Wenn man sich aber die Behandlungsrealität in Deutschland anguckt, dann würde ich in Bezug auf diese Population sagen, dass ein Großteil der Patienten keine Therapie in dem Sinne, was wir unter Prophylaxe verstehen, durchführt; vielmehr machen die meisten eine gemischte On-Demand-Therapie. Von unserem Ziel her ist die zweckmäßige Vergleichstherapie die Prophylaxe, aber von der Behandlungsrealität ist sie es nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte etwas zur Errettung des G-BA sagen? – Niemand. Okay. – Frau Bickel? – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir können Sie ja ein bisschen retten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe das in der Stellungnahme gelesen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es ist ein ganz komplexes Gebiet, und natürlich ist es schwierig in einer randomisierten Studie; das ist das, was Herr Klamroth als Realität on demand hier definiert. Aber besser können Sie es, glaube ich, auch nicht von uns erwarten. Das, was Sie verlangen, ist zu sauber.

(Heiterkeit)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Das hat jetzt nur bedingt geholfen. – Herr Rodewyk, bitte.

Herr Dr. Rodewyk: Sie haben gerade als Erstes diesen erheblichen Vorteil für die Patienten genannt, die einmal wöchentlich hier eine Subkutangabe gegenüber einer möglicherweise zweimal täglichen intravenösen Applikation über einen ewigen Zeitraum, den man ja sieht, erhalten. Da wundert es mich, dass Sie das nicht als Lebensqualität bei den Patienten oder bei den Angehörigen abgefragt

haben. Das wäre etwas, bei dem Sie, glaube ich, ganz weit vorne gewesen wären. Es ist zwar logisch, ich kann unterstellen, dass dem so ist, dass das eine unglaubliche Lebensqualitätsverbesserung ist, aber bei einem solchen Aspekt frage ich mich, welcher Teufel Sie geritten hat, das nicht zu fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lamprecht.

Herr Dr. Lamprecht (Roche): Wir haben die Lebensqualität ja in den Studien abgefragt, auch bei beiden Behandlungsregimen. Wir haben gegenüber der Bedarfsbehandlung die Lebensqualität in der randomisierten Studie mit einem hämophilie-spezifischen Fragebogen abgefragt, dem Haem-A-QoL, und wir konnten hier auch statistisch signifikante Überlegenheit von Emicizumab gegenüber dieser Bedarfstherapie zeigen. Bei der prophylaktischen Therapie haben wir es in dem bereits angesprochenen intraindividuellen Vergleich ebenfalls durchgeführt und konnten hier zumindest einen Trend zu einer Verbesserung zeigen.

Hier ist es sicherlich so, dass die Patienten sich über die Jahre – wir führen diese prophylaktische Therapie ja meistens schon von Beginn an durch – an diese Therapie adaptiert haben und dementsprechend ihre Lebensqualität auch zu Beginn der Studie als relativ gut einschätzen. Man spricht hier von einem sogenannten Referenz-Shift. Daher ist es schwierig, dann auch noch eine Überlegenheit zu zeigen; aber wir konnten hier immerhin einen positiven Trend nachweisen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen! – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte zu der Komparator-Therapie zurückkommen, gegen die wir ja den Zusatznutzen prüfen möchten. Es liegt diese RCT gegen Bedarfstherapie vor. Wäre es denn nicht möglich gewesen, in einer RCT, die uns einfach nach wie vor die sichersten Ergebnisse gibt, die Situation abzubilden, die Sie im Behandlungsalltag durchführen? Warum also hätten die Prüfärzte nicht das machen können, was Sie im Behandlungsalltag tun?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wagle.

Frau Dr. Wagle (Roche): Es gibt ja, wie wir schon besprochen haben, diese zwei Therapieregime, zum einen die Bedarfsbehandlung und zum anderen die Prophylaxe. Als wir im Prinzip die Studien planten, haben wir uns mit den Zulassungsbehörden eben darauf verständigt, dass wir die randomisiert kontrollierte Studie für die Bedarfsbehandlung durchführen und eben die Routineprophylaxe durch andere Evidenzen mit darstellen. Deshalb haben wir auch diesen intraindividuellen Vergleich bereits prospektiv bei der Studienplanung mit geplant und dann auch durchgeführt. – Herr Knoerzer möchte gern noch kurz etwas zur Statistik oder zum methodischen Ansatz des intraindividuellen Vergleichs ergänzen.

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

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Wir glauben oder gehen davon aus, dass dieser intraindividuelle Vergleich ganz wichtige Evidenz liefert. Er vergleicht nämlich den Patienten, der zuerst eine Routineprophylaxe bekommen hat, im Grunde mit sich selbst, nachdem er Emicizumab gekriegt hat. Ein noch restriktiveres Vergleichsverfahren kann man sich eigentlich nicht vorstellen; das sehen Sie hier wahrscheinlich relativ selten, weil es nur um ganz wenige Indikationen geht. Die Randbedingung, dass so etwas gut gemacht ist, besteht darin, dass der Endpunkt hier wie da gleich erfasst wird, und das sehen wir auch: Wir kommen mit den Ergebnissen bei einigen Endpunkten ja sogar in den Bereich von

dramatischen Effekten; bei anderen sind wir knapp daran vorbeigeschrammt. Also, wir sehen ausgezeichnete Effekte in einem Verfahren, bei dem der Patient sich mit sich selber vergleicht, das, was man sich eigentlich immer erträumt.

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

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an die AkdÄ. Sie leiten bei diesem neuen Medikament einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Könnten Sie noch einmal erläutern, auf welcher Grundlage Sie den nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableiten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Pöttsch.

Herr Prof. Dr. Pöttsch (AkdÄ): Ja. – Wir haben in der Bewertung der Stellungnahme des IQWiG die Problematik gesehen, wie sie eben auch schon in der Diskussion herausgearbeitet worden ist, dass wir glauben, dass die Ablehnung eines Komparators, wie er hier mit dem FEIBA durchgeführt worden ist, nicht gerechtfertigt ist, sondern wir denken, dass Emicizumab hier doch einen deutlichen Vorteil bietet.

Ein wesentlicher Grund in unserer Bewertung war vor allen Dingen die Pharmakodynamik der Substanz, da es sich hierbei eben um ein Nicht-Faktor-VIII-Konzentrat handelt, sondern um einen Antikörper, der eine Aktivität nachstellt, die normalerweise von dem aktivierten Faktor-VIII-Molekül durchgeführt wird. Insofern sahen wir den Vorteil, dass Sie mit dieser Substanz sozusagen gleichermaßen eine prophylaktische Therapie und auch eine Behandlung von Blutungen durchführen können.

Es war dann die Frage, inwieweit wir diesen Vorteil quantifizieren können. Hier sahen wir die Problematik, dass es in der Tat keinen unmittelbaren Vergleich der Substanz Emicizumab mit einer Faktor-VIII-basierten Therapie gibt, sodass wir momentan eine Schwierigkeit sehen, das genau zu quantifizieren. Hinzu kommt – das wurde in Ihrer Anmoderation auch gesagt –, dass wir uns noch nicht im Klaren sind, inwieweit mögliche Nebenwirkungen der Emicizumab-Therapie hierbei noch zu berücksichtigen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann frage ich jetzt mal in Richtung DGHO und GTH. Wir haben es ja gerade von der AkdÄ gehört: Die AkdÄ sagt zum einen, die beiden zVT-Alternativen sind in Abhängigkeit vom Hemmkörper relevant; das hat auch Herr Oldenburg in seiner Stellungnahme geschrieben. Dann wird gesagt, dass die On-Demand-Therapie mit FEIBA zum einen zVT-konform ist, ohne dass die Nichtberücksichtigung der Studie HAVEN1 nicht nachvollziehbar sei. Da ist die Stellungnahme der DGHO und der GTH etwas zurückhaltender, die auch von einem spannenden neuen Präparat als Alternative zu FEIBA sprechen, die aber sagen, die Ableitung von Zusatznutzen sei schwierig, und die zudem äußern, dass eine RCT gegenüber FEIBA-Prophylaxe notwendig gewesen sei, also eben eine wesentlich strukturiertere Datenerhebung, wenn auch diese Prophylaxe wenig effektiv und für die Patienten belastend sei; das sieht die AkdÄ anders. Zum anderen werden von Ihnen Bedenken wegen möglicher Untertherapien im Kontroll-Arm geäußert. Vielleicht können Sie das auch noch mal klarstellen, weil das ja doch zwei Positionen sind, wegen denen es zwischen den Einschätzungen ein bisschen knirscht. Normalerweise bin ich es umgekehrt gewöhnt. – Bitte schön, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es bleibt bei dem, was wir eben gesagt haben und wir schon mehrfach gehört haben: Es ist eine interessante, spannende neue Substanzklasse. Trotzdem sind die Daten dünn, es sind wenig Patienten, und dies auch noch bei einer zVT, hinsichtlich derer – so haben wir es zumindest eben debattiert – man darüber diskutieren kann, ob wirklich alle im Kontrollarm so

behandelt worden sind, wie wir sie heute behandeln würden, und diese On-Demand-Therapie ist dort nicht drin. Das macht es noch ein bisschen schwieriger. Die Lebensqualitätsdaten gehen ja schon in die richtige Richtung, und wir glauben auch, dass da ganz viel dran ist, weil die subkutane Gabe für die Patienten höchst attraktiv und die Lebensqualität verbessert ist. Trotzdem halten wir es für sehr schwierig, das aufgrund dieser Daten mit der kleinen Patientenzahl annähernd als belegt anzusehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Knoerzer, dann Frau Bickel. – Zunächst Herr Klamroth.

Herr PD Dr. Klamroth (GTH): Ich darf für die GTH kurz spezifizieren. Ich glaube durchaus, dass dieses Präparat in der klinischen Realität einen Zusatznutzen hat. Es liegen ja Daten dazu vor. Natürlich stimme ich damit überein, dass wir es nur quantifizieren könnten, wenn dann eben im Idealfall in der Vergleichsgruppe auch eine Prophylaxe mit einem Bypassing-Präparat konsequent gemacht worden wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer und dann Frau Bickel.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Ich glaube, die Frage, Beleg oder nicht, Herr Wörmann, haben wir ja auch so beantwortet, dass wir gesagt haben: Einen Beleg fordern wir gar nicht. Die Frage ist, was das Ausmaß des Effektes ist. Ich habe gerade vorher schon mal versucht, ein bisschen populär darzulegen, warum dieser intraindividuelle Vergleich so wertvoll ist. Er vergleicht ja genau die beiden Therapien, um die es uns geht. Was fehlt jetzt eigentlich noch zu einem kompletten Cross-over-Vergleich? Auf Neudeutsch heißen die Dinger Crossover-Trial. Es fehlt nur noch eine Sequenz, bei der die Patienten erst Emicizumab und dann FEIBA kriegen. Im Grunde ist also alles da, was wir brauchen.

Diese Studie konnte wegen der langen Halbwertszeit nicht gemacht werden. Wir haben die Daten: Ja, das sind wenige; aber das sind auch deswegen so wenige, weil die Effekte so immens sind. Wir sehen ja, wenn wir diese vom IQWiG angefragte Analyse durchführen – das hat die Patientenzahl ja dann noch mal halbiert –, immer noch signifikante Effekte, weil wir eben im Bereich des dramatischen Effektes sind. – Herr Hecken, wenn das für Sie in Ordnung ist, würde ich gerne noch meinem Kollegen das Wort geben, damit er das noch einmal medizinisch umreißt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Herr Lamprecht, bitte.

Herr Dr. Lamprecht (Roche): Ich möchte im Zusammenhang mit dem intraindividuellen Vergleich und dem Vergleich zur Prophylaxe noch einmal darauf eingehen, worum es auch in der Hämophilie mit Hemmkörpern geht: Es geht darum, dass die Blutungen verringert werden. Jede Blutung kann potenziell für den Patienten eine lebensbedrohliche Situation sein. Das kann Schmerzen verursachen, das führt zu Bewegungseinschränkungen.

Wir haben in unserem intraindividuellen Vergleich, den wir im Dossier dargelegt haben, gezeigt, dass die Blutungsrate von 15 Blutungen pro Jahr bei den Erwachsenen auf 1,8 und bei den Kindern von 16 pro Jahr sogar auf 0,35 heruntergeht. Diese Daten fanden wir dann auch noch einmal bestätigt, als wir uns diejenigen Patienten anschauten, die in der vorgelagerten prospektiven nichtinterventionellen Studie mit FEIBA behandelt wurden, wenn sie ihr anfänglich vom Arzt verschriebenes Regime auch während dieser NIS, also während dieser nichtinterventionellen Studie, so durchgeführt haben, wie es verschrieben war. Das hatte ja das IQWiG angesprochen. Auch da können wir sehen, dass die Reduktion der Blutungsrate immer noch signifikant ist, und meines Erachtens haben wir da den Zusatznutzen gegenüber der FEIBA-Prophylaxe auch mit so wenigen Patienten signifikant gezeigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Ludwig, dann Frau Bickel und Frau Wieseler.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich will zunächst darauf hinweisen, dass wir heute wirklich eine Konstellation haben, die wir hier eher selten antreffen. Ich freue mich darüber und möchte das auch noch einmal begründen.

Natürlich haben wir uns wirklich sehr viel Gedanken gemacht und nicht nur Herrn Professor Pötzsch, sondern auch andere Hämostaseologen hinzugezogen; wir sind dann zu dieser Einschätzung gekommen, die Professor Pötzsch hier dargestellt hat. Ich glaube nicht, dass in dieser Situation, Hämophilie A mit Hemmkörpern, ohne Weiteres eine randomisierte kontrollierte Studie mit einer ausreichenden Patientenzahl so leicht durchführbar ist, wie das bei vielen onkologischen Medikamenten der Fall wäre. Vor diesem Hintergrund glaube ich, dass die anderen vorgelegten Daten durchaus aussagekräftig sind.

Wenn ich Herrn Klamroth richtig verstanden hatte, hat er hier bei uns genau dasselbe gesagt, was auch wir gesagt haben: Er sieht einen Zusatznutzen; er ist nicht quantifizierbar. – Genau das ist das Resümee unserer Stellungnahme. Ich will darauf aufmerksam machen, dass wir ausdrücklich auch noch darauf hingewiesen haben, dass dieser Beschluss unseres Erachtens befristet werden muss. Sie haben es angesprochen, Herr Professor Hecken: Natürlich ist TMA eine sehr bedrohliche Nebenwirkung. Wir wissen im Augenblick nicht, wie sie in dieser Situation entsteht. Es gibt Vermutungen, die ja auch von Professor Oldenburg publiziert wurden. Wir müssen jetzt also langfristig beim Einsatz unbedingt ganz genau hinschauen, und deswegen haben wir ja auch gesagt: nicht quantifizierbarer Zusatznutzen, aber bitte Befristung von zwei Jahren. Ich glaube, das war das Resümee, in dem sich auch die Arbeitsgruppe eindeutig einig war, dass das der derzeitige Stand ist. Man muss natürlich wirklich auch immer sehen, welche Studien angesichts des Krankheitsbildes und der Zahl der Patienten in dieser Situation überhaupt in einem überschaubaren Zeitraum durchführbar sind.

Ich bin – das werden die Anwesenden wissen – eher vorsichtig mit dem Wort „innovativ“, glaube aber, dass dieser Antikörper ganz anders als viele andere Antikörper von seinem Wirkmechanismus her durchaus innovativ ist. Eine doch kleine Korrektur an die Firma Roche: „AA“ [*accelerated access*] bedeutet nicht, dass das ein Durchbruch ist, den die EMA sieht, sondern bedeutet nichts anderes, als dass bei diesen Patienten ein Unmet Medical Need vorhanden ist und man deswegen einer Verkürzung der Beurteilung durch das CHMP zugestimmt hat. Um dies auch noch, damit ich hier nicht mit einem falschen Eindruck davongehere, zu sagen: Die meisten AAs haben sich später nicht als therapeutischer Durchbruch erwiesen. In diesem Fall hoffe ich, dass das anders ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ludwig. – Frau Bickel, Frau Wieseler und Frau Müller.

Frau Bickel: Kann der pharmazeutische Unternehmer die Frage beantworten, inwieweit andere Gesundheitssysteme die Kosten erstatten, zum Beispiel das NHS?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lamprecht.

Herr Dr. Lamprecht (Roche): Wir haben jetzt aus England gehört, dass das NHS die Erstattung von Emicizumab befürwortet und es auch in ein spezielles Programm für seltene Erkrankungen aufgenommen und zur Erstattung freigegeben hat.

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

Frau Dr. Wieseler: Hat sich erledigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine kleine Rückfrage an Herrn Dr. Knoerzer. – Sie waren eben bei dem intraindividuellen Vergleich, also Vergleich zur Baseline, so euphorisch, dass es die gleichen Patienten seien. Deshalb nur folgende Frage, die ich mir stelle: Wenn das unproblematisch wäre, warum macht man dann überhaupt RCTs? Das könnte man ja eigentlich immer machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer. – Es war damit zu rechnen, dass Frau Müller das auffällt.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Das erste große Problem ist, dass die Patienten zum Ende der Behandlungsperioden im gleichen Zustand wie zu Beginn der nächsten sein müssen. In der Onkologie zum Beispiel geht das nicht, weil Sie da einen Progress haben und der Patient zu dem Zeitpunkt, da Sie die zweite Therapie geben müssen, ganz anders ist. Es sind äußerst wenige Situationen, im Grunde nur chronische, halbwegs stabile Erkrankungen, bei denen Sie das überhaupt durchführen können.

Jetzt noch ganz kurz zu Emicizumab und dazu, warum wir da die zweite Sequenz nicht gut hinbekommen haben: Das liegt daran, dass die Halbwertszeit von Emicizumab eben so lang ist; Herr Oldenburg hat es ausgeführt. Wenn man die fünffache Halbwertszeit als Auswaschphase nehmen müsste, müsste man im Grunde 150 Tage warten, und dann ist eine andere Jahreszeit, die Patienten sind in einer ganz anderen Situation. Deswegen ist das ein bisschen schwierig zu machen. Aber im Prinzip sind in Fällen, wie ich sie gerade beschrieben habe, diese Crossover-Trials sicherlich diejenigen, die die größte Ähnlichkeit des Patienten in beiden Armen darstellen.

(Zuruf von Frau Dr. Müller)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu Herr Klamroth, dann Herr Hastedt und Herr Rieks.

Herr PD Dr. Klamroth (GTH): Ich würde das gerne noch mal von der wissenschaftlichen Seite kommentieren, weil Sie danach gefragt haben. Natürlich sind Crossover-Trials toll, weil man den gleichen Patienten vergleicht. Aber Folgendes muss ich kritisieren: Das war eine nichtinterventionelle Studie. Das heißt, jeder Behandler hat in jedem Land die Patienten so behandelt, wie er meint, dass es eine Prophylaxe ist. Sie können sich vorstellen, dass das in Südafrika – und die Studie ist weltweit gelaufen – etwas ganz anderes ist als in anderen Ländern. Wenn man das Regime in diesem vorhergehenden Teil nicht festlegt, sondern daraus eine interventionelle Studie macht, sinkt der Wert natürlich erheblich. Trotzdem sind es noch tolle Ergebnisse; aber das ist das, was man jetzt methodisch kritisieren kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer. – Ich habe Sie, Herr Hastedt.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Das ist ein sehr fairer Punkt. Ihm haben wir uns in der Stellungnahme ausführlich zu widmen versucht. Der eine Punkt ist folgender, den das IQWiG in seiner Stellungnahme ja auch angemerkt hat: Wenn wir diejenigen Patienten herausselektieren, die genau nach Fachinformation therapiert werden, dann sähen die Ergebnisse grosso modo nicht anders aus als vorher. Das war für uns ein Hinweis darauf, dass die Patienten eigentlich von ihrem jeweiligen Behandler optimal eingestellt werden. Nun bin ich natürlich kein Mediziner. Wir stellen uns vor, dass Patienten, die etwas älter sind, sich weniger bewegen und weniger Blutungen haben, vielleicht auch mit der Medikation heruntergehen können.

Der zweite Punkt, um ihn gleich vorwegzunehmen Man könnte jetzt natürlich sagen, na gut, in der nichtinterventionellen Studie wurden die Endpunkte anders erhoben als in dem RCT-Arm. Wie aber Frau Wagle schon gesagt hat, haben wir nicht nur diese NIS prospektiv geplant, sondern auch den Vergleich prospektiv geplant. Insofern war die Erhebung der Endpunkte genau gleich. Die Kritik können wir nicht ganz aus dem Raum schaffen, sondern nur sagen: Die normative Kraft des Faktischen zeigt uns, dass die Patienten, wenn wir nur diejenigen nehmen, die genau nach Fachinformation behandelt wurden, immer noch gut aussehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hastedt, dann Herr Rieks und Frau Wieseler.

Herr Dr. Hastedt: Ich will zu diesen stabilen Verhältnissen beim intraindividuellen Vergleich noch mal nachfragen. Ich hatte das eigentlich immer so mitgenommen, dass die Hemmkörper-Hämophilie ein relativ wechselhaftes Krankheitsbild ist, sowohl was den Hemmkörper-Titer als auch das mögliche Ansprechen der Therapie als auch die Blutungsneigung angeht. Könnten Sie dazu noch ein paar Worte sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Oldenburg, bitte.

Herr Prof. Dr. Oldenburg (UKB): Das kann ich gerne machen. – Sie haben Recht, dass der Hemmkörper-Titer schwankt, aber die Faktor-VIII-Aktivität immer bei unter 1 Prozent liegt. Wenn die Faktor-VIII-Aktivität unter 1 Prozent ist – das tut sie bei einem Hemmkörper-Titer von eins, bei fünf, bei zehn –, dann ist die Blutungsneigung vom Grundsatz her gleich. Die Behandlungsalternativen unterscheiden sich dann etwas, aber die Blutungsneigung als solche unterscheidet sich nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Hastedt.

Herr Dr. Hastedt: Genau. Man hat ja schon einen Unterschied bei den Behandlungsalternativen: Bei niedrigem Hemmkörper-Titer kann man das noch mit hohen Faktor-Präparat-Konzentrationen sehr gut kontrollieren, während man ansonsten später auf FEIBA ausweichen muss. Ich wollte da noch mal einhaken: Hat eine Kombination aus FEIBA und Faktor-VIII-Präparaten da auch einen besonderen Stellenwert oder nicht wirklich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Oldenburg.

Herr Prof. Dr. Oldenburg (UKB): Nein, man behandelt die niedrigtitrigen Antikörper in einer Prophylaxe eher mit FEIBA, weil der Faktor VIII sofort seine Wirkung verliert, bedingt durch den Antikörper. Bei akuten Blutungsereignissen kann man dann auch Faktor VIII geben und den Hemmkörper so weit überspielen, dass man eine ganz normale Gerinnung erreicht. Das würde man bei sehr bedrohlichen Blutungsereignissen machen. Aber es sind vom Grundsatz her ganz unterschiedliche Behandlungsregime.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Noch eine Nachfrage, Herr Hastedt?

Herr Dr. Hastedt: Vielleicht nur noch eine Nachfrage: Ist es denn bei Patienten mit niedrigerem Hemmkörper-Titer einfacher, tatsächlich so etwas wie eine Routineprophylaxe zu machen? Beziehen sich also die Probleme, die Sie bei der Durchführung in der Routineprophylaxe beschrieben haben, eher auf Patienten, die hohe Hemmkörper-Titer haben, oder ist das unabhängig?

Herr Prof. Dr. Oldenburg (UKB): Auch bei einem sehr niedrigen Hemmkörper-Titer ist die Halbwertszeit von Faktor VIII so kurz, dass sich der Faktor VIII nicht für eine Prophylaxe eignet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Oldenburg. – Herr Rieks, bitte.

Herr Rieks: Ich habe noch zwei methodische Fragen. Die erste Frage: Ich habe es so verstanden, dass die Patienten aus der NIS-Studie ja in die HAVEN-Studie aufgenommen werden sollten. Nun ist es so, dass ein relativ großer Anteil Patienten diesen Übergang von NIS zu HAVEN nicht gemacht hat. Insofern frage ich einfach noch einmal nach, was die Gründe dafür waren, was natürlich auch problematisch sein könnte, weil man ja schon weiß, wie diese Patienten in der NIS-Studie abgeschnitten haben. Da ist ja schon Information da.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Lamprecht, bitte.

Herr Dr. Lamprecht (Roche): Zunächst einmal sind fast alle Patienten in der NIS aus dem prophylaktischen Arm dann auch in den Arm C gegangen. Wir haben allerdings für die Analyse im Dossier diejenigen Patienten ausgeschlossen, die nicht nach dem deutschen Versorgungs- oder dem Zulassungsstatus therapiert wurden, weil in der nichtinterventionellen Studie auch ein paar Patienten waren, genau genommen sechs, die mit NovoSeven, mit einer Routineprophylaxe, oder mit einer Kombination aus NovoSeven und FEIBA behandelt wurden. Diese Patienten haben wir ausgeschlossen, weil sie eben nicht dem deutschen Zulassungsstatus entsprechen, weil NovoSeven hier nicht zur Routineprophylaxe zugelassen ist. Das heißt, wir haben uns auf die FEIBA-Patienten fokussiert. Die genauen Zahlen, wie viele Patienten aus der NIS in die HAVEN1 übergegangen sind, würden wir nachreichen. Das habe ich jetzt gerade nicht zur Hand.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weil bei Ihnen der Arm so flott hochging, Frau Schütt: Dazu? – Nicht dazu. Dann können wir ganz normal nach der Rednerliste weitermachen. Danach ist Frau Wieseler dran. – Ach so, Entschuldigung; Herr Rieks noch mal.

Herr Rieks: Ich habe noch eine zweite Frage. Sie schreiben im Dossier auch, dass Sie für diverse Blutungsendpunkte keine Imputation für fehlende Werte vorgenommen haben. Ich interpretiere das so, dass kodiert wurde, es gab kein Blutungsereignis. Da würde mich interessieren, wie viele Werte das überhaupt betraf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Ich versuche den ersten Teil zu beantworten. Der erste Teil betraf Folgendes: Weil wir eine annualisierte Blutungsrate betrachtet haben, sind wir davon ausgegangen, dass alle Blutungen gemeldet wurden. Wir haben dann ein Verfahren genommen, um das über die Zeit zu mitteln. Dass es da viele fehlende Werte gibt, davon weiß ich eigentlich nichts; deshalb reagiere ich ein wenig überrascht.

Herr Rieks: Im Analyseteil steht einfach nur: „Imputation für fehlende Werte wurde nicht durchgeführt“. Wie viele fehlende Werte das sind, dazu habe ich eben auch nichts gefunden, und darum auch meine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Ich glaube, das steht „for formal completeness“. Ich weiß von überhaupt keinem imputierten Fall und keiner imputierten Blutung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann haben wir jetzt Frau Wieseler und dann Frau Schütt.

Frau Dr. Wieseler: Ich wollte nur noch ein bisschen Wasser in den Wein des Enthusiasmus von Herrn Knoerzer für diese Vorher-Nachher-Vergleiche schütten,

(Heiterkeit)

weil wir ja hier einen nichtinterventionellen ersten Teil und einen interventionellen zweiten Teil haben, der sich sicherlich auf die Durchführung der Behandlung auswirkt.

Was die neuen Daten angeht, die Sie im Dossier vorgelegt haben, so haben Sie da diejenigen Patienten herausgezogen, die tatsächlich durchgängig im ersten Teil eine Prophylaxe hatten, die so compli-ant waren. Da wird meines Erachtens das von mir angesprochene Problem schon sichtbar, weil diese Patienten eine viel höhere Blutungsrate als die Patienten insgesamt in dieser nichtinterventionellen Studie haben, was ja schon darauf hinweist, dass nur Patienten mit einem gewissen erhöhten Risiko überhaupt eine durchgängige Routineprophylaxe bekommen haben. Meiner Meinung nach ist das einer der Hinweise darauf, warum dieser Vorher-Nachher-Vergleich von nichtinterventioneller und interventioneller Studie problematisch ist. Wir haben natürlich auch noch einen Studieneffekt in diesem Vergleich drin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Den intraindividuellen Vergleich habe ich jetzt wohl ausführlich beschrieben. Ich würde nur ganz gern, Frau Wieseler, auf den Punkt eingehen, dass wir die höheren Blutungsraten bei den Patienten sehen, die streng formal therapietreu waren. Aus unserer Sicht – allerdings bin ich kein Mediziner – ist es so, dass sich die Patienten mit ihrem Arzt patientenindividuell ein Regime überlegen. Ich würde natürlich erwarten, dass die Leute, die höhere Dosen nehmen, unter Umständen ein Leben pflegen, bei dem Verletzungen oder Blutungen regelmäßiger auftreten können. Die können mehr Sport machen etc. pp. Deswegen war es für uns nicht unbedingt verwunderlich, dass diese Patienten eine leicht höhere Blutungsrate haben. Vielleicht erwarten wir es, ist es methodisch und medizinisch erwartbar, und wenn es für Sie – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ja, wir nehmen jetzt den Mediziner.

Herr Dr. Lamprecht (Roche): Ich gehe auch noch einmal kurz darauf ein. Wir haben ja mit der Auswertung, die Sie in der IQWiG-Nutzenbewertung angesprochen haben, erneut gezeigt, dass diese Blutungsreduktion unabhängig davon ist, ob die Patienten die initiale Therapie oder eine patientenindividuell optimierte Therapie durchgeführt haben, die dann vielleicht formal nicht mehr therapietreu ist, aber trotzdem dem Patienten die Blutungen immer noch in einem akzeptablen Bereich hält, ohne die Belastung durch die Therapie, die vorhin auch schon von der Fachgesellschaft angesprochen wurde.

Ich habe mittlerweile auch die Zahlen herausgesucht. Wir hatten 28 Patienten im Arm C, in der Kohorte B der interventionellen Studie – in der Kohorte A, Entschuldigung –, in der die Patienten mit einer prophylaktischen Therapie drin waren. Von diesen sind dann 24 in den intraindividuellen Vergleich eingegangen. Davon haben wir dann weitere sechs aus der Analyse im Dossier herausgenommen, weil sie mit NovoSeven behandelt wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Schütt.

Frau Schütt: Zur Klarstellung würde ich gerne noch einmal kurz auf die zVT zurückkommen. Die zVT beinhaltet ja drei unterschiedliche Therapieoptionen. Wir haben hier die Therapie mit den Faktor-Präparaten oder mit FEIBA oder auch mit einer Kombination aus beiden. Wie sehen Sie jetzt noch mal konkret den Stellenwert dieser drei Therapieoptionen in der Versorgung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Klamroth.

Herr PD Dr. Klamroth (GTH): Das ist ein bisschen missverständlich. Die Therapie mit Faktor VIII ist keine Option, egal ob der Hemmkörper hochtitrig oder niedrigtitrig ist: Eine Prophylaxe mit Faktor VIII ist beim Hemmkörperpatienten nicht möglich. Damit entfällt die Vergleichstherapie mit Faktor VIII. Faktor VIII nutzen wir zur Immuntoleranztherapie, um den Hemmkörper wieder wegzubekommen und um die Patienten danach mit Faktor VIII behandeln zu können. Wenn ich davon ausgehe – hier in Deutschland ist die Prophylaxe die Therapie der Wahl für einen Patienten mit schwerer Hämophilie mit und ohne Hemmkörper –, dann wäre es eine Prophylaxe aufgrund der Zulassung in Deutschland mit FEIBA. Das wäre dann die zweckmäßige Vergleichstherapie in der idealen Welt, eine Prophylaxe mit FEIBA.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Nachfrage, Frau Schütt.

Frau Schütt: Nur noch mal kurz: Die Möglichkeit der Kombination aus beidem ergibt sich ja auch aus der zVT, also eine Und-Verknüpfung. Kommt das in der Realität, in der Versorgung überhaupt vor, also Faktor-Präparate plus FEIBA, oder ist das völlig irrelevant?

Herr PD Dr. Klamroth (GTH): Nein, das kommt in der Realität vor, und zwar sind das diejenigen Patienten, die eine Immuntoleranztherapie erhalten und die unter ebendieser Therapie – denn wenn der Hemmkörper sehr hoch ist, dann ist der Faktor VIII, den wir geben, ja nach Minuten wieder aus der Zirkulation genommen – so stark bluten, dass sie noch eine zusätzliche Prophylaxe mit FEIBA brauchen. Das heißt, Patienten, die einen Hemmkörper entwickeln, bekommen in Deutschland zurzeit immer eine Immuntoleranztherapie, also hoch dosiert Faktor VIII, und wenn sie darunter eine relevante Blutungsneigung haben und ihre Gelenke einbluten, dann bekommen sie zusätzlich eine Prophylaxe, und sie kann dann mit FEIBA erfolgen; nur in dieser Situation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Oldenburg – Sie hatten sich dazu noch äußern wollen – und dann Frau Bickel.

Herr Prof. Dr. Oldenburg (UKB): Herr Klamroth hat das so klar ausgeführt, dass dem nichts hinzuzufügen ist.

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

Frau Bickel: Eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Hatten denn alle Patienten eine Immuntoleranztherapie im Vorfeld?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dünzinger bitte; dann Frau Müller.

Herr Dr. Dünzinger (Roche): Es sind ja auch zwei Studien, über die wir uns hier unterhalten, die HAVEN1 und die HAVEN2. Die eine schloss erwachsene und jugendliche Patienten ein. Da hatten, wenn wir die Gesamtpopulation betrachten, etwas über 50 Prozent der Patienten vorher eine Immun-

toleranzinduktionstherapie erhalten. Bei den Kindern war es die überwiegende Mehrzahl; da waren es über 90 Prozent, die vorher einen Versuch einer Immuntoleranzinduktion hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, dann wieder Frau Bickel.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Frage an die Fachgesellschaften DHGO und GTH, in dem Fall an Sie, weil Sie das in der Stellungnahme angeführt haben. Sie haben ja darauf hingewiesen – noch mal zurück zur Prophylaxe oder On-Demand-Therapie –, dass im Prinzip eine vergleichende Studie gegen eine FEIBA-Prophylaxe wünschenswert gewesen wäre, um hier eine Beurteilung vornehmen zu können, aber auch, dass die Prophylaxe nur mäßig effektiv und mit vielen Nebenwirkungen behaftet ist. Können Sie vielleicht noch ein wenig dazu ausführen, warum Sie das so sehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Klamroth.

Herr PD Dr. Klamroth (GTH): Wir haben das schon diskutiert: Die Prophylaxe ist die sinnvolle Therapie. Wir haben aber auch in der Behandlungsrealität und in Studien gesehen, in denen eine Prophylaxe mit FEIBA gemacht worden ist, dass sie nicht so effektiv ist wie die Prophylaxe mit Faktor VIII. Das hat zum einen pharmakokinetische und pharmakodynamische Aspekte; zum anderen liegt es an der Belastung, das dann täglich zu spritzen, um einen großen Effekt zu erzielen, weil viele Patienten das nicht machen wollen und ablehnen. Ich persönlich glaube, dass dann, wenn sich Roche entschieden hätte, das als Vergleichstherapie zu geben, die Ergebnisse in der Kontrollgruppe nicht viel anders gewesen wären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt haben wir noch einmal Frau Bickel und dann Frau Schütt.

Frau Bickel: Ich habe jetzt noch mal eine Frage an die Kliniker. Habe ich es jetzt richtig verstanden, dass Patienten nach einer Immuntoleranztherapie immer noch Hemmkörper haben können? – Und das ist jetzt quasi das Label: Gut 50 Prozent bei den Erwachsenen und über 90 Prozent bei den Kindern hatten eine solche Immuntoleranztherapie, und diejenigen, die dann immer noch Hemmkörper hatten, die wurden jetzt – – Also, das ist quasi das Label, das betrachtet wird?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Klamroth und Herr Oldenburg.

Herr Prof. Dr. Oldenburg (UKB): Das Label, das betrachtet wird, sind Kinder und Erwachsene mit einem Hemmkörper, unabhängig davon, ob eine Immuntoleranztherapie durchgeführt wurde oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Richtig. – Frau Schütt.

Frau Schütt: Ich habe noch mal eine kurze Rückfrage zu der Aussage von Ihnen, Herr Klamroth. Hatte ich jetzt richtig verstanden, dass die FEIBA-Prophylaxe nicht so effektiv sei wie die Prophylaxe mit Faktor VIII? Aber vorher hatten wir doch gesagt, Faktor-VIII-Prophylaxe käme gar nicht infrage.

Herr PD Dr. Klamroth (GTH): Folgendes ist ganz wichtig: Wir müssen zwischen zwei Patientengruppen unterscheiden: Hämophilie A und Hämophilie A mit Hemmkörper. Prophylaxe mit Faktor VIII bei Hämophilie A ist hocheffektiv, die Patienten haben darunter im Idealfall keine Blutungen. Prophylaxe bei Hämophilie A mit Hemmkörper ist mit Faktor VIII nicht möglich, und FEIBA ist bei Weitem nicht so effektiv. Es reduziert die Blutungen, aber es ist damit in der Regel nicht das Gleiche zu erreichen wie

mit der Faktor-VIII-Prophylaxe bei Patienten ohne Hemmkörper. Diese Unterscheidung zwischen den beiden Patientengruppen ist ganz wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klar. – Das haben wir jetzt; das unterstreichen wir dick im Protokoll, und dann ist das da. – Weitere Fragen? – Bitte schön, Frau Schütt.

Frau Schütt: Ich habe noch eine Frage zu Emicizumab. Ist bekannt, ob sich da auch Antikörper gegen den Wirkstoff selber entwickelt haben und wie viel neutralisierende Antikörperentwicklungen dabei war?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dünzinger.

Herr Dr. Dünzinger (Roche): Wir haben bei nunmehr über 400 Patienten, die wir dahin gehend in klinischen Studien beobachten, bei einem Patienten festgestellt, dass neutralisierende Antikörper aufgetreten sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. –Zudem hatte ich ja eingangs nach den laut EPAR und Fachinformation bei der Prophylaxe mit Hemlibra und gleichzeitiger Verabreichung von FEIBA auftretenden thrombotischen Ereignissen gefragt, und Herr Ludwig hat auch darauf Bezug genommen. Die AkdÄ hatte gesagt, es sei nicht trivial, was wir hier sehen, Befristung zwei Jahre. Ich habe gefragt: Gibt es hier irgendetwas, werden Langzeitdaten generiert? Wann kann man da möglicherweise irgendetwas sehen, ob sich das am Ende des Tages dann eben auch bestätigt? – Herr Dünzinger.

Herr Dr. Dünzinger (Roche): Ja, wir haben diese Ereignisse beobachtet. Es ist dahin gehend auch eine explizite Sicherheitsstudie Phase IIIb initiiert worden. Diese Studie läuft bis Ende 2020, sodass wir da Daten erwarten. Zusätzlich haben wir eine Zusammenarbeit mit mehreren Registern, die hämophilie-spezifisch sind, und die Patienten in der HAVEN1 und in der HAVEN2 werden natürlich auch aktuell noch beobachtet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Frau Schütt, Sie hatten sich noch einmal gemeldet.

Frau Schütt: Es handelt sich erneut um die Prophylaxe mit FEIBA. Ist die Routineprophylaxe mit FEIBA nun relevant oder nicht? Wir haben es jetzt noch nicht so ganz mitgenommen. Warum kommt sie jetzt nicht in Frage, oder doch?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich würde jetzt einmal zusammenfassen, und Sie ergänzen dann: kurze Halbwertszeit, muss täglich gegeben werden, Effektivität geringer. Das waren die drei Punkte, die ich jetzt in Bezug auf FEIBA mitgenommen habe. – Herr Oldenburg, bitte.

Herr Prof. Dr. Oldenburg (UKB): Die Prophylaxe mit FEIBA wäre der Goldstandard, aber die Eigenschaften des Präparates sind nicht so ideal, dass eine Prophylaxe einfach durchzuführen ist, und sie ist weniger wirksam. Das ergibt die Heterogenität im Versorgungsalltag hinsichtlich der Prophylaxe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, dann noch Herr Hälbig.

Frau Dr. Müller: Ist das aus Ihrer Sicht auch ein Grund, dass sozusagen die On-Demand-Therapie ebenfalls eine Rolle spielt, jetzt wegen länderspezifischer Eigenarten, also bei den Patienten mit Hemmkörpern?

Herr Prof. Dr. Oldenburg (UKB): Das ist der Grund. Es ist so, dass wegen dieser Heterogenität der Wirksamkeit und der kurzen Halbwertszeit, wegen der häufigen Gabe und der trotzdem nicht immer effektiven Wirkung die On-Demand-Therapie immer noch bei vielen Patienten durchgeführt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hälbig und dann Herr Kalnins.

Herr Dr. Hälbig: Noch mal zur Frage „On demand“ versus Prophylaxe mit Bypassing-Produkten: Das Argument, dass die Effektivität niedriger ist, kann doch hier nicht vorgebracht werden; denn FEIBA funktioniert. Wenn wir uns jetzt die Frage stellen – – Ich komme noch mal auf die zVT zurück, weil da die Routineprophylaxe mit FEIBA bestimmt ist, sozusagen mit einem Bypassing-Produkt. Für mich reduziert sich jetzt eigentlich das Argument für die On-Demand-Therapie mit Blick auf die Frequenz der Applikation; denn das ist ja das, was aus der kurzen Halbwertszeit im Vergleich zu Faktor-VIII-Präparaten folgt. Ist es also tatsächlich so, dass das ein Praktikabilitätsproblem ist, ein Problem, das auf der höheren und hochfrequenten Applikation beruht? Ich würde das jetzt so verstanden haben. Wenn Sie eben auf die gleiche Frage, von Frau Schütt gestellt, gesagt haben, die höhere Effektivität, dann kann ich das nicht genau nachvollziehen; denn FEIBA on demand versus FEIBA-Prophylaxe kann ja nicht mehr oder weniger effektiv sein. Vielleicht können Sie dazu doch noch einmal Stellung nehmen; denn es handelt sich tatsächlich um die Frage der Umsetzung der zVT.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Herr Oldenburg.

Herr Prof. Dr. Oldenburg (UKB): Das Problem ist diese Heterogenität der FEIBA-Prophylaxe im Versorgungsalltag. Über einen Punkt haben wir noch überhaupt nicht gesprochen; das sind die Kosten. Wir haben über zweimal tägliche Gaben gesprochen, so wie es in den Leitlinien der Bundesärztekammer im Rahmen der Immuntoleranztherapie empfohlen wird. Wir haben die ProFEIBA- und die PROOF-Studie, in deren Rahmen es dreimal wöchentlich oder jeden zweiten Tag gegeben wird, und wir hatten die Dosierung jeden Tag, weil das dem pharmakodynamischen Wirksamkeitsprofil entsprechen würde. Wenn Sie das jetzt jeden zweiten Tag geben, dann beliefen sich die Kosten auf 1 Million Euro bei einem 75 kg schweren Patienten, wenn er 50 Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht bekommt. Führen Sie es täglich durch, betragen die Kosten 2 Millionen Euro, und führen Sie es zweimal täglich durch, sind die Kosten 4 Millionen Euro im Jahr. Das heißt, Sie müssen zusätzlich zu diesen gesamten Wirksamkeitsaspekten auch noch die Kosten berücksichtigen, die natürlich auch jeder Behandler bei den Therapieentscheidungen berücksichtigt. – Ich weiß nicht, ob das die Frage beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Herr Kalnins.

Herr Kalnins: Ich habe erst mal eine Frage an die Behandler. Wie viel Prozent der Hämophilen mit Hemmkörper führen in der realen Welt wirklich diese Prophylaxe durch, oder führt die Mehrheit nur eine deutlich reduzierte Form der Prophylaxe durch?

Meine anderen Fragen richten sich an den Hersteller: Bei wie viel Patienten musste während der einzelnen Studien die Emicizumab-Gabe erhöht werden? Wie viele Patienten gibt es, bei denen gleichzeitig eine ITT zur Emicizumab-Studie durchgeführt wurde?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Klamroth.

Herr PD Dr. Klamroth (GTH): Ganz kurz zur Compliance: Die Compliance ist sicher altersabhängig. Das heißt, Kinder und Eltern haben zu Beginn der Therapie, da regelmäßig die Prophylaxe durchge-

führt wird, eine sehr hohe Compliance. Das nimmt mit zunehmendem Alter ab, und es liegt dann natürlich immer am Behandler und am Patienten, wie man zu einer Übereinkunft kommt. Man hat den Eindruck, dass der Burden of Treatment natürlich, wenn man nicht blutet, größer ist als der Burden of Disease. Das zeigt, wie gut unsere Prophylaxe heute ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dünzinger und dann Herr Knoerzer. – Herr Dünzinger, bitte.

Herr Dr. Dünzinger (Roche): Ich möchte noch mal auf die Frage von Herrn Kalnins eingehen. Sie hatten zunächst gefragt, wie viele Patienten eine Erhöhung der Dosis von Emicizumab im Rahmen der Studien hatten. Das waren insgesamt zwei Patienten. Die Dosiserhöhung war aber nur dann möglich, wenn diese Patienten schon ihre 24-wöchige Beobachtungsphase unter Emicizumab-Prophylaxe durchlaufen hatten und da Blutungen aufgetreten sind. Es waren insgesamt zwei Patienten, und keiner von diesen Patienten hat eine gleichzeitig laufende Immuntoleranzinduktion während der Emicizumab-Prophylaxe erhalten.

(Herr Kalnins: Von den 400 Patienten?)

– Also, kein Patient hat Emicizumab-Prophylaxe und Immuntoleranzinduktion gleichzeitig erhalten, ja, innerhalb der Studien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Beantwortet das Ihre Frage? – Ja, okay. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. – Wer möchte zusammenfassen? – Frau Wagle, bitte schön.

Frau Dr. Wagle (Roche): Danke für die Diskussion heute. Ich möchte kurz zusammenfassen. Emicizumab ist der erste therapeutische Antikörper in der Behandlung der Hämophilie A. Er ersetzt Faktor VIII in der Gerinnungskaskade und stellt eine bedeutsame Neuentwicklung dar. Emicizumab reduziert alle relevanten Blutungen signifikant bei Kindern und Erwachsenen bei guter Verträglichkeit. Es wird subkutan gegeben anstelle einer intravenösen Gabe, und es wird einmal wöchentlich gegeben anstelle von bis zu zweimal täglicher Applikation. Mit Emicizumab ist erstmals eine effektive Blutungskontrolle bei gleichzeitig deutlich geringerer Belastung durch die Therapie möglich, was den Patienten einen großen Vorteil im täglichen Leben bietet. Für manche Patienten wird erst durch Emicizumab die Durchführung einer adäquaten Prophylaxe-Therapie überhaupt möglich, wie wir das heute auch diskutiert haben und wie es die Fachgesellschaft dargestellt hat.

Betrachten wir die Gesamtheit der vorliegenden Evidenz, so zeigen sich bei allen durchgeführten Analysen gleichermaßen signifikante Vorteile gegenüber den bisherigen Therapiestandards. Den Endpunkt null Blutungen, also das Auftreten keiner zu behandelnden Blutung, wiesen bei Emicizumab 70 Prozent der Patienten in den Zulassungsstudien auf, im Vergleich zu den FEIBA-Studien mit 25 Prozent.

Hervorheben möchte ich noch einmal den intraindividuellen Vergleich, heute ausführlich diskutiert, von Emicizumab mit vorheriger prophylaktischer Behandlung eben mit der vom G-BA vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Hier konnte durch Emicizumab eine signifikante, deutliche Reduktion der Blutungsrate bei Kindern und Erwachsenen bei guter Verträglichkeit auf einem Niveau erreicht werden, das bisher im Rahmen einer klinischen Studie in der Hämophilie A mit Hemmkörpern noch nicht gezeigt werden konnte.

Somit sehen wir zusammenfassend für Emicizumab einen erheblichen Zusatznutzen und bedanken uns für die Anhörung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank auch dafür, dass Sie uns jetzt über eine Stunde, eine Stunde und zehn Minuten sogar, Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich in unsere Bewertungen einzubeziehen haben. Damit ist diese Anhörung beendet. Danke, dass Sie da waren, sowohl an den pU wie auch an die Fachgesellschaften.

Schluss der Anhörung: 12:23 Uhr