

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

## **hier: Wirkstoff Emicizumab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 23. Juli 2019  
von 11:07 Uhr bis 12:16 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Caruso

Frau Dr. Kellermann

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

Frau Krug

Frau Dr. Zacharias

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

Herr Mager

Frau Reisinger

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

Herr Dr. Fußler

Herr Dr. Kiencke

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

Frau Dr. Genet

Herr Dr. Moran

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

Herr Dr. Flacke

Herr Dr. Knoerzer

Frau Schlagmüller

Frau Dr. Wagle

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Frau Scheumann

Herr Volz

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

Herr Brückmann

Herr Dr. Keßel

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

Herr Hohmann

Herr Dr. van den Boom

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

Herr Prof. Dr. Mühlbauer

Herr Prof. Dr. Rascher

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:07 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, mündliche Anhörung im Rahmen der Nutzenbewertung, neues Anwendungsgebiet von Emicizumab, also Hemlibra. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Juni 2019, zu der wir Stellungnahmen zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer bekommen haben, der Roche Pharma AG, dann von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, von der DGHO und der GTH, sowie von weiteren pharmazeutischen Unternehmern, hier namentlich Novo Nordisk Pharma GmbH, Shire Deutschland GmbH, Bayer Vital GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, CSL Behring GmbH, Pfizer Pharma GmbH, Swedish Orphan Biovitrum GmbH und Grifols Deutschland GmbH, ebenso vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Um die Dinge jetzt ordnungsgemäß für das Wortprotokoll festzuhalten, muss ich zunächst die Anwesenheit feststellen. Ich weise zugleich darauf hin, dass wir wegen des Wortprotokolls darum bitten, dass Sie nachher Mikrofon benutzen, wenn Sie das Wort ergreifen, und Ihren Namen, die entsendende Institution oder das Unternehmen nennen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, also für die Roche Pharma AG, müssten Herr Dr. Flacke, Herr Dr. Knoerzer, Frau Schlagmüller und Frau Dr. Wagle da sein – jawohl. Dann müsste da sein Herr Professor Dr. Mühlbauer für die AkdÄ – jawohl –, außerdem Herr Professor Wörmann für die DGHO und Herr Privatdozent Dr. Klamroth für die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung – jawohl.

Jetzt habe ich Herrn Rascher noch nicht gefunden. Ich sehe ihn; ich weiß nur nicht, wo ich ihn hier bei mir auf dem Zettel habe. – Haben wir ihn gar nicht auf der Liste? – Doch, hier haben wir ihn. Die gute Ordnung muss sein. – Herr Rascher von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, seien Sie uns auch willkommen.

Jetzt geht es weiter mit Frau Dr. Caruso und Frau Dr. Kellermann von Bayer Vital – jawohl –, dann Frau Krug und Frau Dr. Zacharias von CSL Behring und Herrn Mager von Grifols; Frau Reisinger ist entschuldigt. Ferner haben wir Herrn Dr. Fußer und Herrn Dr. Kiencke von Novo – jawohl –, dann Frau Dr. Genet und Herrn Dr. Moran von Pfizer.

Weiter haben wir Herrn Dr. Flacke von Roche. – Ihn hatten wir schon. Sie müssen das verzeihen. Ich arbeite jetzt mit zwei Listen, weil sie gestern geändert worden sind. Die Listen, auf denen ich meine Dinge kenntlich gemacht hatte, darf ich jetzt nicht mehr verwenden. In meinem Alter ist man nicht mehr so flexibel, dass man so einfach hin- und herswitchen kann. Das ist altersbedingt. Wenn Sie mal forschen wollen, dann machen Sie mal etwas gegen früh einsetzende Demenz von G-BA-Vorsitzenden, und dann ist das okay.

Damit sind wir bei Frau Scheumann und Herrn Volz von Sanofi, bei Herrn Brückmann und Herrn Dr. Keßel von Shire, dann bei Herrn Hohmann und Herrn Dr. van den Boom von Swedish Orphan und bei Herrn Dr. Rasch vom vfa. – Ist jetzt da hinten noch irgendjemand, der wegen dieser unterschiedlichen Listen nicht aufgerufen worden ist, der sich hier hereingeschlichen hat? – Niemand. Es ist auch noch keiner weggelaufen. Somit haben wir die Anwesenheit festgestellt.

Ich würde dem pharmazeutischen Unternehmer jetzt zunächst die Möglichkeit geben, einzuführen und die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte, bezogen auf die Dossierbewertung des IQWiG, darzustellen. Danach würden wir in eine Frage-und-Antwort-Runde gehen. – Wer beginnt? – Frau Wagle, bitte.

**Frau Dr. Wagle (Roche):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass wir zu Beginn die wichtigsten Aspekte unsererseits darstellen dürfen. Bevor ich beginne, möchte ich kurz meine Kollegen vorstellen. Links von mir sitzen Herr Dr. Flacke, der die medizinische Abteilung vertritt, und Frau Schlagmüller, die für die Erstellung des Nutzendossiers zuständig war. Zu meiner Rechten sitzt Herr Dr. Knoerzer; er leitet die Abteilung Statistik und Epidemiologie bei Roche. Mein Name ist Dr. Wagle, ich bin die Leiterin der HTA-Abteilung.

Emicizumab ist bereits zur Prophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hemmkörpern zugelassen und wurde vom G-BA mit einem Zusatznutzen bewertet. Dieses Jahr erfolgte dann die Zulassung für Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Hemmkörper. In diesem Verfahren befinden wir uns aktuell. Bei diesem Anwendungsgebiet der schweren Hämophilie A handelt es sich um eine Form der Hämophilie, von der in Deutschland etwa 2.000 Menschen betroffen sind. Betroffene haben einen erblich bedingten erheblichen Faktor-VIII-Mangel. Dadurch kommt es zu häufigen Spontanblutungen, und es besteht das Risiko für lebensbedrohliche Blutungen. Die Therapie der Hämophilie A besteht derzeit noch aus einer lebenslangen intravenösen Substitution von Faktor VIII. Die prophylaktische Behandlung, die bei der schweren Hämophilie A angezeigt ist, bedeutet für den Patienten eine intravenöse Applikation mindestens ein- bis zu dreimal pro Woche. Dennoch treten behandlungsbedürftige Blutungen und damit auch Folgekomplikationen auf.

Emicizumab ist der erste monoklonale Antikörper für die Behandlung der Hämophilie A. Er ersetzt Faktor VIII in der Gerinnungskaskade. Somit stellt er die physiologische Funktionsfähigkeit der Gerinnungskaskade wieder her und ist mit einzigartigem Wirkmechanismus ein bedeutsamer therapeutischer Fortschritt. Unser aktuelles Dossier zeigt auch in dieser zweiten Indikation eindrücklich die Vorteile von Emicizumab im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard. Das sind hier insbesondere drei Aspekte: Erstens erreicht Emicizumab bei guter Verträglichkeit eine beträchtlich verbesserte Blutungskontrolle durch einen konstanten Wirkspiegel im Vergleich zur Faktor-VIII-Prophylaxe. Zweitens hat Emicizumab kein Risiko für eine Entwicklung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII und vermeidet damit eine der schwersten Nebenwirkungen des bisherigen Therapiestandards. Drittens reduziert Emicizumab bedeutsam die Therapiebelastung, da es subkutan und nicht intravenös appliziert wird. Außerdem kann das Applikationsintervall von mehrmals wöchentlich bei Faktor VIII auf bis zu einmal pro Monat bei Emicizumab verlängert werden.

Die zentrale Evidenz im Dossier ist der intraindividuelle Vergleich. Intraindividuelle Vergleiche sind speziell in Indikationen wie der Hämophilie A eine geeignete Evidenz, da es sich hier um eine chronische, nicht progrediente Erkrankung handelt. Da der Patient seinen eigenen Vergleich darstellt, ist die bestmögliche Strukturgleichheit gegeben. Unser Vergleich setzt sich aus zwei vorab geplanten Teilen zusammen: Im ersten Schritt erhielten die Patienten eine Faktor-VIII-Prophylaxe. Im Anschluss erfolgte eine Umstellung auf Emicizumab im Rahmen der Zulassungsstudie. Die initiale Faktor-VIII-Therapie war individuell optimiert; dennoch konnte durch Emicizumab die Rate der behandlungsbedürftigen Blutungen weiter um 53 Prozent gesenkt werden.

Was bedeutet das für den Patienten im klinischen Alltag? Durch eine Prophylaxe mit Emicizumab können alle Blutungsraten halbiert werden. Das Risiko für dauerhafte Schäden, zum Beispiel in Form von Gelenkzerstörungen und Bewegungseinschränkungen, wird klar reduziert. Die Patienten brauchen keine Angst mehr vor Alltagsverletzungen zu haben. Durch die Art und Häufigkeit der Applikation wird die Therapielast der Betroffenen sowie deren Umfelds maßgeblich verringert. Den Patienten wird somit ein normales tägliches Leben in Familie, Schule, Beruf und Sport ermöglicht. Emicizumab bietet so einen verlässlichen Schutz im Alltag.

Abschließend sei noch einmal zusammengefasst: Bei guter Verträglichkeit halbiert Emicizumab alle behandlungsbedürftigen Blutungen im Vergleich zu einer optimierten Prophylaxe mit Faktor VIII nochmals. Emicizumab hat kein Risiko für eine Entwicklung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII und vermeidet damit eine der schwersten Nebenwirkungen des bisherigen Standards. Zudem senkt Emicizumab die Therapiebelastung: Anstelle der bis zu mehrfach wöchentlichen intravenösen Gabe zeichnet sich Emicizumab durch eine subkutane Applikation und ein deutliches längeres Dosierungsintervall von bis zu einmal im Monat aus. Gesamthaft betrachtet, bietet Emicizumab den Patienten somit klar einen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Wagle, für diese Einführung. – Herr Kaiser, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Vielen Dank auch von meiner Seite, insbesondere für einen Satz, den Sie am Anfang geäußert haben, nämlich: Wir befinden uns hier bei Patienten mit schwerer Hämophilie A, bei denen die Prophylaxetherapie angezeigt ist. Umso bedauerlicher ist es, dass Sie erneut eine Studie durchgeführt haben, die bei diesen Patienten eine Randomisierung zur Prophylaxe versus Bedarfsbehandlung durchgeführt hat, obwohl die Ergebnisse genau für diese Prophylaxebehandlung ja seit längerer Zeit vorliegen.

Da zitiere ich erneut Herrn Wörmann aus einem anderen Verfahren, offensichtlich gebe es hier eine Resistenz gegenüber der Durchführung von randomisierten kontrollierten Studien mit dieser Fragestellung, denn das wäre die geeignete Evidenz. Wir haben ja schon im vorhergehenden Verfahren diskutiert – wir haben hier keine andere Situation –, dass Ihr Vorher-Nachher-Vergleich aus verschiedenen Gründen ungeeignet ist. Das lösen Sie auch nicht mit entsprechenden Darstellungen von Blutungsraten über verschiedene andere Studien, weil sie Ihnen an dieser Stelle nur zeigen, dass Sie sich mit den in der randomisierten Studie beobachteten Blutungsraten eben auch in einem Bereich befinden, den man auch in anderen randomisierten Studien sieht.

Auf der anderen Seite sehen Sie in den dargestellten Raten aus den verschiedenen Studien, dass es eben auch erhebliche Unterschiede zwischen randomisierten Studien bei gleicher verwendeter Substanz gibt. Das heißt, es muss ganz unterschiedliche Einflussfaktoren wie Zentren, Patienten, was auch immer geben. Es bleibt Ihnen also eigentlich – es wäre sinnvoll, das zu machen – nichts anderes als eine direkt vergleichende RCT übrig. Sie haben den indirekten Vergleich vorgelegt, Sie haben ihn selber nicht herangezogen, weil Sie gesagt haben, die Blutungsraten wären nicht vergleichbar. Da ist Ihnen offensichtlich ein Fehler unterlaufen, weil Sie das Korrigendum zu der SPINART-Studie nicht gesehen haben. Die Blutungsraten sind vergleichbar, und wenn man sich den indirekten Vergleich anschaut, den wir in unserer Dossierbewertung auch dargestellt haben, dann zeigt sich eben kein statistisch signifikanter Unterschied.

Vielleicht noch eine Anmerkung, weil Sie in Ihrer Stellungnahme sagen: Wir glauben dieser SPINART-Studie nicht mehr, weil es da im Korrigendum etwas gab, was die Validität der Studie grundsätzlich infrage stellt. – Das ist das, was Sie im Stellungnahmeverfahren sagen.

Die SPINART-Studie ist eine der wesentlichen Studien zur Begründung der Prophylaxetherapie. Wenn Sie also sagen, Sie trauen der SPINART-Studie nicht, so ist natürlich die Frage, ob Sie der Prophylaxetherapie jetzt nicht mehr trauen. Ich würde so weit nicht gehen. Ich glaube, Sie haben auch ein etwas anderes Problem in Ihrem Dossier; denn Sie haben ja sogar in Ihrem Bericht eine Publikation zitiert, die die richtige Blutungsrate der SPINART-Studie enthält, und das ist die Studiensynopse aus dem Studienbericht der Firma Bayer, also ein quasi behördliches Dokument. Da ist das korrigiert, und da ist das richtig. Das heißt also, Sie hatten alle Informationen; aber offensichtlich ist

Ihnen hier etwas durchgegangen. Ich würde die SPINART-Studie an dieser Stelle nicht infrage stellen. Wir stellen also fest: Wenn man den indirekten Vergleich mit ähnlichen Blutungsraten durchführt, dann haben Sie kein statistisch signifikantes Ergebnis; das gilt für alle betrachteten Blutungsendpunkte.

Ich habe eine konkrete Frage, die sich auch auf eine Stellungnahme der Firma Sobi bezieht. Die Firma Sobi macht hier einen Punkt auf – wir haben das in den letzten ein, zwei Verfahren als ein Thema gehabt –, nämlich: Wie sind eigentlich Blutungen insgesamt, aber auch behandelte Blutungen in Studien operationalisiert? Meine Frage wäre an dieser Stelle: Haben Sie sichergestellt, dass die Operationalisierung behandelter Blutungen in allen von Ihnen betrachteten Studien zu den Faktor-VIII-Präparaten genauso war wie in Ihrer Emicizumab-Studie, und wie haben Sie das gegebenenfalls sichergestellt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kaiser, für die Ausführungen und die Frage. – Herr Knoerzer möchte das beantworten. Ich gucke mal gerade: Ist heute die Rechtsaufsicht hier vertreten? Unser Jung hat ja schon einen Plan gegen Antibiotikaresistenzen auf die Schiene gesetzt. Da könnte man ja dann gegen RCT-Resistenzen vielleicht auch einmal irgendetwas machen. Aber das werde ich dann schriftsätzlich mitteilen. Das mache ich nach dem jetzigen kurzen Briefing. – Herr Knoerzer, bitte schön, zur RCT-Resistenz und weiteren Belangen.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Herr Kaiser, Sie haben jetzt eine ganze Serie von Punkten aufgemacht. Deswegen wird meine Antwort, fürchte ich, auch etwas umfangreicher ausfallen. Ich würde, was die Blutungsdefinition angeht, wenn es für Sie okay ist, nachher an Frau Schlagmüller oder an Herrn Flacke übergeben. – Gut.

Ich fange mit dem indirekten Vergleich an. Wir haben den indirekten Vergleich nicht genommen, weil er an Baseline sehr unterschiedliche Blutungen hat. Er enthält keine Sicherheitsdaten, egal, wie wir es angucken. Eine Nutzen-Risiko-Abwägung wäre also praktisch gar nicht möglich, weil nur Nutzen- und Sicherheitsdaten veröffentlicht sind, egal, ob wir jetzt das Korrigendum nehmen oder nicht.

Wichtig sind mir zwei Dinge. Erstens. Diese Studien sind nicht für einen indirekten Vergleich gewertet, und insofern sind die Ergebnisse, die wir sehen, vom Punktschätzer her sicherlich belastbar; aber die Konfidenzintervalle sind einfach sehr weit, weil daran bei der Studiendurchführung nicht gedacht wurde oder es nicht eingeplant wurde. Wenn wir uns den Punktschätzer anschauen, dann liefert der indirekte Vergleich numerisch gleich große Ergebnisse wie der intraindividuelle Vergleich; dies nur geschwind zur Orientierung.

Ja, wir haben Sorge, was die SPINART-Studie angeht. Es wird immer wieder passieren, dass man ein Korrigendum schicken muss; da muss man dann ein Ergebnis oder auch zwei korrigieren. Hier ist es so, dass alle Ergebnisse zur Wirksamkeit eingesammelt werden mussten, sodass wir dann gesagt haben: Na ja, jetzt wird es irgendwie schwierig, zu beurteilen, was jetzt wie belastbar ist. – Schlussendlich ist es so, dass mit der SPINART-Studie die Blutungen gedeckelt wurden als Inclusion Kriterium, also als ein Einschlusskriterium. Dann braucht man sich nicht zu wundern, dass da unterschiedliche Ergebnisse herauskommen. – Dies in aller Kürze zum indirekten Vergleich. Das ist der Grund für unsere Zurückhaltung.

Jetzt gehen wir zum intraindividuellen Vergleich. Ist nun ein RCT, also ein randomisierter kontrollierter Vergleich, an dieser Stelle besser oder nicht? Was soll denn die Randomisierung liefern? – Sie soll liefern, dass die Arme, die Populationen in beiden Behandlungsarmen sich weitestgehend ähnlich sind, dass sie gleich sind. Noch besser, als wenn der Patient seine eigene Kontrolle ist, geht es nicht.

Noch ähnlicher, als ich mir selbst bin, wird niemand sein. Das ist der Grund, warum auch das IQWiG im Methodenpapier intraindividuelle Vergleiche nicht als Problem benennt.

Jetzt müssen wir uns fragen: Was kann denn passieren, wenn es keine unterschiedliche Reihung der Sequenzen gibt? Das ist ja im Grunde genommen das einzige Problem, das in diesem Falle entstehen könnte. Da muss man sagen: Das Verzerrungspotenzial ist sehr gering, weil die Sorge ist, dass quasi aus der ersten Therapie ein Carry-over, wie man das auf Neudeutsch nennt, mitgenommen wird. Das heißt, ein Teil der Wirksamkeit wird in die nächste Periode mit hineingenommen. Das hieße, Faktor VIII bringt Wirksamkeit in den Emicizumab-Arm, und Emicizumab sieht besser aus.

Dies ist hier höchst unwahrscheinlich – deswegen haben wir auch ein akademisches Gutachten beigelegt, das dies auch beschrieben hat –, weil die Halbwertszeiten für Faktor VIII so kurz sind. Sie betragen um die 24 Stunden. Wenn man sich jetzt einmal überlegt, dass die Studie ein Jahr beobachtet, ein Mittel über ein Jahr macht, dann ist dieser eine Tag oder sind diese fünf Tage, wenn man jetzt die fünf Halbwertszeiten betrachtet, nicht sehr relevant.

Wir haben eigentlich die vom IQWiG geäußerten Sorgen aus einem ersten Verfahren hier ernst genommen. Wir haben schlussendlich für die Stellungnahme noch versucht, das zu adressieren, und haben dann über die Bewertung des IQWiG festgestellt, dass das nicht so gefruchtet hat. Wir haben also auch ein Tool zur Hand genommen, das ROBINS-I heißt und das Verzerrungspotenzial für nicht randomisierte Studien untersucht. Wenn man das Tool ROBINS-I anwendet, dann stellt man fest: Es wird in sieben Kategorien oder sieben Dimensionen betrachtet. In fünf Dimensionen ist es niedrig – das ist die niedrigste Kategorie –, und in zweien ist es moderat; das ist die zweitniedrigste Kategorie. Dann haben wir gesagt: In Summe, wenn wir sehr vorsichtig an die Sache herangehen, kommt dann eben „moderat“ heraus. Das ist die zweitniedrigste von vier Kategorien. Jetzt kann man sich streiten, wie gut das Tool ist. Aus unserer Sicht ist das sehr belastbar; es stammt vom Cochrane-Institut.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht weiter? – Frau Schlagmüller oder Herr Flacke? – Frau Schlagmüller.

**Frau Schlagmüller (Roche):** Ich möchte noch einmal kurz auf die Studien eingehen, die wir ausgewählt haben, um unsere Blutungsraten aus der NIS einzuordnen. Wir haben hier diejenigen Studien ausgewählt, bei denen die Blutungen genau operationalisiert waren und wir auch sicherstellen konnten, dass diese Operationalisierung vergleichbar war. Wir haben auch wirklich die Studien ausgeschlossen, bei denen eine Operationalisierung entweder nicht genau spezifiziert war oder unähnlich war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich habe hierzu eine konkrete Nachfrage. Was meinen Sie mit „Operationalisierung“? Meinen Sie damit, dass da „behandelte Blutungen“ steht, oder meinen Sie mit Operationalisierung, dass Sie Informationen darüber haben, wie in der Studie „behandelte Blutungen“ definiert wurde?

**Frau Schlagmüller (Roche):** Wir haben mit den Daten gearbeitet, die öffentlich verfügbar sind – das waren zum Teil die Primärpublikationen oder auch weitere Publikationen –, und haben uns dort die Operationalisierung angeschaut, sofern verfügbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser.



**Herr Dr. Kaiser:** Bedeutet das, dass Sie die Studien, wenn Sie keine Information zur konkreten Operationalisierung hatten, trotzdem genommen haben, wenn da „behandelte Blutungen“ stand? Ich frage dies, weil mir einige dieser Studien so erscheinen, als ob Sie keine Informationen aus den veröffentlichten Daten zu der Operationalisierung der behandelten Blutungen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Schlagmüller

**Frau Schlagmüller (Roche):** Wir haben mit dem gearbeitet, was wir hatten.

**Herr Dr. Kaiser:** Zusammenfassend: Weil Sie die Informationen in den veröffentlichten Daten teilweise nicht haben, ist nicht gewährleistet, dass Sie eine gleiche Operationalisierung haben.

**Frau Schlagmüller (Roche):** Wenn wir die Informationen hatten, dann haben wir sie uns angeschaut, wenn nicht, dann haben wir diese Studie auch ausgeschlossen, wenn die Operationalisierung nicht vorlag.

**Herr Dr. Kaiser:** Das passt nicht ganz mit den veröffentlichten Daten zusammen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Jetzt vielleicht nur noch ergänzend an der Stelle, weil das ja in den Stellungnahmen auch von den Fachgesellschaften und von der AkdÄ adressiert wurde, zu der Frage RCT: Yes or no, was ist besser, ein RCT oder den Patienten mit sich selber zu vergleichen? Vielleicht können Sie dazu noch einmal kurz Ihre Position darstellen, Herr Wörmann, Herr Klamroth und dann die AkdÄ. – Bitte schön, Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Grundsätzlich sehen wir auch schon gelegentlich Situationen, in denen ein intraindividueller Vergleich sinnvoll ist. Das Problem hier ist: Der Zeitfaktor fehlt. Wir haben ein relativ junges Patientenkollektiv. Da können sich innerhalb eines Jahres die Lebensumstände so ändern, dass der Patient mit sich selbst nicht mehr so gut vergleichbar ist. Wer 18-Jährige kennt, kann sich das gut vorstellen. Insofern ist das intraindividuell gut denkbar – –

Unser Punkt war, glaube ich, noch ein Punkt vorher. Hier wird geschaut, dass niedrige Blutungsraten da sind, und ich suche mir in dieser Studie diejenigen Patienten aus, die therapietreu sind, bei denen das Risiko gar nicht besteht. Das war das, was ich bei der vorherigen Anhörung schon andeutete: Hier ist auch noch eine Selektion von Patienten durchgeführt worden, damit im Design sozusagen nur die Patienten herauskommen, die nicht bluten. Wenn ich diejenigen in die Studie hineinnehme, dann bekomme ich heraus, dass sie nicht bluten. Ja, das ist fein, das ist gut so, aber das beantwortet nicht die Fragen, die wir hierzu haben.

Wir haben hier natürlich die Frage nach der Lebensqualität; das ist genau angedeutet worden. Aber da muss man klären: Ist die Lebensqualität bei denen besser, die seltener spritzen, und leitet die bessere Compliance oder andere Compliance einen Lebensqualitätsgewinn für die Patienten ab? Insofern glauben wir, dass wir das zuvor schon zitierte Argument für eine randomisierte Studie aufrecht erhalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Klamroth für die GTH.

**Herr PD Dr. Klamroth (GTH):** Ich will noch mal bei einem anderen Punkt einhaken. Dieser intraindividuelle Vergleich kann ja nur funktionieren, wenn ich für diese Patienten eine Dosis vorgebe. Sie sagen: optimierte Prophylaxe. Das war eine nichtinterventionelle Studie; die Prophylaxe ist so gelaufen, wie die Patienten das gemacht haben. Sie haben ja schon gesehen, dass nur 22 Patienten fast den

Standard hatten, den wir in Deutschland haben, jedoch aus meiner Sicht, was Verbrauch und Frequenz angeht, immer noch darunter liegen. Mit einer optimierten Prophylaxe erreichen wir ja heute – dazu sind zwei Studien publiziert – ebenfalls Blutungsraten, wonach 60, 70, 80 Prozent der Patienten keine Blutung haben. Das heißt, dieser intraindividuelle Vergleich kann nur dann funktionieren, wenn ich auch in der Kontrollgruppe eine Therapie vorgebe, die entweder Talspiegel-optimiert ist oder ein Regime hat, was wir heute als Prophylaxe ansehen würden.

Zum zweiten Punkt: Natürlich sind randomisierte Studien möglich. Die Firma Bayer hat eine verblindete randomisierte Studie bei schwerer Hämophilie A mit zwei verschiedenen therapeutischen Prinzipien gemacht. Sie ist leider nichts geworden; sie hat das aber auch publiziert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer macht das für die AkdÄ, Herr Mühlbauer oder Herr Rascher oder beide? – Sie können sich auch beide äußern.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Wir machen es beide. Es gibt ja gar nicht mehr so viel hinzuzufügen. Ich möchte nur noch einmal daran erinnern, dass nicht alle Patienten tatsächlich Hemmkörper entwickeln. Das heißt, die schwere Form bedeutet nicht automatisch, dass die Patienten unter Faktor VIII dann Hemmkörper bekommen. Das ist genau die Situation, warum man eine randomisierte kontrollierte Studie braucht. Ich würde es ein bisschen humoristisch abschließen und zu dem, was wir anfangs von der Firma gehört haben, sagen: Da gibt es einen wunderschönen Film, „Zurück in die Zukunft“. Genau diese Aussage wünsche ich mir in zwei oder drei Jahren, wenn die entsprechende Studie gemacht wurde, wir also eine randomisierte kontrollierte Studie haben und all die behaupteten Vorteile – mehr kann man einfach nicht sagen – aus evidenzbasierter Sicht tatsächlich nachgewiesen sind. Die AkdÄ hat durchaus das Potenzial dieser Substanz erkannt; das hat sie in der Stellungnahme auch festgestellt. Aber wir konstatieren, dass definitiv ohne eine entsprechende Studie in ebendiesem Patientenkollektiv diese Vorteile bisher keine Evidenz haben und damit der Zusatznutzen nicht belegt ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Rascher.

**Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ):** Ich kann Ihnen nur zustimmen, dass wir eine randomisierte Studie mit einer optimierten Vergleichsgruppe brauchen – das sind unsere Patienten, die wir so betreuen, dass sie kaum Blutungen haben –, und dann kann man den wirklichen Nutzen dieses neuen Vergleichspräparates und vor allem auch die Verträglichkeit sehen. Es wird jetzt immer gesagt, dass die Verträglichkeit sehr gut ist. Wir gehen davon aus, dass das so ist. Aber es waren doch relativ viele unerwünschte Nebenwirkungen bei der Injektion gemeldet worden. Was für den Patienten nachher relevant ist, das werden wir nur durch eine randomisierte Studie finden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Rascher. – Herr Knoerzer bitte, und dann habe ich Frau Bickel und Frau Müller.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Es wurden jetzt ganz verschiedene Argumente auf ganz verschiedenen Ebenen angesprochen. Herr Hecken, wenn es für Sie okay ist, dann würde ich den methodischen Teil machen und anschließend an Frau Schlagmüller übergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, klar.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Herr Wörmann, Sie hatten gesagt, das N = 22 sei zu selektiert; es hat ein Gschmäcke, würde man im Schwäbischen sagen. Wir haben mit dieser Analyse versucht, einer

Besorgnis des IQWiG aus dem ersten Verfahren zu entsprechen, indem wir gesagt haben: In einer weltweiten Studie sind die Standards natürlich unter Umständen leicht unterschiedlich. Wir gucken uns für diese Teilpopulation an: Wie sieht es da aus? Jetzt kann man sich darüber streiten, was die Hauptpopulation ist und was die Sensitivitätsanalyse? Dahin will ich eigentlich gar nicht. Auf Folgendes wollte ich hinaus: Egal, welche Analyse Sie sich anschauen, diejenige mit den 37 oder den 22 Patienten oder den indirekten Vergleich, es läuft grosso modo immer auf eine Halbierung der Blutungsraten hinaus. Wenn man die 37 Patienten nimmt, kommt im Grunde der gleiche Punktschätzer heraus. Das wollte ich noch geschwind ergänzen.

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

**Frau Schlagmüller (Roche):** ich würde noch einmal kurz auf die Patientenselektion eingehen, die hier angesprochen wurde. Wir haben, wie schon gesagt, Patienten ausgewählt, die in der nichtinterventionellen Studie eine in Bezug auf die Dosis und das Dosierungsintervall zulassungskonforme Prophylaxe erhalten haben. Wir haben uns hierbei an der Zulassung orientiert und hierfür die Untergrenze der Zulassung als Mindestanforderung genommen. Das heißt aber nicht, dass die Patienten alle an der Untergrenze dosiert wurden. Schaut man sich die tatsächlich verabreichten Wochendosis dieser Patienten an, so liegen diese tatsächlich verabreichten Dosen deutlich höher und auch in einem Rahmen, der in kontrollierten Studien ebenfalls so berichtet wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kaiser dazu.

**Herr Dr. Kaiser:** Gleich dazu, weil das gerade das Thema ist. Das sind ja die nachgereichten Daten. Zwei Punkte dazu: Wir haben im ersten Verfahren gesehen, dass das, was Sie da an Selektion betrieben haben, dazu geführt hat, dass die Patienten mit einer höheren Dosis mehr Blutungsraten hatten. Ja, was machen Sie? Sie suchen sich natürlich auch dadurch teilweise Patienten heraus, die einfach schwieriger zu behandeln sind und deswegen auch mehr Konserven oder mehr der Faktor-Präparate brauchen; das ist der eine Punkt.

Der andere Punkt betrifft Folgendes: In Ihrer Analyse bringen Sie auch kurz und lang wirksame Wirkstoffe durcheinander. Sie haben zum Beispiel die Damoctocog-Studien – das ist ein pegyliertes Faktor-VIII-Präparat mit ganz anderen Dosierungsanleitungen – hier in Ihre kurz wirksamen gebracht, und das sind genau diejenigen drei Studienarme, die hier eine niedrige Dosis zeigen. Das heißt, auch bei Ihrer Aufbereitung haben Sie da ganz offensichtlich verschiedene Präparate durcheinandergebracht.

Nur löst das Ihr Grundproblem nicht, dass Sie eine unter Studienbedingungen optimierte Therapie unter Emicizumab haben, dies aber für die Vergleichspräparate nicht haben. Wenn Sie das machen – damit auch das von Herrn Knoerzer Gesagte nicht noch einmal so stehen bleibt – und sich einen indirekten Vergleich anschauen, dann sehen Sie kein statistisch signifikantes Ergebnis, und für die Gesamtblutungsraten ist das Konfidenzintervall mit einer um 35 Prozent erhöhten Blutungsrate vereinbar, und bei Gelenksblutungsraten mit bis zu 75 Prozent erhöhter Gelenksblutungsrate: kein statistisch signifikantes Ergebnis, entsprechendes Konfidenzintervall.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Replik Herr Knoerzer, dann Frau Bickel, Frau Müller.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Nur ganz kurz: Herr Kaiser, da haben Sie recht. Das ist nicht signifikant; das habe ich auch nicht versucht in Abrede zu stellen. Wenn eine starke Unterpowerung vorliegt, wie wir es in diesem Fall haben, dann reicht das Konfidenzintervall von minus unendlich bis plus unendlich und ist irgendwann nicht mehr aussagekräftig. Das steckt meines Erachtens darin.

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

**Frau Bickel:** Ich habe als Erstes eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben diese HAVEN 3-Studie durchgeführt, wobei Sie die Routineprophylaxe mit Emicizumab mit einer Bedarfsbehandlung mit Faktor-VIII-Präparaten verglichen haben. Das alles waren Patienten, die eine schwere Hämophilie A hatten. Warum haben Sie diese Vergleichstherapie gewählt, also eine Bedarfsbehandlung? Weiter habe ich folgende Frage an die Fachgesellschaften: Was ist der Therapiestandard in Deutschland bei dieser schweren Form der Hämophilie A?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zuerst der Punkt: Wieso haben Sie diese Form gewählt? – Frau Wagle.

**Frau Dr. Wagle (Roche):** Die Auswahl des Vergleichsarms bezüglich Bedarfsbehandlung war für den Zulassungsprozess zielführend, und das Studiendesign der HAVEN 3 war prospektiv so angelegt, dass wir gegenüber der Prophylaxe diesen intraindividuellen Vergleich darstellen, der auch als zentrale Evidenz jetzt hier im Nutzenbewertungsverfahren eben das Angebrachte ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Klamroth, bitte.

**Herr PD Dr. Klamroth (GTH):** Die Prophylaxe ist seit Langem Therapiestandard in Deutschland. Es gibt seit 2015 auch den schönen Rapid Report vom IQWiG, worin empfohlen wird, dass alle Patienten mit einer schweren Hämophilie A unabhängig vom Alter eine Prophylaxe durchführen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Die Antwort vom pharmazeutischen Unternehmer hat mich jetzt nicht wirklich beglückt. Ich habe es noch nicht ganz verstanden. Der Therapiestandard ist eigentlich eine Prophylaxebehandlung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie sind auf der Arbeit, Frau Bickel; da soll Beglückung nicht im Vordergrund stehen.

**Frau Bickel:** Der Therapiestandard ist eine Prophylaxebehandlung bei schwerer Hämophilie A, und Sie führen in dem Vergleichsarm einer randomisiert kontrollierten Studie eine Bedarfsbehandlung durch. Es ist mir immer noch nicht klar, warum Sie das gemacht haben, obwohl das nicht der Therapiestandard ist.

**Frau Dr. Wagle (Roche):** Ich kann nur nochmals betonen, dass wir zum Zulassungsprozess im Austausch waren und uns das Studiendesign, auch mit den Zulassungsbehörden so abgesprochen, derart gewählt haben, dass wir einen randomisierten Vergleich gegenüber der Bedarfsbehandlung durchführen und gegenüber der Prophylaxebehandlung diesen intraindividuellen Vergleich darstellen, der initial schon prospektiv geplant war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Also, es bleibt bei der Nichtbeglückung, Frau Bickel; vielleicht kann Herr Klamroth daran etwas ändern. – Herr Klamroth.

**Herr PD Dr. Klamroth (GTH):** Ich möchte Roche Pharma ein bisschen in Schutz nehmen: Das war eine weltweite Studie, und es gibt wenige Länder, die einen so hohen Therapiestandard haben wie Deutschland. Das heißt, ein Großteil der Patienten weltweit wird überhaupt nicht behandelt, und ein Großteil ist on demand. Nur in den zahlungskräftigen Ländern, wie wir es sind – Amerika, skandinavi-

sche Länder –, ist die Prophylaxe Standard. Es gibt also viele Länder, auch in Südeuropa und Osteuropa, in denen die On-demand-Therapie noch der Therapiearm der Wahl ist: Insofern ist das, wenn man eine weltweite Studie plant – so nehme ich Roche jetzt ein bisschen in Schutz –, meines Erachtens durchaus angemessen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Ja, man muss sich eben des Folgenden bewusst sein: Das mögen Sie mit der europäischen Zulassungsbehörde verhandelt haben, aber Sie sind hier beim Nutzenbewertungsverfahren. Selbstverständlich geht es hier um einen Zusatznutzen für Deutschland, nicht um einen Zusatznutzen für Costa Rica; das ist beispielsweise eines der Studienzentren. – Vielleicht kann man das inzwischen fast schon mit dem Begriff „multiresistent“ bezeichnen, weil wir das in mehreren Verfahren haben. Damit da auch kein Missverständnis aufkommt: Die Studie ist ab September 2016 angelaufen. Es kann also auch nicht wider besseres Wissens sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Mühlbauer.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Es ist eigentlich inzwischen schon alles gesagt. Ich habe nachgelesen: 2012 gab es die ersten Guidelines, die das empfahlen. Es ist also wirklich weit in der Vergangenheit. Es ist fast ein bisschen so, als würden wir sagen: Wir vergleichen ein neues Antiepileptikum, das zur Prophylaxe, also zur Verhinderung von Anfällen, gegeben wird, mit einem Bedarfsmedikament, das man bei einem aufgetretenen Anfall gibt, und anschließend vergleichen wir die Zahl der Anfälle. Die AkdÄ ist einfach relativ sprachlos, warum hier nicht eine vernünftige RCT durchgeführt wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Müller und dann als nächstes nochmals Frau Bickel.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe nur eine kleine Anmerkung zu dem, was eben diskutiert wurde. Wenn es wirklich so ist, dass die Standards, wie ich hier mitgenommen habe, je nach finanzieller Ausstattung der entsprechenden Länder unterschiedlich sind, dann wäre natürlich eine dreiarmlige Studie auch eine Lösung gewesen. Es wäre also durchaus möglich gewesen.

Ich habe jetzt eigentlich eine Frage an die Fachgesellschaften, und zwar noch einmal zu dem adjustierten indirekten Vergleich, den das IQWiG gerechnet hat, zumindest bezüglich der Wirksamkeit. Da hatten Sie ja Bedenken bezüglich der Vergleichbarkeit angemeldet. Nun hat Herr Kaiser eben ausgeführt, dass die annualisierten Blutungsraten nach dem Korrigendum fast identisch waren. Welche Probleme sehen Sie bei der Wirksamkeit darüber hinausgehend bei diesem adjustierten indirekten Vergleich?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Die methodischen Aspekte müssen wir wohl nicht primär angehen. Es gibt grundsätzlich Fragen der kleinen Zahl. Ich habe es eben schon gesagt: Obwohl das eine kleine Gruppe von Patienten ist, ist es trotzdem eine heterogene Patientengruppe, sowohl was Blutungen angeht, aber auch, was das Alter und die Versorgungsqualität angeht.

Meines Erachtens ist der innere Punkt: Wir haben bei diesen Patienten ja durchaus Bedarf an längeren Intervallen. Es wäre wunderbar, wenn Patienten nur noch alle zwei oder alle vier Wochen spritzen müssten. Dann wird darauf abgehoben, dass die Lebensqualität der Patienten besser wäre, weil die

Blutungsrate niedriger ist, weil die Compliance besser wäre, so etwas. Aber man muss einmal zeigen, dass dies so ist!

(Frau Dr. Müller: Sie wollen ein RCT sehen, um die Lebensqualität usw. einschätzen zu können!)

– Ja, auf Noninferiority, was die Blutungsrate angeht: Wenn die Lebensqualität besser wäre und die Patienten sich dadurch weniger als chronisch kranke Patienten fühlten, hätte das wahrscheinlich einen sehr hohen Wert für die Patienten. Aber ich will das dann auch einmal sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Rascher ergänzend.

**Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ):** Es ist auch sehr wichtig, dass wir den Patienten sagen können, welche möglichen unerwünschten Wirkungen auftreten können – in den Daten, die wir hier sehen, haben 18 von 45 Patienten lokale Reaktionen an der Injektionsstelle –, und dass wir deren Ausmaß benennen können: Entwickelt sich das schlimmer über ein Jahr? Das würden wir gerne wissen, um Patienten umzustellen, und das kann man auch nur in einer randomisierten Studie genau zeigen, die lange genug dauert, ein Jahr. Das Medikament oder das Therapieprinzip hat durchaus auf jeden Fall hohes Potenzial für einen Zusatznutzen. Deshalb ist es sehr schade, dass er nicht gezeigt ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Schlagmüller und Herrn Knoerzer zur Replik.

**Frau Schlagmüller (Roche):** Ich möchte gerne noch einmal kurz auf die Lebensqualität eingehen, die ja hier erwähnt wurde. Bei der Lebensqualität oder allgemein in der Hämophilie A ist die Lebensqualität der Patienten mit den standardisierten und verfügbaren Fragebögen sehr schwer abzubilden ist. Das liegt daran, dass die Patienten schon vom Kindesalter an diese Therapie durchführen, über den Therapiestandard hinaus keine Alternativen kennen und zu Beginn ihre Lebensqualität schon als sehr gut einschätzen. Somit ist es schwierig, über den Verlauf der Studie noch eine Verbesserung zu zeigen. Das wird in der Hämophilie auch als Referenzshift bezeichnet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich lasse zuerst Herrn Knoerzer zu Wort kommen, Herr Kaiser, und dann können Sie sich äußern.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Tut mir leid, jetzt muss ich noch einmal ganz kurz auf die Thematik RCT versus intraindividuelle Vergleich abheben. Ich versuche es aus einem leicht anderen Winkel. Warum sehen wir intraindividuelle Vergleiche, die im Prinzip eine gute Methode sind – ich kann nur noch einmal erwähnen, dass es auch im Methodenpapier 5.0 des IQWiG als ein guter Ansatz referenziert wird –, so selten? Das ist so, weil es eine ganz spezielle Voraussetzung braucht. Es braucht chronische Erkrankungen, bei denen die Patienten sich weder tendenziell verschlechtern noch sich verbessern. Nur wenn dies gegeben ist, kann ich sicherstellen, dass ich den Patienten über die Zeit sinnvoll mit sich selbst vergleichen kann. Deswegen sehen wir das relativ selten. Wenn wir es verwenden können, dann ist es ein hoch effizientes Verfahren. Das heißt, die Streuung, die ja praktisch die Fallzahl aufbläht, wird geringer. Deswegen kommen wir mit deutlich geringeren Fallzahlen aus.

Die Randomisierung in einem intraindividuellen Vergleich oder in einem Cross-over-Design findet ausschließlich zu einem Zweck statt, nämlich um sicherzustellen, dass die Reihenfolge „A und danach B“ oder „B und danach A“ keine Relevanz hat. Ich habe vorher versucht zu sagen, dass dies aus unserer Sicht an dieser Stelle verzichtbar war, weil die Halbwertszeit von einem Tag gegenüber der Beobachtung von einem Jahr und einem gemittelten Maß über dieses Jahr so kurz ist, dass uns

das akzeptabel schien. Das ist natürlich nicht ganz perfekt, das wissen wir auch; deswegen haben wir ja auch unseren Vorschlag für den Zusatznutzen entsprechend moderiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kaiser zur Kommentierung und dann Frau Bickel.

**Herr Dr. Kaiser:** Ganz kurz dazu, weil es hier hauptsächlich um Lebensqualität geht und weil Sie jetzt schon dreimal gesagt haben, es stehe im IQWiG-Methodenpapier: Wir würden auch für einen Fall-schirmsprung nicht eine RCT empfehlen, nur weil darin eine RCT steht. Man muss sich durchaus angucken, für welche Fragestellungen und mit welchen Problemen man was macht. Ich glaube, wir haben jetzt hinlänglich – alle Beteiligten nicht nur in diesem, sondern auch im vorhergehenden Verfahren – das Problem dieser intraindividuellen Vergleiche mit der fehlenden entsprechend optimierten Therapie für die Faktor-VIII-Präparatbehandlung diskutiert. Insofern braucht man einfach die richtige Studie für die richtige Fragestellung und nicht einfach nur irgendein benanntes Studiendesign, und das passt dann schon.

Ich wundere mich nur gerade, ehrlich gesagt, über die Angabe zur Lebensqualität.

(Frau Teupen: Ja!)

Das heißt, Sie haben in Ihrer eigenen Studie ein Lebensqualitätsinstrument verwendet, bei dem Sie davon ausgehen, dass es gar nicht änderungssensitiv ist, aber haben den Patienten zugemutet, es trotzdem auszufüllen, oder wie muss ich das verstehen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Schlagmüller.

**Frau Schlagmüller (Roche):** Wir haben das Instrument verwendet, weil es eben ein hämophiliespezifischer Fragebogen ist, und sind letztendlich zu diesen Ergebnissen gekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Dann würde mich die Meinung der anderen beteiligten pharmazeutischen Unternehmen interessieren, die das in verschiedenen Studien schon untersucht haben: Haben Sie alle ein Instrument – Sie haben ja das gleiche Instrument benutzt, das ist ja das Standardinstrument – benutzt, das für diese Fragestellung völlig ungeeignet ist, weil man sowieso nichts an der Lebensqualität sehen kann? Ehrlich gesagt, muss ich mich dann fragen, warum dann die Behauptung ist, dass die Lebensqualität unter diesen neuen Präparaten verbessert werden kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich möchte jetzt der guten Ordnung halber fragen, weil diese Frage von Herrn Kaiser an die Gruppe der stellungnehmenden pharmazeutischen Unternehmer gegangen ist, ob sich jemand von Ihnen zu dieser Fragestellung hier zu Protokoll äußern möchte. – Ich hätte das gerne; das würde es ein bisschen spannender machen.

Oder Herr Rasch könnte das für alle tun – das war jetzt aber nicht ernst gemeint, Herr Rasch –, weil Sie die gesamte Heterogenität der Szene zu vertreten haben, Unternehmen, die natürlich allesamt am Patientenwohl interessiert sind und glauben, dass das jeweils in eigener Produktion gefertigte Präparat das Patientenwohl am besten befördert. Da das Richtige zu sagen wäre natürlich schwer.

Ich stelle also zunächst einmal für das Protokoll fest: Die von Herrn Kaiser an das Auditorium der anwesenden anderen Mitbewerber gerichtete Frage möchte niemand beantworten. Ich sehe aber, dass Frau Wagle sich äußern will, und dann nehmen wir die Fachgesellschaften zu der Lebensqualität.

Auch für mich ist merkwürdig, dass Sie einerseits eben dreimal gesagt haben, die Lebensqualität ist top, super, die Leute fühlen sich gut, Blutungsereignisse um die Hälfte reduziert, während ich andererseits höre, eigentlich seien sie beim Eintritt in diese Behandlung schon auf einem so hohen Plateau, dass es schwierig werde, danach eben noch Verbesserungen zu messen. Da habe ich jetzt nur gedacht, weil ich kein Mediziner und auch kein Biometriker bin, ich hätte es nicht richtig verstanden. Aber ich habe es dank der vereinfachten Darstellung von Herrn Kaiser offenbar doch richtig verstanden; er hat das ja dann ins Fußgängerdeutsch übersetzt. Das ist schon eine spannende Frage. – Aber das bekommen wir jetzt von Frau Wagle beantwortet. – Bitte schön.

**Frau Dr. Wagle (Roche):** Natürlich wollten wir bei Einsatz der krankheitsspezifischen Lebensqualitätsfragebögen eben die Lebensqualität messen und haben natürlich auch gehofft bzw. erwartet, dass sich da ein Effekt zeigt. Wir sehen aber, dass die Patienten durch die optimierte Therapie, mit der wir uns vergleichen, in den Fragebögen wirklich schon einen sehr hohen Standard an Lebensqualität angegeben haben. Deshalb erklären wir uns den Fakt, dass wir hier wenig sehen, eben durch diesen Referenzshift. Aber natürlich möchten wir als Roche Pharma initial geplant immer die Lebensqualität messen und die krankheitsspezifischen Bögen einsetzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Klamroth, Sie hatten sich gemeldet.

**Herr PD Dr. Klamroth (GTH):** Man muss sich vielleicht vor Augen führen, dass dieser krankheitsspezifische Fragebogen, der Haemo-QoL, vor über 20 Jahren entwickelt wurde. Damals war die Hämophilie noch eine völlig andere Krankheit, und daher zielen die Domänen in dem Fragebogen auch auf Gelenkgesundheit, auf Blutungen usw. ab. Wenn die Patienten heute aber, die unter der Prophylaxe ein, maximal zwei Blutungen pro Jahr haben, mit der neuen Therapie jetzt noch eine halbe oder eine Blutung haben, wenn jetzt die berühmten 50 Prozent Realität werden, mit denen Roche argumentierte, so hat dies keinen Einfluss auf die Lebensqualität.

Das einzige Argument, das ich gelten lasse, weil das ein wichtiger Punkt ist: Wir erfassen damit nicht den Burden of Treatment. Das heißt, die Patienten müssen heute dreimal, viermal pro Woche intravenös spritzen und erreichen das Gleiche, wenn sie einmal pro Woche subkutan spritzen. Das ist natürlich aus Patienten- und Behandlersicht durchaus ein Vorteil.

Trotzdem noch einmal auf Pathophysiologisch: Dieses Medikament imitiert Faktor VIII; das kann natürlich nichts besser machen als Faktor VIII. Die Natur ist immer schlauer, und der Faktor VIII ist natürlich besser. Nur: Ich kriege dieses Medikament leichter und konstanter in den Patienten hinein als Faktor VIII, und das ist der wesentliche Unterschied.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Um die Problematik mit der Lebensqualität noch einmal kurz aufzugreifen: Ich kann das sehr gut nachvollziehen, auch das, was Sie gesagt haben. Das hat für mich zwei Konsequenzen: Eigentlich müssten Sie Ihre Hypothese verwerfen, dass unter Emicizumab die Lebensqualität, bezogen auf eine Senkung von Blutungsraten, verbessert wird. Sie haben gerade das Gegenteil gesagt: Sie haben das gehofft, aber das Gegenteil gesehen. Also müssten Sie jetzt Ihre Hypothese und vielleicht auch Ihre Value Message, wie es gerne genannt wird, verändern. Das ist der eine Punkt.

Der andere Punkt ist natürlich ganz grundsätzlicher Art: Ich kann nachvollziehen, wenn dieses Instrument zu einem anderen Zeitpunkt, auch zu einem anderen Zeitpunkt der Therapie, entwickelt wurde und andere Punkte adressiert hat. Aber dann ist es natürlich unbedingt wichtig, dass man hierfür neue Instrumente entwickelt. Aber dann macht es natürlich auch keinen Sinn, dieses Instrument,



von dem man denkt, dass es in dieser Population sowieso keine Änderungssensitivität in dieser Situation mehr hat, einfach nur stumpf in jeder Studie mitzuführen. Was soll man dann mit den Ergebnissen anfangen? Da muss man das lassen und ein neues Instrument entwickeln.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wobei ich mir vorstelle, was in der Bewertung passieren würde, wenn man das Instrument nicht mitgeführt hätte: Dann hätten wir gesagt, ja, das ist jetzt wirklich unterlassen worden, da hätte sich etwas gezeigt. Da muss ich jetzt ausnahmsweise einmal ein bisschen Entspannung in die ganze Diskussion bringen. Ansonsten sieht es ja doch nach organisiertem Mobbing aus. Das wollen wir dann doch nicht machen. – Frau Teupen zum Lebensqualitätsfragebogen, dann habe ich Frau Bickel.

**Frau Teupen:** Ich musste mich auch noch einmal melden; denn wir halten es durchaus für wichtig, die Daten zur Lebensqualität zu erheben. Das Problem ist ja wirklich nur: Es zeigen sich einfach keine Unterschiede in dem Multikonstrukt der Lebensqualität. Vielleicht gibt es Effekte in der Alltagsanwendung, die vielleicht dann auch nicht mehr so relevant sind. Ich möchte also noch einmal klarstellen, was Herr Hecken auch sagte: Wir wollen nicht, dass Sie den Fragebogen nicht mehr erheben, und wenn es andere Instrumente gibt, würden wir sie gerne sehen. Aber vielleicht ist das ja auch ein Effekt, der eben bei den Patienten auch Gewöhnung mit sich bringt.

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

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage an die AkdÄ bezüglich Ihrer Stellungnahme. Es geht noch einmal um den indirekten Vergleich. Das IQWiG hatte ja den indirekten Vergleich zunächst per se nicht abgelehnt, und zwar vor dem Hintergrund, dass sie die Blutungsraten in der SPINART-Studie und der HAVEN 3-Studie als vergleichbar ansehen. Sie wiederum sagen, das sei zu heterogen. Könnten Sie das nochmals erläutern? Also, bei der SPINART-Studie wurden die Blutungsraten im Nachhinein korrigiert. Haben Sie diese korrigierten Werte in Ihre Bewertung einbezogen, oder wie kommen Sie zu der Annahme, dass das doch zu heterogen sei?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte sich dazu äußern, Herr Rascher oder Herr Mühlbauer? – Herr Mühlbauer.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Selbstverständlich haben wir diese korrigierten Werte mit einbezogen; sie sind ja auch erwähnt. Aber wir haben uns dann in der Folge da durchaus der Meinung des IQWiG angeschlossen. Ich sehe jetzt gerade die Heterogenität nicht, auf die Sie hinweisen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Das IQWiG lehnt ja den indirekten Vergleich ab, weil man eine Nutzen-Risiko-Abwägung nicht durchführen könne, sagt aber, dass letztendlich zu Baseline die Werte der Blutungsraten vergleichbar waren, sodass man eigentlich die Wirksamkeit beurteilen kann. Die Blutungsraten seien also vergleichbar, so konstatiert das IQWiG; es sagt aber, die Nebenwirkungen seien letztendlich nicht bewertbar, weil es unterschiedliche Erhebungszeiträume gewesen seien. Ich hatte Ihre Stellungnahme so verstanden, dass Sie sagen, dass eigentlich schon zu Baseline die Patienten, also auch die Blutungsraten, zu heterogen seien, sodass man eigentlich keinen Wirksamkeitsvergleich machen könne. Da sehe ich schon eine Diskrepanz zu dem, was das IQWiG gesagt hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Rascher.

**Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ):** Es geht wirklich um die Definition der Blutung – Herr Kaiser hat das ja sehr ausführlich angesprochen –: Wie ist das operationalisiert, wie ist das dokumentiert? Eine Blutung kann sein, dass der Patient mit einer schweren Gelenkblutung oder Muskelblutung in der Klinik landet und 14 Tage stationär behandelt werden muss. Ebenso kann es eine Blutung sein, bei der er schnell spritzt, womit alles in Ordnung ist. Diese Daten sind wirklich heterogen. Das war der Grund, weshalb wir das so formuliert haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – War das ausreichend, Frau Bickel? – Herr Rasch, Sie hatten sich noch gemeldet.

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Im Grunde genommen haben Sie, Herr Hecken, schon das gesagt, was ich sagen wollte. Der Vorwurf war: Warum misst man überhaupt die Lebensqualität? Meines Erachtens nimmt man natürlich das, was da ist, und setzt in den Studien das ein, was etabliert ist. Wenn man das nicht tun würde, dann säße man jetzt hier und müsste sich genau den Vorwurf anhören, warum man die Lebensqualität entweder nicht gemessen oder nicht vorgelegt habe.

Ich sehe auch nicht den Widerspruch in der Aussage des Herstellers, den Sie hier konstatieren. Man nimmt an – ich habe das Gefühl, dass dies auch hier im Unterausschuss häufiger vorkommt –, dass die Lebensqualität mit den verfügbaren Instrumenten perfekt messbar ist. Das ist natürlich nicht immer der Fall. Die Vorteile in der Lebensqualität, die man postuliert, sind nicht zwangsläufig dieselben, die mit einem Lebensqualitätsinstrument dann auch zwangsläufig messbar sind. Natürlich haben all diese Einwände, die vorgebracht wurden, ihre Berechtigung, bezogen auf Konstrukte wie Gewöhnungseffekte, wie Dimensionen, die dabei verwendet werden. Beispielsweise sind Vorteile aufgrund des geringeren Aufwandes natürlich andere Vorteile als diejenigen, die vor allem in älteren Instrumenten abgebildet werden, wenn es um die körperliche Beeinträchtigung etc. geht. Also, da würde ich um etwas mehr Neutralität und Objektivität bitten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Fehlende Objektivität lasse ich mir hier nicht vorwerfen. Dass die Instrumente manchmal entsprechende Behandlungsfortschritte und Entwicklungen nicht mehr in der Filigranität abbilden, die man sich möglicherweise wünschen würde, das unterschreibe ich. Das trifft aber alle, und damit wird es auch irgendwann wieder vergleichbar.

Vor diesem Hintergrund können wir meines Erachtens Folgendes festhalten: Wenn Sie schon damit beginnen, dass Sie auf das Bezug nehmen, was ich gesagt habe, dann können wir festhalten, dass es sich sicherlich hier mit Blick auf die Behandlungsfortschritte auch empfiehlt – das hat Herr Kaiser ebenfalls adressiert –, darüber nachzudenken, wie man das besser abbilden kann. Solange das eben nicht der Fall ist, muss man die vorhandenen Instrumente einsetzen und sie mit den möglicherweise in ihnen enthaltenen entsprechenden Verwerfungen auch bewerten. Aber wie gesagt, der letzte Satz, dass Sie sich hier mehr Objektivität wünschen, ist, so glaube ich, der Diskussion nicht angemessen. Die hier genannten Aspekte, was es für einen Wert hat und was es zeigen kann, ist aber eine Frage der Bewertung und hat nichts mit Objektivität zu tun. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Dazu möchte ich auch noch etwas sagen. Ich hoffe, dass bei den pharmazeutischen Unternehmern das Ziel einer Lebensqualitätserhebung doch primär darin liegt, Vorteile oder Unterschiede in dem Anwendungsgebiet zu zeigen, so wie es sich aktuell darstellt, und nicht sozusagen für den G-BA pro forma Lebensqualitätsdaten zu produzieren, von denen man eigentlich gar nicht erwartet, dass sich da Unterschiede zeigen können. Das wäre traurig und, wie Herr Kaiser gesagt hat, auch ethisch etwas fragwürdig, weil man den Patienten ja auch abverlangt, dass sie Bögen ausfüllen. Das ist ein Aufwand.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wenn das Ausfüllen von Bögen ethisch verwerflich ist, dann werden wir im G-BA angesichts dessen, was ich hier ausfüllen muss, was am Ende des Tages ohnehin als Schwachsinn zu apostrophieren ist, ethisch jeden Tag gequält. Also, Frau Müller, ich bin da bei dem Ausfüllen von Bögen in dieser Therapiesituation – wir sind nicht in einer onkologischen Last-Line-Situation – ziemlich weit von der Ethik entfernt. Ich sage, das ist lästig und sonst etwas; aber gut.

Also, wir wollen etwas zeigen, wir wollen etwas sehen, und das ist doch hier die Situation. Ich habe es noch nie erlebt, dass sowohl die AkdÄ wie auch die Fachgesellschaften sagen: Wir haben jetzt einen Wirkstoff, bei dem wir in dieser Gruppe ein Potenzial sehen, und jetzt liegen sie hier seit einer Stunde auf den Knien und sagen: Kameraden, macht doch einen RCT. Wieso habt ihr das nicht gemacht?

Das ist für mich heute durchaus eine gewisse Premiere. Normalerweise gibt es immer einen von den Stellungnehmern, also von den Fachgesellschaften, der sagt, egal, ob sie jetzt ein RCT machen oder nicht, es komme doch nichts dabei herum, während ich jetzt hier mehrfach gehört habe: Wir sehen eigentlich in dieser Therapiesituation etwas, was möglicherweise für die Patienten ein Vorteil sein kann. Deshalb ist für mich wirklich die entscheidende Frage: Wieso hat man dann nach der Erstbewertung – ich meine, da war es zu spät, um jetzt noch einen RCT aufzusetzen – nicht gerade versucht, eben noch weiterzukommen? – Aber gut; es ist, wie es ist. – Herr Rascher, Sie noch einmal. Dann machen wir weiter.

**Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ):** Ich will das nur einmal auf Patientenseite bringen. Wir würden ja gerne aus den Daten heraus den Patienten raten, wir stellen um, und sagen: Das ist der Vorteil. Diese Patienten – das ist ja auch schon gesagt worden – sind das schon von Kleinkind auf gewohnt zu spritzen, zwei- oder dreimal die Woche, und leben „wunderbar“ damit. Wenn man ihnen jetzt sagt, ihr braucht nur zweimal zu spritzen, dann fragen sie: Ja, welchen Nachteil habe ich? Kann man das vergleichen? Wo sind die Daten? – Solche Daten haben wir leider noch nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. – Herr Knoerzer und dann Patientenvertretung, Herr Schepferle.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Keine Sorge, ich quäle Sie nicht noch einmal mit meiner Sicht auf den intraindividuellen Vergleich. Ich wollte noch Folgendes sagen: Für diese Situation – jetzt ist sie, wie sie ist –, einen nicht randomisierten Vergleich, hat das Cochrane-Institut ein eigenes Tool zur Verfügung gestellt, dieses ROBINS-I, und ich kann Sie nur bitten oder vorschlagen, das einmal anzuwenden. Dann werden Sie feststellen, dass über dieses Tool dieser Vergleich als moderat verzerrt, also doch recht belastbar gilt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Ich schreibe dem Gerd Antes, auch wenn er nicht mehr beim Cochrane-Institut ist, gleich eine SMS, er solle mir das Tool einmal schicken. – Frau Wagle bitte und dann die Patientenvertretung, Herr Schepferle.

**Frau Dr. Wagle (Roche):** Ich möchte noch einmal klarstellen, was ich am Anfang gesagt habe: Neben der reduzierten Therapiebelastung ist für die Patienten ein Vorteil von Efficizumab auf alle Fälle auch, dass darunter im Vergleich zu einer Faktor-VIII-Therapie eben kein Risiko für die Entwicklung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII besteht. Patienten, die mit Faktor VIII behandelt werden, haben ein Risiko von 30 Prozent für die Hemmkörperbildung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, das ist der Punkt, dass Sie das sagen. Wenn man das jetzt nebeneinander verglichen hätte, dann könnte man das eben auch in Zahlen sehen. Das ist einfach

der Punkt. – Jetzt habe ich zunächst einmal die Patientenvertretung, Herrn Schepperle, und dann habe ich noch mal Herrn Professor Rascher.

**Herr Schepperle:** Wir sehen eine enorme Steigerung der Lebensqualität allein darin, dass sich die Applikationsform enorm ändert, von intravenös auf subkutan, ebenso die Therapiebelastung an sich. Zudem ist die psychosoziale Situation in der Familie dann deutlich verbessert. Das hebt die Lebensqualität beim Patienten enorm.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Rascher.

**Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ):** Wir würden es ja gerne wissen. Theoretisch stimmt das. Das muss aber einmal gezeigt werden. Wir haben Patienten, die sagen: Nee, nee, wir wollen das noch nicht, das ist wahrscheinlich ganz toll, aber im Moment sind wir mit dem zufrieden. Wenn ich Hemmkörper kriege, nehme ich das neue Medikament. – Was ist für den Patienten wirklich relevant? Theoretisch ist es viel besser, zweimal oder nur einmal im Monat subkutan zu spritzen als zweimal in der Woche intravenös. Aber welchen möglichen Nachteil hat der Patient? Was kauft er sich mit einem solchen neuen Medikament ein? Die Patienten schreien bei neuen Medikamenten nicht immer hurra. Wenn sie mit der Therapie zufrieden sind, bleiben sie dabei. Das ist die Realität, jedenfalls diejenige, die ich aus der Pädiatrie und der Jugendmedizin kenne.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Mühlbauer.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Meine Äußerung adressiert genau dasselbe: Was sagen wir sozusagen den Patienten? Und er fragt dann: Das mache ich jetzt schon ein halbes Leben, und wie geht es denn nun weiter, ein weiteres halbes Leben? – Darüber wissen wir dann wenig.

Ohne jede Frage ist dieses Prinzip funktioneller Antikörper ein pharmakologisch sehr faszinierendes Therapieprinzip. Aber wer weiß, an welchen Stellen im Körper noch irgendetwas zusammengekoppelt und aktiviert oder deaktiviert wird? Bisher haben wir keine Signale. Ich rede nicht aus einer speziellen Befürchtung, aber wir haben sozusagen für diese Patientengruppe bisher nicht genügend Daten, um das für eine sichere Langzeitanwendung zu halten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Weil es so spannend ist und weil wir noch ein bisschen Zeit haben: Muss ich Ihr beidseitiges und zweifaches Kopfschütteln, Herr Klamroth und Herr Wörmann, als Wortmeldung werten oder einfach nur so als Missfallenskundgebung, die nicht protokolliert werden sollte? – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Nun wird es doch protokolliert. – Nein, der Hintergrund ist zum Beispiel die niedrige Rate an Autoantikörpern oder an Hemmkörpern. Das haben wir ja auch bei anderen halbwertszeitverlängernden Faktor-VIII-Präparaten mehrfach diskutiert. Wir können jetzt nicht sagen, dass wir nur noch ein einziges Präparat zur Verfügung haben. Es gibt auch Alternativen, die das Ähnliche machen können und die ebenfalls mit sehr niedrigen Hemmkörpern herauskamen. Das heißt, man muss schon auch berücksichtigen, dass wir im Moment nicht mehr auf Situation null sind. Wir sind nicht mehr bei den ganz häufigen Injektionen, sondern viele Patienten haben auch schon umgestellt. Insofern ist die Situation deutlich breiter aufgestellt. Das ist ebenfalls zu berücksichtigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Klamroth.

**Herr PD Dr. Klamroth (GTH):** Viele Studien wären einfach zu machen. Ich denke da zum Beispiel daran, dass man die vorher unbehandelten Patienten vergleichen würde, ebenso an die Eltern, die lernen müssen, ihre Kinder mit zehn Monaten intravenös zu spritzen. Nur in dieser Phase entwickeln sich diese Antikörper, in den ersten 20 Therapietagen, bei 30 Prozent. Wenn man dies überwunden hat, bekommt man im Alter keine Hemmkörper mehr. Also, das sind wirklich nur diese ersten Tage, in denen diese Rate so hoch ist, und da könnte man wunderbar vergleichen, dass dieses Präparat erhebliche Vorteile hat: Eltern müssen nicht i.v. spritzen, es entwickelt sich kein Hemmkörper, die Patienten sind geschützt. Das wäre eine ganz einfache randomisierte Studie, womit man einen erheblichen Vorteil auch im klinischen Alltag zeigen könnte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Vielleicht bekommen Sie am Ende noch einen Vertrag, damit die Studie aufgesetzt werden kann, damit man das dann irgendwann einmal hinbekommt. – Herr Flacke, bitte schön.

**Herr Dr. Flacke (Roche):** Ich möchte gerne noch kurz auf die Evidenzgrundlage für die Sicherheit von Emicizumab eingehen. Wir haben mittlerweile fast 4.000 Patienten behandelt; die Patienten mit der längsten Beobachtungsdauer werden nun seit fast vier Jahren therapiert. Insgesamt hat Emicizumab ein gutes Sicherheitsprofil. Dies wird auch durch die wenigen Abbrüche unter Therapie und eben der Tatsache untermauert, dass keine Faktor-VIII-Hemmkörper entwickelt werden können. Das haben wir bei fast 4.000 Patienten auch noch nicht beobachtet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich sehe keine Fragen mehr. Dann würde ich Ihnen, Frau Wagle, wenn Sie möchten, oder irgendjemand anderem die Möglichkeit geben, die letzten 70 Minuten hier zusammenzufassen. – Bitte schön, Sie haben das Wort.

**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 somit eine bedeutsame Neuentwicklung dar.

Hervorheben möchte ich noch einmal den prospektiv geplanten intraindividuellen Vergleich. Wir haben vonseiten Roche keine RCT-Resistenz und betrachten eben in speziellen Indikationen wie der Hämophilie A einen intraindividuellen Vergleich aus unserer Sicht als eine geeignete Evidenz; das wurde auch von der Academia bestätigt. Wir haben es ja heute ausreichend diskutiert. Außerdem zeigt sich auch im heute zur Sprache gekommenen indirekten Vergleich, der vom IQWiG durchgeführt wurde, der Vorteil von Emicizumab mit einer Halbierung der Blutungsrate als vergleichbar.

Emicizumab bietet somit dem Patienten insgesamt große Vorteile im täglichen Leben im Vergleich zum Standard, erstens die reduzierte Therapiebelastung: Anstelle der mehrfach wöchentlichen intravenösen Gabe zeichnet sich Emicizumab durch subkutane Applikation und ein deutlich verlängertes Dosierungsintervall aus. Mit Emicizumab lassen sich die Gaben der Routineprophylaxe von im Jahr maximal 180 auf minimal zwölf reduzieren.

Zweitens birgt Emicizumab kein Risiko für eine Entwicklung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII und vermeidet damit eine der schwersten Nebenwirkungen des bisherigen Therapiestandards. Daten aus einer Patientenpräferenzstudie zeigen, dass das zweitwichtigste Therapieziel nach der Reduktion der Blutungen die Vermeidung von Hemmkörpern ist.

Der dritte Vorteil ist natürlich die Wirksamkeit: Durch Emicizumab können alle Blutungsraten gegenüber schon optimierter Faktor-VIII-Therapie tatsächlich noch einmal halbiert werden. Das zeigt sich sowohl beim intraindividuellen Vergleich als auch beim indirekten Vergleich.

Somit sehen wir zusammenfassend für Emicizumab auch für die zweite Indikation klar einen Zusatznutzen für die Patienten. – Vielen Dank für die Anhörung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. Nur noch fürs Protokoll. Sie hatten am Anfang die Academia gemeint, nicht die AkdÄ.

**Frau Dr. Wagle (Roche):** Die Academia, ja, genau.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Da müssen wir aber folgenden Einschub machen: Die Academia versteht sich exklusiv der heute hier anwesenden AkdÄ, die ich als Teil der Academia zu rechnen habe, ausschließlich der DGHO, die ich auch dazu zähle, und ausschließlich der GTH. Es geht also um den Rest der Academia; nur die relevanten Fachgesellschaften und die AkdÄ sehen es anders. – Das ist jetzt ein Nachklapp von mir, damit wir das eben sauber protokolliert haben.

Danke schön. Dann sind wir am Ende dieser Anhörung. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, in unsere Beratungen einbeziehen. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 12:16 Uhr