



# Mündliche Anhörung

gemäß § 35a Abs. 3 S. 2 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: (Valoctocogene Roxaparvovec D-876)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 24. Januar 2023  
von 10:00 Uhr bis 11:03 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

*Hinweis G-BA Geschäftsstelle:  
Ausführungen in englischer Sprache werden nicht protokolliert.*



Angemeldete Teilnehmende der Firma **BioMarin International Limited:**

Frau Dr. Reichert  
Frau Kruiskamp  
Herr Dr. Sens  
Herr Hawes  
Frau Zweyrohn (Dolmetscher)  
Herr Bentuerk (Dolmetscher)

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der **Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V. (GTH):**

Herr PD Dr. Klamroth  
Herr Prof. Dr. Miesbach  
Herr Prof. Dr. Oldenburg

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

Frau Dr. Bayer  
Herr Dr. Flacke

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

Frau Dr. Hellinger  
Frau Dr. Lampert

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

Frau El Hadouchi  
Frau Dr. Caruso

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:**

Frau Serdani-Neuhaus  
Frau Biebernack

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

Frau Dr. Thomsen  
Frau Dr. Bauer

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

Herr PD Dr. Gromer  
Herr Jülich

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

Frau Dr. Ecke  
Herr Dr. Rauchensteiner

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:  
Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir haben heute am Dienstag als Erstes eine Anhörung zu Valoctocogen Roxaparvovec zur Behandlung der schweren Hämophilie A. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 15. Dezember vergangenen Jahres. Wir haben es mit einem Orphan und einer bedingten Zulassung zu tun. Pharmazeutischer Unternehmer ist die Firma BioMarin International Limited.

Wir haben Stellungnahmen vom pharmazeutischen Unternehmer BioMarin Limited erhalten, weiterhin von Bayer Vital GmbH, CSL Behring GmbH, Pfizer Pharma GmbH, Roche Pharma AG, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Swedish Orphan, Takeda, von der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) sowie vom Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer BioMarin müssten anwesend sein Frau Dr. Reichert, Frau Kruiskamp, Herr Dr. Sens, Herr Hawes, als Dolmetscher Frau Zweyrohn und Herr Bentuerk, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann, für die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung Herr PD Dr. Klamroth, Herr Professor Dr. Miesbach und Herr Professor Dr. Oldenburg, für Roche Pharma Frau Dr. Bayer und Herr Dr. Flacke, für Sanofi-Aventis Herr Dr. Dietrich und Frau Dr. Lampert, für Bayer Frau El Hadouchi und Frau Dr. Caruso, für Takeda Frau Serdani-Neuhaus und Frau Biebernick, für Swedish Orphan Frau Dr. Thomsen und Frau Dr. Bauer, für CSL Behring Herr PD Dr. Gromer und Herr Jülich, für Pfizer Frau Dr. Ecke und Herr Dr. Rauchensteiner und für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, zum Wirkstoff und zum Anwendungsgebiet einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für BioMarin?

**Herr Dr. Sens (BioMarin):** Das mache ich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Sens.

**Herr Dr. Sens (BioMarin):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst möchte ich mich im Namen von BioMarin ganz herzlich für die Einladung zu dieser Anhörung bedanken und die anwesenden Vertreter von BioMarin kurz vorstellen. Mein Name ist Jörg Sens, und ich leite bei BioMarin Deutschland den Geschäftsbereich Hämophilie. Mit mir anwesend sind Frau Dr. Anja Reichert, unsere Leiterin der Medizin, Frau Siri Kruiskamp, die den Bereich Market Access verantwortet, und Herr Charles Hawes, der als Senior Director Market Access das Produkt ROCTAVIAN vonseiten BioMarin International betreut. An dieser Stelle vielen Dank für Ihre Bereitschaft, eine Simultanübersetzung zu ermöglichen.

In der heutigen Anhörung geht es um Valoctocogen roxaparvovec, der ersten zugelassenen Gentherapie in der schweren Hämophilie A. Die angeborene Hämophilie A ist eine genetisch bedingte Blutungsneigung aufgrund eines Mangels an Gerinnungsfaktor VIII, die fast ausschließlich Männer betrifft.

Die übergeordneten Ziele der Therapie bestehen darin, Blutungsereignisse zu verhindern, dadurch die Gelenkfunktion und somit die Lebensqualität zu erhalten, das heißt, den Betroffenen die Integration in ein normales soziales Leben zu ermöglichen. So ist es in den Leitlinien der Bundesärztekammer formuliert.

Die Standardtherapie besteht für Patienten mit schwerer Hämophilie in einer lebenslangen prophylaktischen Therapie mit Faktor-VIII-Präparaten oder seit einigen Jahren auch mit dem monoklonalen Antikörper Emicizumab. Bei der Prophylaxe werden die Faktor-VIII-Produkte in der Regel ein- bis dreimal wöchentlich intravenös infundiert, was für die Patienten unter Umständen sehr belastend sein kann. Zudem müssen die entsprechenden Faktorenkonzentrate immer vorrätig gehalten und gegebenenfalls auf Reisen oder im Urlaub mitgeführt werden. Trotz Prophylaxe kommt es bei Patienten mit schwerer Hämophilie in der Regel immer noch zu mehreren Durchbruchblutungen im Jahr mit den entsprechenden Folgekomplikationen, vor allem in den Gelenken, und mit negativem Einfluss auf die Lebensqualität.

Valoctocogen roxaparvec ist die erste Gentherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie A, die keine Hemmkörper oder Antikörper gegen den AAV5-Vektor aufweisen und die in ihrer Historie auch keine Hemmkörper gegen Faktor VIII entwickelt haben.

ROCTAVIAN wurde am 24. August letzten Jahres von der EMA zugelassen, und zwar unter Beibehaltung des Orphan-Drug-Status aufgrund eines potenziell signifikanten Benefits gegenüber dem Therapiestandard, wie die EMA in ihrem Assessmentreport betont. Die Vorteile der Gentherapie mit ROCTAVIAN, die sich aus den Phase-II- und -III-Studien ergeben, sind folgende: Zum einen wurden nach einer einmaligen Infusion kontinuierlich endogene Faktor-VIII-Spiegel erreicht, durch die 96 Prozent der Patienten komplett auf eine prophylaktische Therapie mit Faktor VIII verzichten konnten, was einen erheblichen Gewinn an Freiheit und Unabhängigkeit bedeutet.

Zum Zweiten konnte die Rate an behandlungsbedürftigen Blutungen im intraindividuellen Vorher-Nachher-Vergleich signifikant auf unter eine Blutung im Jahr gesenkt werden, wobei 71 Prozent, fast drei Viertel der Patienten, in dem gesamten Beobachtungszeitraum von zwei Jahren überhaupt keine Blutung mehr hatten, die eine Behandlung mit Faktor VIII erforderte.

Zum Dritten und wahrscheinlich als Folge dieser genannten Ergebnisse verbesserte sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten signifikant und klinisch relevant.

Die Daten der Phase-III-Studie 270-301, die wir Ihnen im Dossier zur Verfügung gestellt haben, beziehen sich wie gesagt auf einen Erhebungszeitraum von zwei Jahren, sind aber konsistent mit den Daten der Phase-II-Studie 207-201, die die langfristige Wirksamkeit von ROCTAVIAN über mittlerweile sechs Jahre belegt und die von der EMA sowohl für die Zulassung als auch den Orphanstatus als relevant anerkannt und herangezogen wurde und die im Dossier ebenfalls ausgeführt ist.

In beiden Studien war ROCTAVIAN gut verträglich. Erhöhungen von Leberenzymen normalisierten sich im Verlauf bei allen Patienten, und es gab keine behandlungsassoziierten Thromboembolien, Faktor-VIII-Hemmkörper oder Malignitäten.

Zusammenfassend erweist sich ROCTAVIAN als eine sichere und wirksame Therapie in der Hämophilie A, die den Patienten zum ersten Mal eine Chance auf völlige Therapiefreiheit bietet, die Blutungsereignisse weiter reduziert und die Lebensqualität signifikant verbessert und deshalb nach unserer Auffassung einen klaren Zusatznutzen für die Patienten bietet.

Diese Punkte haben wir in unserer schriftlichen Stellungnahme entsprechend dargelegt bzw. ergänzt und untermauert und sind nun auf die weitere Diskussion gespannt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Sens, für diese Einführung. – Ich habe zunächst zwei, drei Fragen an die Kliniker, bevor wir in die allgemeine Frage-und-Antwort-Runde eintreten: Welche Patientinnen und Patienten kommen Ihrer Einschätzung nach für die in Rede stehende Gentherapie infrage? Mich würde auch interessieren – Herr Dr. Sens hat es erwähnt, wir haben seit einigen Jahren Emicizumab –, wie man hier möglicherweise eine Abgrenzung zu den Faktorpräparaten vornehmen kann. Wie ist der

Stellenwert in Abgrenzung, und wie erfolgt in der klinischen Praxis die Erhebung von Blutungsereignissen bei Patientinnen und Patienten mit Hämophilie? Können Sie uns dazu aus Ihrer klinischen Sicht einige Punkte sagen?

**Herr PD Dr. Klamroth (GTH):** Das war eine ganze Reihe von Fragen, beginnen wir mit der letzten: Die Dokumentation ist mittlerweile relativ gut, weil alle Patienten ein Tagebuch führen – bei vielen Patienten ist das mittlerweile elektronisch –, in dem alle Substitutionen und Blutungsereignisse erfasst werden und das im Zentrum gemeinsam ausgewertet wird. Die Patienten, die das noch nicht elektronisch machen, haben ein Papiertagebuch. Das ist durch das Transfusionsgesetz vorgeschrieben und wird von der überwiegenden Anzahl der Patienten sorgfältig geführt, sodass ein Überblick über Blutungsereignisse im Alltag unter der regulären Therapie möglich ist.

Geeignete Patienten für die Gentherapie sind aufgrund der Zulassung erwachsene Patienten über 18 Jahre und Patienten die keine Antikörper gegen den Vektor haben. Wenn man Seroprävalenzstudien anschaut, hat ungefähr ein Drittel der Patienten in Deutschland Antikörper und ist deshalb für die Gentherapie, die jetzt zugelassen ist, nicht geeignet.

Ein zweiter Punkt, der für uns interessant ist, ist, dass die Lebergesundheit eine Rolle spielt. Sie wissen, dass gerade die älteren Patienten zu einem Großteil eine Hepatitis C durchgemacht haben. Weil der Gerinnungsfaktor in der Leberzelle produziert wird, ist darauf zu achten, dass keine höhergradige Leberfibrose vorliegt, um den Erfolg der Gentherapie nicht zu gefährden. – Ich denke, Weiteres ergänzen Herr Oldenburg und Herr Miesbach. Das war erst einmal ein Einstieg.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Oldenburg oder Herr Miesbach, möchten Sie sofort fortfahren? – Ansonsten hat sich Herr Professor Wörmann gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Oldenburg (GTH):** Ich würde gern Herrn Professor Miesbach und Herrn Wörmann den Vortritt lassen und am Ende nur ergänzen wollen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Dann Herr Wörmann und anschließend Herr Miesbach.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Alles, was Herr Klamroth gesagt hat, ist das, was wir in den letzten Monaten zwischen den Fachgesellschaften intensiv besprochen haben. Sie können sich vorstellen, dass das ein großes Thema ist. Es ist ein potenzieller Durchbruch, vielleicht eine neue Ära der Hämophiliebehandlung. Die Diskussionen, die wir haben, beruhen vor allem auf der noch etwas unsicheren Datenbasis, unsicher zum einen, was Endpunkte betrifft. Dazu haben wir, glaube ich, eine etwas andere Meinung, als Sie das vertreten oder der Bericht das sagt. Wir denken, dass die annualisierte Blutungsrate ein valider Endpunkt ist, dass man damit die Wirksamkeit der Therapie gut abschätzen kann.

Der zweite große Punkt ist die Erfassung der Lebensqualität. Das ist gleichzeitig der Übergang zu dem, was wir für die Therapieindikation haben. Die Lebensqualität ist hier intraindividuell erfasst worden, das heißt, vor, unter und nach Therapie und nicht im Vergleich. Dadurch kommt die Unsicherheit herein, die eben angesprochen wurde, dass wir bei den Patienten in der Regel bisher Daten ohne Emicizumab hatten. Das heißt, wir können nicht sicher vergleichend sagen, wie die exakte Lebensqualitätsverbesserung ist. Bei dem, was wir unter der Therapie sehen, ist das überzeugend.

Ich will den Hämophilieexperten nicht vorgreifen, aber der Eindruck ist im Moment, dass die Entscheidung über die Durchführung der Gentherapie wesentlich bei den Patienten und darin liegt, wie sie ihr jetziges Leben empfinden. Dazu kommt – und das ist wieder sehr individuell –, wie Sie mit der bisher noch geringen Unsicherheit umgehen, was vielleicht in zehn Jahren wird, ob es eine erneute Therapie oder irgendwelche Langzeitnebenwirkungen gibt. Das ist im Moment meine Interpretation der Daten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Miesbach, bitte.

**Herr Prof. Dr. Miesbach (GTH):** Ich kann dem, was Herr Klamroth und Herr Wörmann sagten, nur zustimmen und würde das auch als Durchbruch in der Hämophilietherapie bezeichnen. Ergänzend dazu vielleicht noch, dass es Vorschläge gibt, über die annualisierte Blutungsrate hinaus den Faktorspiegel als relevanten Endpunkt zu nehmen. Hierzu gibt es Publikationen von internationalen Arbeitsgruppen, die das vorgeschlagen haben, was auch gleich Einzug in das Protokoll verschiedener klinischer Studien zur Gentherapie der Hämophilie gefunden hat.

Zu Ihrer Frage der Patienten und Einschlusskriterien: Die sind bekannt; das heißt, erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie A, sollte historisch kein Faktor-VIII-Hemmkörper vorgelegen haben, und es werden Antikörper gegen neutralisierende Antikörper gegen AAV vorab ausgeschlossen. Hierzu muss man sagen, die Lebergesundheit, die angesprochen wurde, spielt eine entscheidende Rolle. Hier ist insbesondere vor der Gentherapie die Erfassung der Lebergesundheit zusammen mit den Hämatologen erforderlich.

Zur Frage Emicizumab: Es ist richtig, Emicizumab spielt eine entscheidende Rolle bei der Behandlung der schweren, bald auch der mittelschweren Hämophilie A. Das hat in die Studien zur Gentherapie der Hämophilie A noch nicht Einzug gehalten, und es wird in Zukunft interessant sein, nach welchen Kriterien Patienten, die auf Prophylaxe mit Emicizumab sind, mit Gentherapie behandelt werden können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Miesbach. – Ergänzungen, Herr Oldenburg?

**Herr Prof. Dr. Oldenburg (GTH):** Gerne. – Ein ganz wichtiger Punkt ist, und wir hatten selbst einen Patienten in der Studie, dass die Zufriedenheit des Patienten außerordentlich ist. Unser Patient ist seit dreieinhalb Jahren in der Studie und hat immer noch eine Faktor-VIII-Aktivität von über 50 Prozent. Das ist wahrscheinlich im Vergleich zur Studiengesamtkohorte eine besonders gute Entwicklung.

Zu den Patienten, die besonders geeignet sind, würde ich sagen, das sind Patienten oberhalb von 40 Jahren, die Gelenkarthropathien oder ein Risiko für Gehirnblutungen haben, die von diesen hohen Faktorspiegeln besonders profitieren. Aber auch in allen anderen Altersbereichen, die zugelassen sind, gibt es gute Gründe, Patienten gentherapeutisch zu behandeln, wobei das, was Herr Wörmann sagte, besonders wichtig ist, dass die Motivation dort von den Patienten selber mit ausgehen sollte.

Insgesamt halte ich die Therapie auch für einen erheblichen Durchbruch. Die Abgrenzung zu den anderen Therapien hängt sicherlich mit davon ab, wie lange die Faktor-VIII-Aktivität in welchem Größenbereich bleibt. Irgendwann wird er über den Verlauf der Therapie abfallen und dann im Rahmen der Emicizumab-Therapie zum Beispiel liegen. Aber über beträchtliche Zeiträume ist die Faktor-Aktivität doch deutlich höher, und die Erfolge bezüglich der Blutungsraten und des Verzichts auf Faktor-Konzentrat wurden bereits berichtet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Oldenburg. – Ich schaue in die Runde. Gibt es Fragen der Bänke und Patientenvertretung? Herr Hastedt, GKV-SV.

**Herr Dr. Hastedt:** Guten Morgen! Wir haben einige Fragen. Vielleicht stelle ich am Anfang die große Frage, die für uns im Raum steht, an den pharmazeutischen Unternehmer. Warum haben Sie hier keine direktvergleichende Studie durchgeführt? Die Patientenzahlen würden das locker hergeben, und es ist die erste Gentherapie in diesem Anwendungsgebiet bei der Hämophilie A. Hier wäre eine RCT sehr wichtig gewesen. Vielleicht können Sie dazu noch etwas ausführen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Hastedt. – Wer macht das für den pU? – Frau Reichert, bitte.

**Frau Dr. Reichert (BioMarin):** Wir sind der Meinung, dass der intraindividuelle Vergleich die direkteste Evidenz zeigt und haben uns daher für diesen Vergleich vorher/nachher entschieden. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie die Faktor-VIII-Therapie festgelegt, sodass wir in unseren Studien die vorherige Faktor-VIII-Prophylaxetherapie im Rahmen einer nicht interventionellen Studie angeschaut und diese mit den Ergebnissen nach Gentherapie verglichen haben. Wir finden, da sind am wenigsten Störmöglichkeiten zu sehen, sodass wir uns für diesen und nicht für einen randomisierten Vergleich entschieden haben. Wichtig ist, dass eine Verblindung im Falle der Gentherapie, in der die Patienten die Prophylaxe sehr schnell verlassen können, nicht möglich ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Hastedt, Sie sind wieder an der Reihe.

**Herr Dr. Hastedt:** Das war mir jetzt neu, dass intraindividuelle Vergleiche als eine höherwertige Evidenz als RCTs angesehen werden, aber das würde ich einmal so stehenlassen.

Wir haben noch einige Fragen an die Kliniker: Angesichts der gut verträglichen Standardtherapie im Anwendungsgebiet, also der Faktor-VIII-Prophylaxe, und des insgesamt eher geringen medizinischen Bedarfs in dem Anwendungsgebiet, weil es viele gut funktionierende Alternativen gibt, erschienen uns die Raten an schweren und schwerwiegenden Nebenwirkungen unter ROCTAVIAN doch erstaunlich hoch. Ich bitte Sie, noch einmal das Nebenwirkungsprofil von ROCTAVIAN zu beschreiben und uns eine Einschätzung zu geben, welche Nebenwirkungen wann auftreten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Miesbach.

**Herr Prof. Dr. Miesbach (GTH):** Ich finde, es ist eine sehr wichtige Bemerkung, zu sagen, wo wir herkommen. Wir kommen in der Tat von der Möglichkeit, die Hämophilie sehr sicher und effektiv zu behandeln – das ist völlig richtig – mit überschaubaren Nebenwirkungen. Die hauptsächliche Nebenwirkung der Therapie mit Faktor-Konzentraten ist die Entwicklung von Hemmkörpern, insbesondere im Kindesalter. Ansonsten ist es eine sehr sichere Therapie, da gebe ich Ihnen völlig recht. Es zeigt sich allerdings – hier gab es unter anderem Untersuchungen von der Uniklinik Bonn –, dass trotz dieser doch sehr kontinuierlich durchgeführten und auch teuren Therapie, verbunden mit der Notwendigkeit, sich regelmäßig intravenös zu spritzen, Gelenkschäden auftreten können, auch der Progress von Gelenkschäden nicht gestoppt werden kann.

Das kann man als Initiale sehen, auch bei der Therapie der Hämophilie, die Therapie weiter zu optimieren. Mit der Gentherapie gelingt es, bei einer großen Anzahl von Patienten höhere Faktorspiegel zu erreichen, als es mit der konventionellen oder Standardtherapie möglich ist, was auch einen Effekt auf die Gelenkgesundheit und die Lebensqualität hat, wie bereits angesprochen.

Zu Ihrer Frage der Nebenwirkungen der Gentherapie der Hämophilie: Das ist auch eine sehr berechtigte Frage. Es zeigt sich, dass praktisch kein Patient in den Studien zur Gentherapie ohne Nebenwirkungen ist. Die meisten Nebenwirkungen sind allerdings sehr gut zu managen, transient. Bei der überwiegenden Anzahl von Nebenwirkungen, die in der Studie von BioMarin beschrieben werden, handelt es sich um eine transiente, vorübergehende Entwicklung von Transaminasen in der Leber. Das läuft völlig asymptomatisch ab. Ich würde es nicht unbedingt als schwere Nebenwirkung beschreiben. Es wird zwischen Grad 1 und Grad 4 unterschieden. Die meisten sind als nicht schwer beschrieben worden.

Diese Nebenwirkung läuft völlig asymptomatisch ab. Für den Patienten ist das nicht ersichtlich. Wenn man nicht kontrollieren würde, würde man es nicht feststellen. Es führt auch nicht zu Schäden in der Leber, ist nicht mit einer Hepatotoxizität verbunden, die längerfristig zu Schäden in der Leber führt, und lässt sich in aller Regel durch den Einsatz von Immunsuppressiva behandeln. Hier kommen wir zu einer weiteren Nebenwirkung. Viele Patienten berichten über Nebenwirkungen durch Immunsuppressiva. Aber wie gesagt, das ist

ein transientes Ereignis, es ist gut behandelbar. Bei keinem Patienten sind diesbezüglich längerfristige Schäden aufgetreten. Trotzdem gebe ich Ihnen recht, wenn von neuen Therapien gesprochen wird, muss das Nebenwirkungsprofil immer genau angesehen und mit dem Nebenwirkungsprofil der bereits existierenden Therapie verglichen werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Miesbach. – Gibt es dazu Ergänzungen? – Herr Klamroth, bitte.

**Herr PD Dr. Klamroth (GTH):** Ich will das gern kurz präzisieren. Wir hatten zwei Patienten in der Studie. Von daher ist ein gewisser Bias vorzusetzen. Ich würde sagen, dass das die einzige Therapie ist, die ich für den Patienten als lebensverändernd empfunden habe. Wenn man eine lebenslange chronische Erkrankung hat und dann in einer Zeit, in der die Genterapie wirkt, auf keine Medikation mehr angewiesen ist, ist das etwas Besonderes und Bahnbrechendes. Das ist hier schon zum Ausdruck gekommen.

Noch kurz zu den Nebenwirkungen: Es gibt die Nebenwirkung bei der Infusion. Dazu muss man sagen, bei diesen 132 Patienten musste keine Infusion abgebrochen werden. Es gab keinen anaphylaktischen Schock. Es ist in der Akuttherapie also gut verträglich. Dann reagieren doch vier von fünf Patienten mit einer Erhöhung der Leberwerte. Das führt aber nicht dazu, dass es zu einem chronischen Leberschaden führen kann, sondern es führt nur dazu, dass möglicherweise die Expression des Faktors VIII darunter leidet. Das ist die Indikation für die Immunsuppression.

Man muss ehrlicherweise sagen, die meisten Nebenwirkungen sind dann durch die Immunsuppression. Das kennen Sie alle, dass Nebenwirkungen auftreten können, wenn man über einen längeren Zeitraum höhere Dosen Kortison gibt. Ansonsten würde ich sagen, dass die Therapie insgesamt eine gut verträgliche ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Klamroth. – Herr Hastedt, weitere Fragen?

**Herr Dr. Hastedt:** Ja. – Vielleicht dazu die Anmerkung: Ich hatte mich auf den Schweregrad der Nebenwirkungen bezogen. In der Nutzenbewertung ist aufgeführt, dass 31,3 Prozent der Patienten schwere Nebenwirkungen nach CTCAE-Grad mindestens 3 hatten und 17,9 Prozent sogar schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. – Das vielleicht zur Einordnung meiner Frage.

Die zweite Frage an die Kliniker ist: Wie sehen die etwa 25 Prozent Low- oder No-Responder aus, die im EPAR beschrieben werden? Wie sehen die klinisch aus? Haben die eine nennenswerte Teilwirkung, oder ist es de facto so, dass man davon ausgehen muss, dass fast jeder vierte, der mit der Genterapie behandelt wurde, am Ende doch weiter Faktorpräparate bekommen muss? Immerhin ist in der Nutzenbewertung dargestellt, dass bei circa 50 Prozent der Probanden im Laufe der Studie auch nach der Genterapie nicht gänzlich auf die Faktor-VIII-Gabe verzichtet werden konnte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön für diese Frage. – Ich habe als erstes Herrn Wörmann. Ich nehme an, er wollte noch etwas zu den unerwünschten Ereignissen sagen. Danach machen wir weiter. Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Richtig geraten. – Eine kurze Belehrung: – Nein, das traue ich mich bei Herrn Hastedt nicht. – Aber der Nachtrag ist, dass wir gerade bei diesen CTCAE-Nebenwirkungen sehr auf die klinische Beeinträchtigung achten. Wir müssen kritisch sagen, dass die meisten der Transaminasenerhöhungen nicht klinisch relevant sind. Das wurde eben ausgeführt. Sie wissen auch, wenn wir im Unterschied dazu eine Neuropathie im Stadium 1 und 2 haben, dann ist das hochgradig lebensqualitätsbeeinträchtigend. Das würden wir viel höher werten als hier. Deshalb in meiner Stellungnahme die relative Zurückhaltung, zu sagen, dass es sich hier um wirklich schwere Nebenwirkungen handelt. Sie sind zum einen für die Patienten nicht belastend und gut managbar. Das sind für Kliniker sehr relevante Endpunkte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Jetzt zur zweiten Frage, zu den 25 Prozent, Herr Miesbach, bitte.

**Herr Prof. Dr. Miesbach (GTH):** Das ist auch eine wichtige Bemerkung. Das heißt, es gibt eine relativ hohe Variabilität der Expression in der Gentherapie insgesamt, aber auch bei der Phase-III-Studie der Firma BioMarin. Wenn man sich die Verläufe der Patienten ansieht, gibt es Patienten, die im Normbereich sind, es gibt aber auch Patienten, die in einem Bereich zwischen 5 und 10 Prozent sind. Das wäre dann mit den Werten vergleichbar, die wir versuchen, unter einer regelmäßigen Prophylaxe zu erzielen.

Es gibt allerdings noch weitere Kriterien, die uns helfen, die Effektivität der Gentherapie zu beschreiben. Das ist die Anzahl der Patienten, die weiterhin frei von Prophylaxe sind. Es ist so, dass einige Zeit nach der Gentherapie von einem Ansprechen der Faktor-Aktivität auszugehen ist, was es uns ermöglicht, die Prophylaxe zu stoppen, und trotz Stopp der Prophylaxe ist nicht von einer höheren Blutungsanzahl auszugehen, sondern im Gegenteil von einer verringerten Blutungsanzahl im Vergleich zu der Zeit vor der Gentherapie, was die intraindividuelle Beobachtung ergeben hat.

Wenn man sich die Anzahl der Patienten ansieht, die weiterhin ohne Prophylaxe sind, ist das ein Prozentsatz – ich habe ihn nicht genau im Kopf, glaube aber, dass es über 95 Prozent sind – der Patienten, die trotz der bekannten Variabilität der Expression ohne Prophylaxe sind und dementsprechend keine höhere, sondern eine niedrigere Blutungsrate haben. Das wollte ich in die Diskussion einführen, um zu zeigen, dass die Patienten trotzdem davon profitieren können, auch wenn sich die Faktor-Aktivität im Einzelfall nicht normalisiert oder sich im sehr deutlich angestiegenen Bereich bewegt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Miesbach. – Gibt es Ergänzungen, Herr Professor Oldenburg, Herr Dr. Klamroth?

**Herr PD Dr. Klamroth (GTH):** Eine kurze Ergänzung: Was die Beurteilung so schwierig macht, ist, dass man davon ausgehen muss, dass die Faktor-VIII-Aktivität bei allen Patienten über die Zeit abfällt und wir vom einzelnen Patienten nicht genau wissen, wie lange die Gentherapie anhält, sodass es durchaus sein kann, dass manche nach drei, vier Jahren wieder eine Prophylaxe brauchen, manche erst nach acht bis zehn Jahren. Wir haben jetzt diesen cut off der eingereichten Daten nach zwei Jahren. Ein Kriterium ist, wenn man zur Prophylaxe zurückkehren muss – das ist ein entscheidendes Kriterium –, dass die Gentherapie dann in ihrer Wirkung aufgehört hat.

Trotzdem ist es so, Sie sprechen von Teilwirkungen, dass die Blutungsneigung bei der Hämophilie extrem von der Faktor-VIII-Restaktivität abhängig ist und sich die schwere Hämophilie, bei der man überhaupt keinen Faktor VIII hat, deutlich von der mittelschweren Hämophilie, bei der man eine Restaktivität von 1 bis 5 Prozent hat, unterscheidet. Das heißt, jede Erhöhung des Faktors VIII, sei es auch nur um wenige Prozent, hat eine verbesserte klinische Wirksamkeit zur Folge. Die Studie zeigt, dass, auch wenn die Faktor-VIII-Spiegel über die Zeit weiter abfallen, trotzdem noch viele Patienten mit einem Spiegel, der im Bereich von 5 oder 3 Prozent liegt – das ist das, was wir heute mit der Prophylaxe erreichen wollen –, noch blutungsfrei sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Klamroth. – Herr Hastedt, haben Sie noch Fragen?

**Herr Dr. Hastedt:** Darf ich noch eine Nachfrage stellen? – Wie ist es mit den Low Respondern, mit den 25 Prozent? Bluten die? Den Angaben in der Nutzenbewertung und im Dossier habe ich entnommen, dass sie zu einem großen Teil Blutungen haben, auch wenn sie nicht unter einer Faktor-Prophylaxe stehen, aber es müssen bei diesen schon mit Gentherapie behandelten Patienten dennoch Faktor-Präparate gegeben werden. Mir stellt sich die Frage: Stehen diese 25 Prozent am Ende klinisch besser da, als wenn sie weiter eine Faktor-VIII-Prophylaxe bekommen hätten? Vielleicht können Sie das noch einmal einordnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Hastedt. – Jetzt hat sich Herr Oldenburg gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Oldenburg (GTH):** Ich würde gern ergänzen, dass bei Patienten, die über einen gewissen Zeitraum sehr hohe Faktor-VIII-Aktivitäten aufweisen, in dieser Zeit Gelenke sich beruhigen, sich auch eine chronische Synovitis zurückbildet. Selbst wenn sie in geringere Bereiche abfallen, dennoch eine geringe Blutungsneigung aufweisen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Gibt es Ergänzungen? – Keine.

**Herr PD Dr. Klamroth (GTH):** Wenn man sich die Daten anschaut, ist es wichtig, zu verstehen, der Faktor VIII wird nicht kontinuierlich exprimiert. Der hat seinen Höhepunkt in der Regel nach sechs Monaten nach der Gentherapie. In der Zeit brauchen die Patienten keine Prophylaxe. Dann fällt er langsam wieder ab. Die Patienten im Bereich der Low Responder, die in der Studie zusätzlich etwas gebraucht haben, hatten entweder ein schweres Trauma oder eine Operation, also zumindest keine spontanen Blutungen. Wenn der Faktor immer weiter abgefallen ist, wurde die Prophylaxe irgendwann wieder begonnen. Das ist aus meiner Sicht sozusagen ein eher dynamischer Prozess.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Oldenburg, sie haben gewinkt. War das eine Wortmeldung?

**Herr Prof. Dr. Oldenburg (GTH):** Ja. – Es ist so, dass die Faktor VIII-Aktivität über die Zeit abfällt, aber das ist nicht gleichbedeutend mit Blutungen. Man sieht im Langzeitverlauf, dass irgendwann der Faktor-Verbrauch größer wird. Aber das ist sehr gering, insbesondere bei den Studiendaten, die vorhin erwähnt wurden. In der Phase-I/II-Studie sieht man, dass nach sechs, sieben Jahren Blutungszahl und Faktorverbrauch etwas ansteigen, aber das ist den geringeren Faktorspiegeln geschuldet, sodass auch diese 25 Prozent, die nicht so deutlich ansprechen, über einen gewissen Zeitraum einen Nutzen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Oldenburg. – Jetzt habe ich Frau Boldt, Herrn Jantschak, Frau Teupen und Herrn Mejda. – Frau Boldt, bitte schön.

**Frau Dr. Boldt:** Es wurde die Leberfibrose angesprochen, die vor der Behandlung zuverlässig ausgeschlossen werden soll. Die Frage an den Hersteller und die Fachexperten ist, wie das zuverlässig erfolgen kann, damit diese Abgrenzung richtig erfolgt, und inwiefern dabei die Rolle des Hepatologen zu sehen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Boldt. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Frau Reichert, bitte.

**Frau Dr. Reichert (BioMarin):** Es ist so, dass das in Laborwerten, die in den Fibrosepanels dargestellt sind, in denen auch die Transaminasen, über die wir schon geredet haben, enthalten sind, auch Leberfunktionsmarker wie Albumin und Bilirubin oder dass man im Ultraschall schaut oder einen Fibroscan macht, wo man praktisch die Elastizität der Leber bewertet. In der Zusammenschau, insbesondere mit einem Hepatologen kann man vorher eindeutig bestimmen, wie gesund die Leber ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Griesheimer, bitte.

**Frau Griesheimer:** Ich habe eine Frage an die Kliniker, und zwar was ihre Einschätzung in Bezug auf die Patientenzahlen angeht. Haben Sie bereits Wartelisten an Patienten, die sich für die Gentherapie interessieren? Wie ist Ihre Einschätzung für die Zukunft, wie viele Patienten sich an Ihren Zentren für die Gentherapie entscheiden werden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Griesheimer. – Entschuldigung an die anderen, dass ich Frau Griesheimer vorgenommen habe. Ich habe sie bei den Fragestellern falsch eingeordnet. Aber okay, die Frage kann man mit beantworten. – Herr Wörmann, Sie waren der erste der klinischen Experten, die antworten wollten.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich gehe einen Schritt zurück zur Frage von Frau Boldt und der Beurteilung der Leberfunktion. Um es formal gesagt zu haben: Wir haben mit Ihnen auch über qualitätssichernde Maßnahmen diskutiert und fest hineingeschrieben, dass ein Hepatologe im Team sein muss, dass er nicht einfach nur dabei ist, sondern komplett. Bei der Indikationsstellung, bei der Überwachung muss ein zunehmend versierter Hepatologe in das Team für die Gentherapie integriert sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Jetzt zu der Frage von Frau Griesheimer. Kann dazu jemand eine Einschätzung geben? – Herr Miesbach, bitte.

**Herr Prof. Dr. Miesbach (GTH):** In Ergänzung zur Anmerkung von Herrn Wörmann: Insbesondere die Indikationsstellung und die Beurteilung des Leberzustandes sind sehr wichtig. Das sollte zusammen mit dem Hepatologen gemacht werden. Es gibt – das hat Frau Reichert angeführt – ganz klare Ausschlusskriterien für die Gentherapie. Die Gentherapie der Hämophilie ist eine auf die Leber gerichtete Therapie, und alle Leberzustände, die mit einer Leberzirrhose – Sie haben die Leberfibrose genannt – einhergehen, schließen die Gentherapie aus. Die Leberfibrose ist etwas, bei dem eine gewisse Spannbreite vorliegt. Diese sollte zusammen mit dem Hepatologen aufgrund verschiedener laborchemischer und Bildgebungsverfahren beurteilt werden.

Zur Frage von Frau Griesheimer: Es gibt ein Interesse an Gentherapien. Die Patienten sind durch verschiedene Kanäle über neue Therapieoptionen informiert. Dazu gehört die Gentherapie der Hämophilie A und der Hämophilie B. Das findet in regelmäßigen Gesprächen statt, wenn die Patienten zu uns kommen und neue Therapieoptionen vorgestellt werden. Über die genaue Anzahl der Patienten, die sich in Kürze gentherapeutisch behandeln lassen wollen, kann ich leider keine Auskunft geben, aber es gibt Listen, in die sich die Patienten bei uns zum Beispiel eintragen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Gibt es dazu Ergänzungen von Herrn Oldenburg oder Herrn Klamroth? – Herr Oldenburg, bitte.

**Herr Prof. Dr. Oldenburg (GTH):** Ich kann das gerne ergänzen. – Wir haben vorhin gehört, dass es Indikationseinschränkungen gibt: bestehende Antikörper gegen AAV, Hemmkörper in der Anamnese, Lebererkrankungen, über 18 Jahre. Dann bleibt nur noch etwa ein Drittel bis ein Viertel der Patienten übrig, für die diese Indikationsausschlüsse nicht gelten. Ich glaube, die Patienten haben Interesse an einer Gentherapie, auch bei uns im Zentrum. Aber ich denke, das wird in den nächsten Jahren im einstelligen Prozentbereich liegen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Oldenburg. – Frau Boldt, ist Ihre Frage beantwortet?

**Frau Dr. Boldt:** Ja. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann haben wir Herrn Jantschak, Frau Teupen und Herrn Mejda von der FB Med. Herr Jantschak, KBV.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Frage an die Vertreter der Fachgesellschaften, und zwar konkret zum Stellenwert von Emicizumab bei Patienten ohne Hemmkörper. Wie viele Patienten werden aktuell ungefähr in der Versorgung mit Emicizumab behandelt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Klamroth, bitte.

**Herr PD Dr. Klamroth (GTH):** Das ist ein wenig Spekulation. Dazu müsste man das Deutsche Hämophileregister befragen, aber ich würde sagen, dass das in Deutschland im Vergleich zu anderen europäischen Ländern nicht ganz so durchschlagend war und in der Nichthemmkörperpopulation wahrscheinlich 30 Prozent der Patienten auf Emicizumab sind. Die Mehrheit der Patienten hat noch eine Faktor-VIII-Substitution.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Klamroth. – Gibt es dazu Ergänzungen von Herrn Miesbach, Herrn Oldenburg oder Herrn Wörmann? – Herr Oldenburg hat sich gemeldet. Bitte.

**Herr Prof. Dr. Oldenburg (GTH):** Ich würde die Zahl sogar noch etwas vorsichtiger und niedriger einschätzen. Die Patienten, die auf Emicizumab sind, vielleicht einschließlich der Patienten, die aus der Hemmkörperindikation Emicizumab kommen, vielleicht 20 Prozent. Die Zahl kommt sicherlich auch über das Deutsche Hämophileregister.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dazu noch Frau Bickel, weil die KBV ohnehin an der Reihe war.

**Frau Bickel:** Vielen Dank. – Ich habe eine Nachfrage: Wie wird sich die Gabe von Emicizumab möglicherweise in Zukunft entwickeln? Können Sie dazu schon etwas sagen, also Neueinstellung beispielsweise?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann das beantworten? – Herr Klamroth.

**Herr PD Dr. Klamroth (GTH):** Ich glaube, dass wir gerade im Kinderbereich, in dem die Neueinstellung, der Beginn der Therapie, erhebliche Vorteile bringt, in unseren Registern, im RABBIT-Register, die meisten Zuwächse sehen, dass der Beginn der Therapie für diese kleinen Kinder viel praktischer ist, subkutan gespritzt zu werden als intravenös, und wenn man die Therapie jetzt schon deutlich früher mit drei bis sechs Lebensmonaten beginnen kann, glaube ich, dass langfristig über diesen Bereich der Anteil über die nächsten Jahre zunehmen wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann haben wir jetzt Frau Teupen und Herrn Mejda und Herrn Hastedt. Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Vielen Dank. – Die Frage zu Emicizumab hatten wir auch. Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, weil es aus den Unterlagen der Nutzenbewertung nicht ganz klar ist. Dabei geht es um die Lebensqualität. Dort steht geschrieben, dass Sie eine Referenzstudie aus der Studie 270-201 und 270-301 zur Validierung des HAEMO-QOL eingebracht haben. Deshalb wurde die Studie nicht akzeptiert. Können Sie dazu noch etwas sagen? Ich habe das nicht ganz verstanden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Teupen. – Wer möchte vom pU etwas dazu sagen?

**Herr Dr. Sens:** Das macht Herr Hawes.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte, Herr Hawes.

**Herr Hawes (BioMarin):**

*(Ausführungen in englischer Sprache werden nicht protokolliert.)*

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Frau Teupen, das wurde im deutschen Raum simultan übersetzt, nur damit klar ist, dass wir es jetzt nicht noch einmal übersetzen lassen. Gibt es eine Nachfrage dazu?

**Frau Teupen:** Nein, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Mejda, bitte.

**Herr Mejda:** Vielen Dank. – Auch wir haben zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer, die weniger inhaltlicher Natur sind und die wir hoffentlich schnell abhandeln können. Es geht einmal um das Tagebuch zur Erfassung der Blutungsereignisse, das Sie nachgereicht haben. Dieses liegt uns jetzt in Version 5 zum 5. August 2021 vor und somit etwa zweieinhalb Monate vor dem Datenschnitt. Könnten Sie uns bitte alle Versionen des Patiententagebuchs mit Erstellungs- und Einführungsdaten nachreichen? Wäre das möglich?

Ich schließe die nächste Frage direkt an, weil es eine ähnliche Frage ist. Vielen Dank für die Nachreichung zur Hemophilia Activities List. Auch da bleibt uns leider etwas unklar, und zwar, wie die Domänen- und Gesamtscoreberechnungen vorstättengingen. Können Sie uns diesbezüglich bitte das Manual und/oder Ihre expliziten Berechnungsvorgehen nachreichen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – pU, geht das?

**Herr Dr. Sens (BioMarin):** Die Nachreichung der Patiententagebücher und der Hemophilia Activities List ist selbstverständlich möglich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Weitere Fragen, Herr Mejda?

**Herr Mejda:** Jetzt kommt eine Frage inhaltlicher Natur. Bei Einschluss in die Interventionsstudie 301 sollten die Patienten eine F-VIII-Prophylaxe über mindestens zwölf Monate vor Studieneinschluss erhalten haben. Gleichzeitig ist in der Studie operationalisiert, dass Blutungen als behandelte Blutungen gezählt werden, wenn die Gabe einer blutungsbedingten Hämophiliemedikation innerhalb von 72 Stunden nach einer Blutung erfolgt. Inwiefern wurde und konnte hier vor Studieneinschluss zwischen Prophylaxemedikation und Bedarfsbehandlung unterschieden werden? Auch diese Frage geht an den pU.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Reichert, bitte.

**Frau Dr. Reichert (BioMarin):** Auch dazu haben die Patienten Tagebuch geführt und bei jeder Blutung gesagt, ob sie durch die Blutung extra gespritzt haben. So konnte man die Basisprophylaxe gut von der Blutungsbehandlung unterscheiden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Mejda, beantwortet das Ihre Frage?

**Herr Mejda:** Teilweise. Ich habe eine Anschlussfrage: Wenn beispielsweise ein Patient mittwochs eine Blutung hat und donnerstags regelhaft seine Prophylaxe erhält, wurde ein solcher Fall in der Beobachtungskohorte oder retrospektiv als Blutung oder als behandelte Blutung gezählt? Die Anschlussfrage an die Kliniker wäre, wie sie das sehen. Wird beispielsweise im klinischen Alltag bei einer F-VIII-Prophylaxe und akuter Blutung gegebenenfalls eine Prophylaxegabe vorgezogen, oder erhalten die Patienten die Prophylaxe nach einem festen Schema, sodass bei einer akuten Blutung nicht davon abgewichen wird und die Patienten zusätzlich eine Bedarfsbehandlung erhalten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Zuerst der pU, Frau Reichert, danach die Kliniker.

**Herr Dr. Sens:** Für den pU wird Herr Hawes die Frage beantworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Hawes.

**Herr Hawes (BioMarin):**

*(Ausführungen in englischer Sprache werden nicht protokolliert.)*

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Hawes. – Jetzt die Kliniker. Herr Oldenburg, bitte.

**Herr Prof. Dr. Oldenburg (GTH):** Es kommt auf den Schweregrad der Blutung an. Wenn es eine sehr leichte Blutung ist, kann es sein, dass man eine Prophylaxedosis vorzieht. Bei relevanten Blutungen – und jede Gelenkblutung ist zum Beispiel eine relevante Blutung – wird die Blutung therapiert. Das ist dann eine therapierte Blutung, und diese ist in der Regel wesentlich intensiver als die Prophylaxe und löst diese für diesen Zeitraum ab.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Anmerkungen gibt es nicht. Herr Jantschak und Herr Hastedt.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine weitere Frage an die Vertreter der Fachgesellschaften, und zwar zum Themenkomplex Verschlechterung der Gelenkfunktion bei den erkrankten Patienten. Welchen Zeitraum hat man ungefähr vor Augen, bis sich unter einer aktuellen

Standardtherapie eine Verschlechterung der Gelenke zeigen würde? Ich habe Herrn Oldenburg vorhin so verstanden, dass sich dort auch kurzfristig Verbesserungen zeigen können. Könnten Sie dazu noch einmal ausführen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Jantschak. – Wir beginnen mit Herrn Oldenburg.

**Herr Prof. Dr. Oldenburg (GTH):** Bei den Gelenkveränderungen gibt es Knorpelveränderungen, Knöchelveränderungen, die einer sehr langsamen Entwicklung unterliegen. Ausgelöst werden diese Veränderungen durch ein entzündliches Gewebe, eine chronische Synovitis. Diese ist in der Tat schneller therapeutisch beeinflussbar. Wir glauben, dass die chronische Synovitis die Grundlage für die fortschreitende Gelenkarthropathie ist. Die chronische Synovitis können wir in der Tat kurzfristiger behandeln und auch den Verlauf beurteilen, zum Beispiel mittels Ultraschall oder MRT. Die knöcherne Gelenkarthropathie ist ein sehr langsam fortschreitender Prozess über fünf bis zehn Jahre.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Oldenburg. – Ist die Frage beantwortet, Herr Jantschak?

**Herr Dr. Jantschak:** Herr Oldenburg, das Ganze würde dann auch kurzfristig mit einer Verbesserung der Symptomatik einhergehen.

**Herr Prof. Dr. Oldenburg (GTH):** Wenn man eine Prophylaxe intensiviert – und die Genterapie ist eine sehr intensive Prophylaxe –, dann beruhigen sich die inflammatorischen Prozesse in einem Gelenk, unter anderem auch synovitische Prozesse, und führen zu einer besseren Nutzung des Gelenks, einer besseren Schmerzfreiheit, einer Zunahme der Muskulatur und damit einer Verbesserung der Mobilität. Die knöchernen Strukturen sind irreversibel. Sie unterliegen diesem Prozess nicht. Aber die inflammatorischen, die entzündlichen Prozesse, kann man sehr wohl beeinflussen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Jantschak, okay? – Ja. Herr Hastedt, GKV-SV, und danach Herr Schepperle, PatV.

**Herr Dr. Hastedt:** Vielen Dank. – Ich muss doch noch einmal zum Emicizumab und dessen Stellenwert zurückkommen – da bin ich etwas hellhörig geworden –, nur, damit das am Ende nicht irgendwie irreführend stehenbleibt. Noch einmal die Rückfrage: Ihre Aussagen zu den Marktanteilen waren reine Schätzungen, diese 20 oder 30 Prozent? Habe ich das richtig verstanden? Wir haben vor Kurzem im gleichen Kreis schon einmal die Zahl 15 Prozent gehört. Das sind doch relativ breite Spannen. Noch einmal für das Protokoll: Es gibt keine Quellen für diese Angaben. Das waren Ihre Schätzungen. Es ist so, dass hier niemand ganz genau weiß, wie der aktuelle Marktanteil ist, aber de facto ist es so, dass die überwiegende Zahl der Patienten nach wie vor unter Faktor-Prophylaxe behandelt wird. Stimmt das?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Miesbach mit den geschätzten 30 Prozent. Dass es eine Schätzung war, ist klar. Herr Oldenburg mit den geschätzten 20 Prozent und beide mit dem Hinweis auf das Register, wo man das möglicherweise genau abfragen könnte. – Bitte schön, Herr Miesbach.

**Herr Prof. Dr. Miesbach (GTH):** Ich stimme dem zu. Wir haben keine objektiv erhobenen Daten. Es gibt die Möglichkeit, das über das DHR abzufragen. Es ist so, wie es Herr Klamroth und Herr Oldenburg geschildert haben, dass die Mehrzahl der Patienten weiterhin mit einer prophylaktischen Faktor-Substitution behandelt wird. Es kann durchaus etwas Bewegung sein, insbesondere im Kindesalter. Das wird sich in den nächsten Jahren eventuell bemerkbar machen.

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

**Herr Prof. Dr. Oldenburg (GTH):** Dem habe ich nichts hinzuzufügen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Hastedt, bitte.

**Herr Dr. Hastedt:** Ich habe nur noch eine Nachfrage zu Emicizumab, und zwar bezüglich des Stellenwerts. Es war so, dass damals im Nutzenbewertungsverfahren vonseiten der Stellungnehmer kritisiert wurde, dass es keinen direkten Vergleich, also keine RCT gegenüber der Faktorprophylaxe gab. Hat sich da mittlerweile etwas geändert? Gibt es neue Evidenz zu Emicizumab, seitdem wir den Wirkstoff in der Nutzenbewertung hatten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer kann dazu etwas sagen? Ich kenne keine neue. – Herr Oldenburg, bitte.

**Herr Prof. Dr. Oldenburg (GTH):** Es gibt meines Wissens keine neuen randomisierten Studien, aber Real World-Beobachtungen. Es gibt eine Reihe von Publikationen, die die initialen Studien vom Ergebnis her stützen und zu den gleichen Ergebnissen kommen. Aber es gibt keine vom Studiencharakter her neue Studien.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Schepperle, PatV.

**Herr Schepperle:** Ich möchte noch etwas zur Gelenksituation sagen. Wir sehen es bei der Umstellung von normalen Faktorpräparaten auf halbwertszeitverlängerte Präparate schon, dass sich die Gelenksituation verbessert. Wir sehen in der neuen Therapieform der Genterapie die Chance, dass wir die Langzeitbeschwerden oder Langzeitschäden, die die Hämophilen bisher haben, endlich so, dass diese Langzeitschäden nicht im Alter von 30 bis 35 Jahren auftreten, sondern erst am Ende des Erwerbszeitraumes, also so, dass mit der Genterapie prophylaktisch etwas bewirkt werden kann. Von daher unterstützen wir die Endpunkte der ABR und des Faktorspiegels. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön für diese Anmerkung, Herr Schepperle. – Herr Oldenburg, ich weiß nicht, ob Sie sich noch einmal gemeldet haben. – Nicht mehr. – Dann schaue ich in die Runde. Gibt es weitere Fragen, Anmerkungen, kritische Bemerkungen, sonstige Erklärungen zum Protokoll mit Blick auf nachfolgende Tagesordnungspunkte? – Nein. Danke schön. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zusammenzufassen, wenn Sie das möchten. Wer macht das? Wieder Herr Dr. Sens?

**Herr Dr. Sens (BioMarin):** Jawohl.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte sehr, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Sens (BioMarin):** Vielen Dank. – Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Im Namen von BioMarin bedanke ich mich für die heutige Diskussion und möchte zum Abschluss noch einmal einige Punkte hervorheben. Ich denke, es ist auch heute wieder klargeworden, dass es gerade in der schweren Hämophilie ein besonders wichtiges Ziel ist, den Patienten ein Leben ohne Einschränkungen zu ermöglichen, und zwar ohne Einschränkungen durch die Therapie, aber viel wichtiger ohne Einschränkungen durch Blutungen, die nicht nur kurzfristig beeinträchtigen, sondern auch langfristig die Gelenkgesundheit und Lebensqualität negativ beeinflussen.

ROCTAVIAN ist die erste zugelassene Genterapie in der Hämophilie A, die aus einer einzigen Infusion besteht, die im Anschluss für die weit überwiegende Mehrzahl der Patienten einen über Jahre andauernden Therapieeffekt bietet, und zwar in Form von kontinuierlichen und ausreichend hohen Faktor-VIII-Spiegeln, die bei den Betroffenen Blutungsereignisse und deren langfristige Auswirkungen wirkungsvoll verhindern.

Das wurde in der Phase-III-Studie mit einem Beobachtungszeitraum von zwei Jahren gezeigt, in dem die Blutungsrate gegenüber der Faktor-VIII-Vortherapie signifikant um 83 Prozent gesenkt wurde, und die Phase-II-Studie hat belegt, dass der Therapieeffekt von ROCTAVIAN über mindestens sechs Jahre anhielt.

Somit bietet Valoctocogen roxaparvovec den Patienten einen deutlichen Zugewinn an Freiheit und zum ersten Mal die Möglichkeit, über Jahre hinweg ein wirklich normales Leben zu führen – frei von den Einschränkungen einer Dauertherapie und für die meisten Patienten auch frei von behandlungsbedürftigen Blutungen. Zudem wird die Lebensqualität signifikant verbessert. Wie die anwesenden Kliniker der Fachgesellschaften ausgeführt haben, werden die Daten als überzeugend erachtet. Die Therapie wird als bahnbrechend oder als Durchbruch gesehen. Dem schließen wir uns an und erachten für diese Therapie einen Zusatznutzen als gerechtfertigt und bedanken uns für die Anhörung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Sens, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an die klinischen Experten und an alle, die Fragen gestellt und beantwortet haben. Wir werden das in unsere Bewertung einbeziehen, was heute diskutiert wurde. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich verabschiede mich von den externen Teilnehmern und wünsche Ihnen noch einen schönen Tag. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:03 Uhr