Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung

des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovec (D-937)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 11. September 2023

von 11:59 Uhr bis 12:58 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **CSL Behring GmbH:**

Herr Neudörfer

Herr PD Dr. Gromer

Frau Loske

Herr Jülich

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e.V. (DGTI):**

Herr Univ.-Prof. Dr. Eichler

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung e.V. (GTH):**

Herr Prof. Dr. Miesbach

Herr Prof. Dr. Oldenburg

Angemeldeter Teilnehmender für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI):**

Herr Dr. Wilken

Angemeldete Teilnehmende für **Novo Nordisk Pharma GmbH:**

Frau Dr. Stückemann

Frau Dr. Kuckelsberg

Angemeldete Teilnehmende für **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Bayer

Herr Dr. Flacke

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

Herr Lüddecke

Frau Serdani-Neuhaus

Angemeldete Teilnehmende für **Swedish Orphan Biovitrum GmbH:**

Frau Dr. Bauer

Frau Dr. Thomsen

Angemeldete Teilnehmende für **BioMarin Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Stadler

Herr Look

Angemeldete Teilnehmende für **Pfizer Pharma GmbH:**

Frau Dr. Ecke

Herr Dr. Rauchensteiner

Angemeldeter Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:59 Uhr

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): So, wir haben eine Minute vor zwölf, und ich denke, wir können trotzdem schon einmal anfangen. Ich begrüße Sie herzlich zu dieser Anhörung. Ich vertrete heute Herrn Hecken. Mein Name ist Antje Behring, ich leite die Abteilung Arzneimittel und werde Sie jetzt hier durch diese Anhörung führen. Alles, was gesagt wird, wird stenografisch mitgeschrieben, sodass alles, was hier diskutiert wird, auch Herrn Hecken zur Kenntnis gegeben werden kann.

Zu Beginn der Anhörung werde ich einmal die Anwesenheit abhaken, damit wir wissen, wem wir heute hier gegenübersitzen. Zu dem vorliegenden Verfahren, Etranacogen Dezaparvovec zur Behandlung der Hämophilie B bei Erwachsenen, hat der betroffene pharmazeutische Unternehmer, nämlich CSL Behring, Stellung genommen. Der Name hat nichts mit mir zu tun; vielleicht muss ich das noch dazusagen.

Die Fachgesellschaften, nämlich die Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung, die Fachgesellschaft für Blut, Zellen und Gewebe und die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, haben eine gemeinsame Stellungnahme abgegeben. Von den pharmazeutischen Verbänden und Unternehmen haben der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie eine Stellungnahme abgegeben sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller, BioMarin, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Swedish Orphan Biovitrium und Takeda.

Von diesen Institutionen haben, glaube ich, fast alle jemanden für die heutige Anhörung entsendet. Ich würde Sie bitten, sich einmal akustisch zu melden; dann haben wir nämlich auch gleich die Tonkontrolle. Für CSL Behring sind Herr Neudörfer, Herr Dr. Gromer, Frau Loske und Herr Jülich anwesend. Für die Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie haben wir Herrn Professor Dr. Eichler. – Herr Professor Wörmann ist noch nicht da, aber in der Regel huscht er ein bisschen später in die Anhörung hinein. – Herr Professor Miesbach spricht für die Deutsche Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung, ebenso wie Herr Professor Dr. Oldenburg. Für den BPI ist Herr Dr. Wilken anwesend, für Novo Nordisk Frau Dr. Stückemann, für Roche Frau Dr. Bayer und Herr Dr. Flacke. Für Takeda sind Herr Lüddecke und Frau Serdani-Neuhaus zugeschaltet. – Ist Herr Bauer für Swedish Orphan hier?

(Frau Dr. Thomsen (Swedish Orphan Biovitrum): Frau Bauer ist meine Kollegin! Eigentlich wollte sie kommen! Vielleicht hat sie noch technische Probleme; ich hake mal nach!)

– Okay, vielen Dank. Gut. – Für BioMarin ist Herr Dr. Stadler anwesend. Ist Herr Look für BioMarin zugeschaltet?

(Herr Dr. Stadler (BioMarin): Ich glaube, dass auch er noch technische Probleme hat!)

– Okay, vielen Dank. – Herr Wörmann ist jetzt da; das habe ich gesehen. Von Pfizer Pharma ist auch noch Herr Rauchensteiner da und Herr Dr. Rasch für den vfa. – Gut, wunderbar.

Jetzt frage ich die Firma CSL Behring: Wer mag uns hier in das Verfahren einführen und vielleicht die wichtigsten Punkte aus dem Stellungnahmeverfahren zusammenfassen, damit wir alle im Bilde sind? Herr Neudörfer, wunderbar. – Dann beginnen Sie mit dem Eingangsstatement.

Herr Neudörfer (CSL Behring): Guten Tag, Frau Dr. Behring! Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich heiße Stefan Neudörfer. Ich bin bei CSL Behring verantwortlich für den Bereich Market Access & Pricing in Europa und bin in Personalunion auch für den Market Access für Hemgenix in Deutschland zuständig.

Zunächst möchte ich Ihnen unser Team vorstellen. Herr Privatdozent Dr. Stephan Gromer ist Associate Director Medical Affairs bei CSL Behring Deutschland. Herr Fabian Jülich ist Market

Access Manager, ebenfalls in der deutschen Organisation. Frau Sonja Loske ist von der Agentur SmartStep. Sie hat uns insbesondere bei der Erstellung des Nutzendossiers unterstützt.

Wir sprechen heute über die erste Gentherapie im Anwendungsgebiet der Hämophilie B, Etranacogen Dezaparvovec, Handelsname Hemgenix. Aus unserer Sicht gibt es insbesondere die folgenden drei zentralen Punkte für die heutige mündliche Anhörung: Erstens die Bedeutung der Hämophilie B für den Patienten und der bisher nicht gedeckte medizinische Bedarf, zweitens die Eignung der vorliegenden Evidenz zur Quantifizierung des Zusatznutzens, drittens die Langzeitwirksamkeit und Sicherheit sowie ein kurzer Ausblick auf den neuen 36-Monats-Datenschnitt.

Zum ersten Punkt: Die Bedeutung der Hämophilie B für den Patienten und der bisher nicht gedeckte medizinische Bedarf. Wir sprechen heute über eine vollkommen neue Therapieoption, eine echte Innovation für Menschen mit Hämophilie B, einer seltenen, vererbbaren Erkrankung, deren schwere und mittelschwere Formen mit einem lebenslangen Risiko für Blutungen, insbesondere spontane, verbunden sind.

In den letzten Jahrzehnten wurden die Behandlungsoptionen kontinuierlich verbessert. Diese Optionen sind ohne Ausnahme eine lebenslange, schmerzhafte und belastende intravenöse Verabreichung von Faktor IX mit bis zu 150 Injektionen pro Jahr. Es treten trotzdem noch immer Gelenkblutungen sowie frühzeitige und fortgeschrittene Arthrosen schon im Alter von 20 bis 30 Jahren und damit verbundene chronische Schmerzen auf. Dies wirkt sich negativ auf die Lebensqualität für Menschen mit Hämophilie B aus, was konkret heißt, dass es neben psychosozialen Belastungen für die Familien und Angehörigen auch negative Auswirkungen auf Ausbildung, Beschäftigung und Produktivität gibt.

Was ist der bisher nicht gedeckte Bedarf bei der Hämophilie B? Das sind Therapien, die die derzeitigen Hochs und Tiefs von Faktor-IX-Spiegeln im Blut vermeiden, da bekannterweise das Blutungsrisiko gerade im Bereich der Talspiegel massiv ansteigt. Benötigt werden Therapien, die eine langfristige Blutungskontrolle durch stabile Faktor-IX-Spiegel ermöglichen, die Entwicklung insbesondere irreversibler Schäden stark verzögern oder sogar verhindern, die Lebensqualität der Patienten verbessern und die medizinischen Gesamtkosten senken. Hemgenix ist eine Antwort auf diesen Bedarf.

Zum Punkt zwei: Die Eignung der vorliegenden Evidenz zur Quantifizierung des Zusatznutzens. Das gewählte Studiendesign des intraindividuellen Vergleichs in der HOPE-B-Studie halten wir für sowohl relevant als auch geeignet, um den Zusatznutzen von Hemgenix zu quantifizieren. Wichtig hierbei ist, dass die Erkrankung der Hämophilie B ideale Bedingungen für einen intraindividuellen Vergleich schafft. Dieser Vergleich ist bislang einzigartig und ist kein einfaches einarmiges Studiendesign. Jeder Patient ist sein eigener Vergleich, seine eigene Kontrolle, ohne die Notwendigkeit eines komplexen Matchings. Die Erhebung der Vorher-Nachher-Daten erfolgte einheitlich, prospektiv und in standardisierter Form innerhalb derselben Studie. Das ist ein echtes Novum und wurde in dieser Form noch nicht durch den G-BA bewertet. Die Ergebnisse der HOPE-B-Studie zeigen dramatische Effekte, beispielsweise bei der Blutungsrate und dem Faktorverbrauch.

Zum dritten Punkt: Die Langzeitwirksamkeit und Sicherheit sowie ein kurzer Ausblick auf den neuen Datenschnitt. Die pivotale Phase-III-Studie HOPE-B mit Daten zu 54 Patienten bildet den Grundpfeiler der Evidenz für Hemgenix. Der mit dem Dossier übermittelte 24-Monats-Datenschnitt, der bereits nachdrücklich die Wirksamkeit und Sicherheit belegt, wird inzwischen durch die Ergebnisse des 36-Monats-Datenschnitts ergänzt. Die Daten werden intern noch aufbereitet und final ausgewertet. Ich möchte jedoch in dieser Anhörung die wichtigsten Ergebnisse und Erkenntnisse mit Ihnen teilen. Zudem stehen noch weitere Daten aus anderen Studien zur Verfügung. So haben wir inzwischen Langzeitwirksamkeitsdaten sowohl für die Phase-IIb- als auch die Phase-I/II-Studie publiziert. Hierbei ist insbesondere die Phase-IIb-Studie aufgrund der Vergleichbarkeit mit der pivotalen Studie hinsichtlich des Studienset-

tings hervorzuheben. Insgesamt zeigen die publizierten Daten beider Studien fünf Jahre stabile Faktor-IX-Spiegel für alle darin eingeschlossenen Patienten.

Zu den angesprochenen Kernergebnissen des 36-Monats-Schnitts. Die folgenden genannten Daten betreffen die volle Analysepopulation, also das Full Analysis Set der HOPE-B-Studie.

Zu den Blutungsraten. Die Reduktion der annualisierten Blutungsrate liegt unverändert bei 64 Prozent. Das ist eine Reduktion um rund zwei Drittel im Vergleich zur Lead-In-Phase und ist weiterhin statistisch signifikant und klinisch relevant. Insbesondere die für die Langzeitmorbidität hauptverantwortlichen Gelenkblutungen sind weiterhin stabil und statistisch signifikant um 80 Prozent gegenüber einer bereits optimierten Faktor-IX-Therapie in der Lead-In-Phase reduziert.

Zur Faktor-IX-Aktivität. Die Faktor-IX-Aktivität war weiterhin stabil und erhöhte sich leicht im Vergleich zum 24-Monats-Datenschnitt von rund 37 auf knapp 39 Prozent.

Zum Faktor-IX-Verbrauch. Auch nach 36 Monaten war der Faktorverbrauch gegenüber der Lead-In-Periode um 96 Prozent oder durchschnittlich 247.000 Einheiten weiterhin deutlich reduziert.

Zu den Patienten, die die Prophylaxe beenden konnten. 51 von 54 Patienten, also 94,4 Prozent aller Patienten, konnten die Prophylaxe erfolgreich dauerhaft beenden. Bei den auf Prophylaxe befindlichen Patienten handelt es sich um die zwei bereits bekannten Patienten mit Unterdosierung bzw. hohen Antikörpertiter. Hinzu kommt ein Patient, der im Monat 30 zur Routineprophylaxe zurückkehrte.

Zu den Lebensqualitätsendpunkten. Wir sehen weiterhin statistisch signifikante Verbesserungen beim Hem-A-QoL-Gesamtwert für die Bereiche Behandlung, Gefühle, Arbeit/Schule und Zukunft bei Betrachtung der Veränderungen im Vergleich zur Lead-In-Phase. Beim EQ-5D und der dazugehörigen visuellen Analogskala zeigten sich weiterhin numerische Verbesserungen bei Betrachtung der Veränderungen im Vergleich zur Lead-In-Phase.

Zur Sicherheit. Hemgenix war weiterhin gut verträglich. Es gab keine neuen Sicherheitssignale im Vergleich zu den 24-Monats-Daten.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die 36-Monats-Daten die Ergebnisse der 24-Monats-Daten bestätigen und weiterhin sehr robuste Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zu den bisherigen Datenschnitten zeigen.

Zur Langzeitwirksamkeit von Hemgenix. Die Langzeitwirksamkeit und Sicherheit entwickelt sich konsistent über alle drei genannten Studien, aber auch im Vergleich zu ähnlichen Gentherapien in der Hämophilie B. CSL Behring hat einen exzellenten Analogfall in der klinischen Praxis, der eindrücklich die langfristige Wirksamkeit des verwendeten Transgens demonstriert. In einer bereits 2011 von Professor Nathwani und Kollegen begonnenen Gentherapiestudie wurde das identische Genkonstrukt verwendet wie in unserer Phase-I/II- Studie. Lediglich die Verpackung, also der Vektor, unterscheidet sich, was jedoch für die Langzeitwirksamkeit bedeutungslos ist. Der einzige Unterschied zu Hemgenix besteht darin, dass der sogenannte Wildtyp-Faktor IX durch eine hochaktive sogenannte Padua-Variante ausgetauscht wurde. Diese unterscheidet sich nur in einer einzigen Aminosäure vom Wildtyp, besitzt aber eine sechs- bis achtfach höhere spezifische Aktivität. Bei der Nathwani-Gentherapie aus 2011 blieb die gesteigerte Faktor-IX-Aktivität bei allen zehn eingeschlossenen Patienten mit ursprünglich schwerer Hämophilie B über einen Zeitraum von derzeit zehn Jahren stabil. Bei vier Patienten davon liegen auch bereits stabile 12-Jahres-Daten vor.

In Bezug auf Hemgenix konnte mit mehreren konservativen Modellierungen auf Basis der Phase-III- und Phase-IIb-Studie gezeigt werden, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten auch 25 Jahre nach Gabe von Hemgenix eine Faktor-IX-Aktivität von 5 Prozent oder höher aufweist. Dies liegt also mindestens im Bereich einer milden Hämophilie. Somit würden weiterhin keine regelmäßigen Faktorgaben benötigt werden. Eine ähnliche, aber unabhängi-

ge Auswertung wurde durch das amerikanische Institute for Clinical Economic Review (ICER) gemacht und gelangt mit einer erwartbaren Wirkdauer von 23 Jahren zu einem ähnlichen Fazit.

In der Gesamtschau zeigt sich, dass anhand der derzeit verfügbaren Evidenz von einer langanhaltenden und stabilen Wirksamkeit bei Hemgenix ausgegangen werden kann.

Sehr geehrte Frau Dr. Behring, sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank für die Aufmerksamkeit. Wir freuen uns auf die nun folgende Diskussion.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Vielen Dank für das Eingangsstatement. – Ich nutze gleich die Gelegenheit, um die ersten Fragen zu stellen. Ich wende mich am Anfang gleich an die Kliniker: Derzeit werden ja auch Faktorpräparate in dieser Indikation verwendet. Vielleicht liegen auch schon Erfahrungen mit der Gentherapie vor. Wie ordnen Sie denn den Stellenwert für die Patienten ein, die eine Gentherapie haben, im Vergleich zu den Faktorpräparaten, die Sie bis jetzt verwendet haben?

Ich schließe gleich noch die zweite Frage an. Hier wurde jetzt auch schon im Eingangsstatement sehr stark auf die Langfristigkeit der Behandlungseffekte eingegangen, insbesondere auf die Stabilität der Blutwerte. Mich würde natürlich auch interessieren: Wie sehen Sie die Langfristigkeit der Effekte in Bezug auf die Transfusionen?

Mag sich jemand von den Klinikern dazu äußern?

Herr Prof. Dr. Oldenburg (GTH): Ja, ich kann gerne beginnen. Der aktuelle Goldstandard der Therapie ist die i.v.-Gabe von Präparaten mit verlängerter Halbwertzeit. Diese werden in der Regel einmal wöchentlich gegeben, und es treten darunter pro Jahr noch etwa zwei bis vier Blutungen auf, darunter eben auch Gelenkblutungen.

Bei der Gentherapie erreicht man bei sehr vielen Patienten Faktorspiegel zwischen 30 und 50 Prozent. Im Median lagen die Faktorspiegel bei etwa 36 Prozent. Bei diesem Faktorspiegel – das wissen wir von Patienten mit leichteren Verlaufsformen – ist es so, dass bei jemandem ohne Gelenkveränderungen, der mit der Gentherapie behandelt wird und solche Faktorspiegel erreicht, dann auch nicht mehr mit der Entwicklung von Gelenkveränderungen zu rechnen ist. Bei den Patienten mit bereits vorliegenden Gelenkveränderungen nehmen die Zahl der Blutungen, die Progression der Gelenkveränderungen und insbesondere auch die Schmerzen deutlich ab. Patienten, die besonders für die Gentherapie geeignet sind, sind jene, die – aus welchen Gründen auch immer – einen schweren venösen Zugang haben, die unter der aktuellen Therapie immer noch Blutungen und insbesondere auch chronische Schmerzen aufweisen.

Der besondere Vorteil – das war ja Ihre zweite Frage – ist, dass die Expressionszeiten sehr lang sind. In der Nathwani-Studie sind, wie gerade im Eingang berichtet wurde, Daten von zehn bis zwölf Jahren der Konstanz gezeigt. Bei der Hämophilie B tritt – das ist ja ganz anders als bei der Hämophilie A – praktisch kein Expressionsverlust ein, und die Faktoren bleiben über Zeiträume von über 10 bis 15 Jahren stabil. Es ist auch möglich, dass die Expression sogar lebenslang anhält. Das heißt, es ist eine einmalige Therapie, die dann einen sehr, sehr langfristigen Effekt hat.

Der Nachteil – wenn man von einem sprechen möchte – gegenüber den herkömmlichen Therapien ist der, dass man bisher keine oder nur begrenzte Daten zur Langzeitsicherheit vorliegen hat. Das würde ich als einzigen Nachteil ansehen. Ansonsten bietet die Gentherapie meines Erachtens auch gegenüber der derzeit herrschenden Therapie ganz wesentliche Vorteile. – Vielen Dank.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Wir haben zu danken. – Herr Miesbach.

Herr Prof. Dr. Miesbach (GTH): Dann schließe ich mich gerne den Kommentaren von Herrn Oldenburg an. Wir sprechen hier über die Hämophilie B. Ich kann der Aussage nur zustimmen, dass die Gentherapie der Hämophilie B jetzt durch Hemgenix einen Stellenwert hat,

der durch die bislang existierende Therapie nicht erbracht werden kann. Wir haben die Möglichkeit einer regelmäßigen intravenösen Therapie, die einmal pro Woche oder auch mehrfach die Woche durchgeführt werden kann. Selbst hierunter ist es bei Weitem nicht möglich, Faktor-IX-Expressionswerte in dem fast normalisierten Bereich zu erzielen, wie es jetzt in der HOPE-B-Studie gezeigt wurde: 54 Patienten wurden da behandelt, die Faktor-IX-Aktivität war fast normalisiert, und das jetzt für einen längeren Zeitraum von zwei Jahren.

Dazu kommt, dass wir bei der Hämophilie B nicht über subkutane Therapiemöglichkeiten verfügen – oder noch nicht verfügen –, wie es im Bereich der Hämophilie A der Fall ist. Deswegen würde ich Herrn Oldenburg hier uneingeschränkt beistimmen, dass die Gentherapie der Hämophilie B einen sehr hohen Stellenwert hat und dass dieser Therapie auch von Patientenseite ein hoher Stellenwert zugesprochen wird. Das heißt, es handelt sich hier um eine von Patientenseite extrem attraktive Therapie wegen der Möglichkeit, fast normale Faktor-IX-Spiegel zu erreichen. Auch die Nebenwirkungsrate ist vergleichsweise niedrig, insbesondere wenn man sie mit anderen Phase-I-Studien der Gentherapie der Hämophilie B oder auch Hämophilie A vergleicht.

Das Outcome hatten Sie auch angesprochen. Ich kann hier nur aus eigener Erfahrung beipflichten, dass Patienten, die die Möglichkeit hatten, an Studien teilzunehmen, von verschiedenen Lasten befreit sind. Das ist, was Gelenkgesundheit, Schmerz, Krankenhausaufenthalte, Fehltage etc. betrifft, kein Vergleich zu dem, was bisherige Therapien möglich machten.

Ein letzter Punkt zur Langfristigkeit. Es wurde erwähnt, dass hier jetzt über mehrere Jahre Phase-III-Studiendaten zu Hemgenix vorliegen. Aus der Phase-I-Studie, die jetzt noch den Wildtyp des Faktor IX verwendete, wurden 2018 schon Daten bis zu einem Zeitraum von fünf Jahren publiziert. Hier steht jetzt auch eine erneute Publikation an, die nun einen Zeitraum von zehn Jahren überblickt. Wir haben auch aus einer sehr frühen Studie Daten von Hämophilie-B-Patienten über 15 Jahre. Sie ist publiziert worden, war allerdings keine erfolgreiche Studie; sie hat nur sehr kurzes Ansprechen gehabt. Dies nur als Beleg, dass in dieser Studie auch in über 15 Jahren keine Sicherheitsprobleme aufgetreten sind.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Miesbach. – Herr Eichler.

Herr Prof. Dr. Eichler (DGTI): Ich möchte die Ausführungen der beiden Kollegen ergänzen. Aus Patientensicht ist es sehr wichtig, dass die Vorhersagbarkeit des individuellen Erfolgs, wenn ich mich so einer Gentherapie unterziehe, hoch ist. Wir wissen von der Gentherapie der Hämophilie A, dass es große intraindividuelle Unterschiede gibt, was das Ziel, das erreicht wird, angeht. Bei der Hämophilie B ist die Vorhersagbarkeit des individuellen Erreichens der Zielwerte, die gerade schon ausgeführt worden sind, viel höher. Das heißt, die Wahrscheinlichkeit, dass die Gentherapie bei mir als Patient tatsächlich den Erfolg bringt, den ich mir wünsche, ist ausgesprochen hoch. Daher unterscheidet sie sich auch von der Gentherapie der Hämophilie A.

Wichtig zu sagen ist auch: Die Akutnebenwirkungen, die die Leber betreffen, sind bei dieser Form der Gentherapie deutlich geringer. Nur ein deutlich geringerer Anteil von Patienten hat während der HOPE-B- Studie tatsächlich Glucocorticoide aufgrund angestiegener Leberwerte benötigt. Es ist also auch diesbezüglich eine sichere Therapie. Bei den Patienten, die mit Glucocorticoiden behandelt worden sind, hat dies auch sehr gut funktioniert. Das bedeutet auch für den Patienten bei seiner Entscheidung für eine Gentherapie, bezogen auf die akuten Nebenwirkungen, eine deutlich vorteilhaftere Situation als bei der Hämophilie A.

Insgesamt kann ich sagen, dass die von mir betreuten Patienten tatsächlich auf die Gentherapie warten. Sie wollen das Ziel der phänotypischen Heilung für sich erreichen. Sie wollen, dass sie die Hämophilie B sozusagen hinter sich lassen, was den Phänotyp angeht, und dass sie ein unbeschwertes, normales Leben führen können. Es ist also auch aus meiner Sicht, aus

der Sicht eines klinisch tätigen Hämostaseologen, für die Patienten ein absolut großer Schritt nach vorne.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Es bleibt schade, dass all diese Vorteile, die Sie jetzt gerade beschreiben, nicht in einer vergleichenden Studie untersucht worden sind. Es wäre schön gewesen, wenn diese vergleichend durchgeführt worden wäre. – Hier meldet sich Herr Schepperle.

Herr Schepperle (Interessengemeinschaft Hämophiler): Mich würde interessieren, warum denn keine vergleichenden Studien gemacht wurden. Kann jemand etwas dazu sagen?

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Vielleicht gibt es, außer auf die Historie zu verweisen, dass es bei Hämophilie üblicherweise nicht gemacht wird, noch andere Gründe dafür. Kann das jemand sagen? – Herr Jülich.

Herr Jülich (CSL Behring GmbH): Ja, ich kann dazu Stellung beziehen. Letztendlich war das Studienprogramm eine Entscheidung der Firma uniQure. CSL Behring war nicht beteiligt an der Studienplanung. Der hier vorliegende intraindividuelle Vergleich weist aus unserer Sicht – Herr Neudörfer hat das eingangs bereits ausgeführt – deutliche methodische Vorteile gegenüber bisher bewerteten intraindividuellen Vergleichen vor und ist deshalb auch aus unserer Sicht geeignet, um hier den Zusatznutzen auch im Vergleich zur Standardtherapie quantifizieren zu können.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Also, so einen richtigen Grund gibt es scheinbar nicht, Herr Schepperle. Möchten Sie noch etwas dagegen sagen?

Herr Schepperle (Interessengemeinschaft Hämophiler): Ja, bei der Hämophilie stellt sich ja immer wieder die Frage zu vergleichenden Studien. Von daher wundere ich mich und verstehe es nach wie vor nicht, dass immer wieder die Frage aufkommt und da nicht gesehen wird, dass es eben nicht möglich ist.

Eine weitere Frage habe ich noch, und zwar zum Gap zwischen Berg- und Talspiegel – die Frage richtet sich auch an die Kliniker –: Welchen Vorteil haben wir denn mit einer gemittelten Faktorlinie, wenn es also keinen Berg- und keinen Talspiegel gibt, sondern einen moderat vorhandenen Faktorspiegel? Sind es tatsächlich Vorteile, wenn ich immer einen gleichwertigen Spiegel habe? Das würde mich noch interessieren: inwieweit dies gegenüber einem Gap von Vorteil ist.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Herr Oldenburg, bitte.

Herr Prof. Dr. Oldenburg (GTH): Das hängt, glaube ich, ganz entscheidend von der Höhe der Spiegel ab, die erreicht werden, Herr Schepperle. Wenn Sie eine Therapie haben, die vielleicht 10 Prozent erreicht, dann sind die Peak-Spiegel sehr wichtig, weil man bei gewissen Krankheitssituationen, bei einer chronischen Synovitis, höhere Spiegel benötigt. Wenn Sie aber konstante Spiegel von 30 bis 50 Prozent haben, dann wird die Bedeutung der Peak-Spiegel sehr viel geringer, weil diese Spiegel die genannten klinischen Situationen schon kontrollieren und man diese Peak-Spiegel dann nicht benötigt.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Herr Miesbach.

Herr Prof. Dr. Miesbach (GTH): Ja, das würde ich auch so unterstreichen. Ich finde es auch eine sehr wichtige Frage; denn das ganze Leben ist doch von Anbeginn davon geprägt, sich darauf einzustellen: Wann habe ich meinen Peak-Spiegel, das heißt den Zielspiegel, wo die Gerinnung – wenn auch kurzfristig – normalisiert ist, damit ich – mit schon vorgeschädigten Gelenken – körperliche Aktivitäten vornehmen kann? Wann habe ich eher den Talspiegel, wo ich mir nicht zu viel zumuten kann? Das ist etwas, das doch jahrzehntelang im Bewusstsein unserer Patienten, aber auch in unserem Bewusstsein als Behandler war.

Durch diese Möglichkeit einer kontinuierlichen Expression – in diesem Fall sogar auf einem hohen, fast normalen Level – fällt das jetzt weg. Das heißt, man muss nicht mehr daran den-

ken: Wie ist meine Gerinnungsfaktor-Substitution? Habe ich gerade gespritzt, oder bin ich jetzt dran? Habe ich es vergessen, zu spritzen? Setze ich mich einer Gefahr aus? Diese Gedanken, die ja permanent vorhanden waren, fallen durch diese kontinuierliche Expression weg. Das ist natürlich eine extreme Erleichterung. Die Studien zur Lebensqualität der Patienten unterstreichen auch, dass neben den sonstigen Benefits das Outcome, wie die deutlich verringerte oder nicht mehr vorhandene Blutungsrate oder die Gelenkgesundheit, auch die Lebensqualität davon deutlich profitiert.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Ich habe jetzt noch mal Herrn Eichler. Dann würde ich noch einmal kurz Herrn Schepperle drannehmen und dann die anderen Kolleginnen und Kollegen.

Herr Prof. Dr. Eichler: Ja, Herr Schepperle, was Sie auch angesprochen hatten: Patienten mit der Hämophilie B und A haben ja eine Thrombin-Mangelerkrankung. Mit der klassischen Substitutionstherapie, die ja das Ziel hatte, Blutungen zu verhindern, können Sie normalisierte Thrombinspiegel nicht erreichen. Wenn Sie aber in einen Bereich von 40, 50 Prozent Faktoraktivität kommen, dann liegen Sie auch mit Ihren Thrombinspiegeln quasi im Normbereich. Damit hat sich Ihre Gerinnung normalisiert, auch wenn Ihr Faktor-IX-Spiegel noch nicht im Normbereich ist. Das heißt, die Thrombin-Mangelerkrankung ist beseitigt. Damit hat man ein ganz anderes Therapieziel erreicht als nur die Blutungsprophylaxe.

Herr Schepperle (Interessengemeinschaft Hämophiler): Ja, das ist jetzt sehr interessant. Ich habe dann quasi zwei Fliegen mit einer Klappe geschlagen und kann dann auch die Aktivitäten des täglichen Lebens unbeschwerter fortsetzen oder vollführen, als wenn ich jedes Mal mit meiner Prophylaxe am Spritztag hochsetze. Insgesamt habe ich eine moderate Linie und bin deutlich besser geschützt, als wenn ich andere Präparate nähme.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Das sehe ich jetzt eher als Kommentar. – Dann würde ich jetzt Frau Teupen nehmen.

Frau Teupen: Ich habe auch Fragen zu den vorliegenden Studien, und zwar zu den Endpunkten. Da gibt es ja unterschiedliche Vorstellungen in Bezug auf die Relevanz der Endpunkte. Da waren ja einmal die FIX-Aktivität und die FIX-Ersatztherapie, die ja von der Fachberatung Medizin nicht akzeptiert wurde aufgrund der Operationalisierung. Vielleicht könnte der pU noch etwas dazu sagen.

Dann wiederum der Endpunkt: BPI Schmerz und auch HAL, also die funktionelle Beeinträchtigung, wurden vom pharmazeutischen Hersteller nicht als relevant angesehen, jedoch von der FB Med. Vielleicht kann der pharmazeutische Unternehmer etwas zu den Daten und auch zur Operationalisierung sagen.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Kann jemand etwas zu den Endpunkten sagen? – Frau Loske.

Frau Loske (CSL Behring GmbH): Ich würde gern zuerst auf die Rückfrage zum BPI und HAL eingehen. Wir haben uns jetzt für das Dossier dazu entschieden, prominent den Hem-A-QoL als spezifischen Hämophilie-Fragebogen darzustellen. Beim BPI haben wir das Problem, dass es ein generischer Fragebogen ist. Da sieht man in den Daten auch tatsächlich nur marginale Veränderungen; das hatte der G-BA in der Nutzenbewertung ja auch herausgestellt. Ähnliches gilt für den HAL.

Was man insgesamt zur Lebensqualität sagen muss, ist, dass wir hier mit der Gentherapie natürlich eine besondere Therapiesituation haben, die von den entwickelten Fragebögen, selbst für die Hämophilie-spezifischen, so nicht eineindeutig abgedeckt wird. Wo wir dennoch schon Vorteile sehen, basierend auf dem Hem-A-QoL, ist zum einen für die Behandlung, sowohl in Bezug auf die Responderanalysen als auch auf die Change-from-Baseline-Analysen, was natürlich den eklatanten Unterschied zwischen der bisherigen Faktor-IX-Therapie und der Gentherapie herausstellt, was die Therapie an sich angeht.

Wenn man sich die Veränderungen von Baseline anguckt, kommen dann noch weitere Domänen, zum Beispiel in Bezug auf Gefühle, Zukunftsplanung und Ähnliches, ergänzend hinzu.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Dann habe ich jetzt Frau Krumbiegel.

Frau Dr. Krumbiegel (GKV-SV): Wir würden gerne über die Patienten sprechen, die Antikörper gegen das AAV5-Vektorkapsid besitzen. Im Anwendungsgebiet ist das ja jetzt hier bei der Hämophilie nicht eingeschränkt, und laut Fachinformation gibt es ja eine Titergrenze von 1:678, bei der man davon ausgehen könnte, dass die Wirksamkeit der Gentherapie dann verringert ist.

Uns würde interessieren: Wie geht man jetzt in der Praxis damit um? Was macht man mit Patienten, die zum Beispiel einen Titer von 1:500 haben? Gibt es da noch irgendwelche Untersuchungen, die man durchführen möchte, um diesen Grenzwert des Titers vielleicht noch ein bisschen einzuschränken?

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Ich habe jetzt als Erstes Herrn Gromer und dann noch mal Herrn Miesbach.

Herr Dr. Gromer (CSL Behring): Es ist richtig, dass nach Fachinformation hier dieser Titer von 1:678 genannt wird, weil – außer bei diesem einen Patienten mit 3.212, den ich angesprochen hatte – keine Werte oberhalb vorliegen. Deswegen hatten wir auch initial vorgeschlagen, hier eine offizielle Grenze einzuführen. Das CAT hat sich dagegen entschieden mit der Beauflagung, im Nachgang Studien hierzu durchzuführen. Das wird im Rahmen der Phase-IV-Studie so auch erfolgen.

Aber wir haben hier eine andere Situation als bei den anderen Gentherapien; denn bei uns ist ja nachgewiesen, dass dieser Titer auch mit vorhandenen Antikörpern – 95 Prozent der Patienten, die Antikörper hatten, waren eligible für die Therapie oder sind es nach heutigem Stand noch – ja eben nicht bindend ist, also das Nichtvorhandensein von Antikörpern ein Problem per se darstellt. Und wenn der Titer höher sein sollte, dann muss man ihn nicht auf Biegen und Brechen therapieren; denn wenn Sie Kontakt mit dem Virus hatten, dann haben Sie einen Anstieg der Antikörper, die auch irgendwann wieder abfallen. Das heißt, Sie können sich überlegen, nach einem halben oder nach einem Jahr einfach erneut zu gucken, wie der Titer sich entwickelt hat, ob er gefallen ist. Sobald man unterhalb dieser etwa 1:700 liegt, dann kann man therapieren. Es gibt ja durchaus die Option, so lange mit Faktortherapie zu überbrücken.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Herr Gromer, gleich hinterher: Wann ist denn diese Studie fertig?

Herr Dr. Gromer (CSL Behring): Die Phase IV, meinen Sie? Die geht bis 2044. Aber es gibt natürlich Interimsanalysen.

Es geht ja zum einen um die Sicherheit, zum anderen um das Ansprechen. Die Daten des Ansprechens werden natürlich wesentlich früher entstehen. Das heißt, sobald die Patienten im Real Life therapiert werden können – daran arbeiten wir ja, und es gibt jetzt eine ganze Reihe von Patienten, die sich wünschen, die Therapie zu bekommen; wir haben entsprechende Anfragen –, kann man die Daten auch generieren. Vorher geht es nicht.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Gut, dann bin ich jetzt bei Herrn Miesbach.

Herr Prof. Dr. Miesbach: Ja, ich möchte mich erst einmal bedanken, dass Sie das Thema angesprochen haben. Das ist wirklich sehr wichtig, insbesondere auch im klinischen Alltag und in der Diskussion mit den Patienten. Wenn ich kurz in 30 Sekunden noch mal die Studienergebnisse referieren darf: Bezogen auf die Anti-AAV-Titer gab es ungefähr 60 Prozent ohne nachweisbare Anti-AAV-Antikörper, 40 Prozent hatten Antikörper gegen AAV. Von diesen 40 Prozent wurden alle behandelt; es war kein Ausschlusskriterium, sondern der Wert ist zuvor bestimmt worden. Und von diesen 40 Prozent hat die überwiegende Mehrzahl –

99 Prozent – gut auf die Studie angesprochen, ohne signifikanten Unterschied zu den Patienten, die keine Anti-AAV-Antikörper hatten.

Daher die Empfehlung, die jetzt auch in der Zulassung wiedergefunden wurde, zu testen, die Höhe des Antikörpers festzustellen. Dann geht es bis zu einer gewissen Höhe, die ist in der Studie 608. Das heißt, der Patient mit einem Antikörpertiter von 678 – das war der höchste Titer – war der Patient, der auch noch gut angesprochen hat. Dann gab es noch einen anderen Patienten mit einem Titer über 3.000, das heißt fünffach höher. Dieser Patient hat leider nicht gut angesprochen. Deswegen finde ich es sehr gut nachzuvollziehen, vorab testen zu wollen.

Noch einmal zu Ihrer Frage, was man macht, wenn der Antikörpertiter 1:500 ist. Man kann relativ sicher sein, dass es bei einem Antikörpertiter bis zu 1:600, 1:700 zu einem ähnlich guten Ansprechen kommt. Alles, was darüber ist, wissen wir nicht. Es kann genauso gutgehen, kann aber auch schiefgehen, und es ist wirklich sehr schwierig, hier eine Empfehlung zu geben. Hier gibt es keine Daten. Allerdings ist das wirklich der Einzelfall. Das heißt, dieser Antikörpertiter von 3.000 trat nur bei einem von 54 Patienten auf. Das heißt, es wird jetzt nicht die große Mehrzahl der Patienten betreffen, aber es ist doch wichtig, vorab schon Überlegungen zu treffen, wie man damit umgeht.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Ja, vielen Dank. – Frau Krumbiegel, war das jetzt eine Antwort auf Ihre Frage?

Frau Dr. Krumbiegel (GKV-SV): Ja, das war eine Antwort auf meine Frage. Es ist aber ja schon so, dass es sinnvoll ist und man es auch schon machen müsste, dass man den Titer vor der Gabe der Gentherapie bestimmt. Also, das sehe ich schon so, dass man den Titer bestimmen muss. Habe ich das richtig verstanden?

Herr Prof. Dr. Miesbach: Ja, ich würde es auch empfehlen.

Herr Dr. Gromer (CSL Behring): Es steht auch gar nicht zur Diskussion. Das ist in der Fachinformation ausdrücklich angefordert, dass der Patient vorab getestet werden muss. Auch die Risikominimierungsmaterialien, die Schulungsmaterialien sagen klipp und klar: Der Patient muss vorab getestet werden. Das Ergebnis muss mit ihm auch entsprechend besprochen werden.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Frau Krumbiegel, haben Sie weitere Fragen?

Frau Dr. Krumbiegel (GKV-SV): Ja, vielen Dank. – Eigentlich hätte die Frage vorhin besser gepasst, als wir kurz auf das Nebenwirkungsprofil geschaut haben. Da wurde jetzt erst mal nur die Lebertoxizität angesprochen. Wir hätten gerne noch mal eine kurze Einschätzung, wie es sich mit den malignen Neubildungen verhält. Das war ja auch ein Thema bei der Hämophilie A.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Maligne Neubildungen als unerwünschtes Ereignis, Herr Gromer?

Herr Dr. Gromer (CSL Behring): Also, 365 Tage nach Gabe wurde bei einem Patienten HCC festgestellt. Es wurde bei einem anderen Patienten 350 Tage nach Gabe ein Prostatakarzinom festgestellt und bei einem weiteren Patienten nach 550 Tagen ein Basalzellkarzinom. Alle drei Karzinome wurden untersucht, und bei allen dreien wurde kein Zusammenhang mit der Gabe des Medikaments festgestellt.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Einmal noch dazu Herr Miesbach, oder ist die Frage damit beantwortet worden?

Herr Prof. Dr. Miesbach: Ja, ich finde die Frage auch sehr wichtig; aber sie ist dann damit beantwortet.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Frau Krumbiegel, haben Sie weitere Fragen? – Erst mal nicht – Gut, dann Frau Aenderl.

Frau Dr. Aenderl (DKG): Ich hätte noch mal eine Frage zu der Studie und dem vorgelegten indirekten Vergleich der IPTW-Analyse. Sie haben ja 18 Confounder mit Experten festgelegt, und so, wie wir das sehen, sind dann nur drei Confounder letztendlich eingegangen. Können Sie dazu noch mal Angaben machen, warum Sie die drei aus den 18 ausgewählt haben oder ob wirklich diese drei dann de facto ausgewählt wurden?

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Wer macht das? – Frau Loske.

Frau Loske (CSL Behring): Warum letztendlich nur drei Faktoren wirklich in diesen Waiting-Prozess eingeflossen sind, liegt einfach an der Verfügbarkeit der Daten. Das kann ich nicht anders beantworten. Wir haben uns natürlich bemüht, die Confounder für den indirekten Vergleich möglichst umfänglich zu identifizieren, sind aber für den eigentlichen Analyseprozess letztendlich darauf angewiesen, für welche dieser Confounder tatsächlich Daten berichtet werden, sodass man dafür adjustieren kann.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Sehr klare Antwort. – Frau Aenderl?

Frau Dr. Aenderl (DKG): Ja, vielen Dank.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Dann habe ich Frau Griesheimer.

Frau Dr. Griesheimer (DHG): Ich habe noch mal eine Frage zur Wirkdauer. Als Patientin würde ich mich zum einen fragen: Ist die Therapie für mich? Schlägt sie bei mir an? Herr Professor Eichler hat es vorhin schon gesagt: Das ist erst mal die Grundfrage.

Die zweite Frage ist: Wie lange hält die Therapie an? Das beeinflusst die Entscheidung natürlich sehr stark: ob die Gentherapie für mich ein Jahr wirkt, drei Jahre, fünf Jahre, zehn Jahre oder noch darüber hinaus.

Jetzt haben wir ja eben gehört, dass demnächst Daten über die Wirkdauer von zehn Jahren publiziert werden; vorhin standen auch schon 25 Jahre im Raum. Nun kann niemand in die Zukunft schauen, und wir haben natürlich einfach noch keine Langzeitdaten über 25 Jahre. Aber es gibt die Prognosen, und da wäre meine Frage: Wie sind diese Prognosen zu bewerten, wie kann man diese Prognosen einschätzen?

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Die Frage übernimmt Herr Oldenburg; Sie haben sich so spontan gemeldet.

Herr Prof. Dr. Oldenburg: Ja, bei der Hämophilie A sehen wir ja einen Abfall über die Zeit. Aus dem Abfall kann man eine Dauer der Gentherapie berechnen, bis sie dann unter gewisse Faktorenspiegel fällt. Dieser Abfall wird bei der Hämophilie B nicht gesehen, sodass die sicheren Daten aus den tatsächlichen Beobachtungsstudien dauernd kommen, auch aus den Daten, die Herr Miesbach vorhin angesprochen hat, die jetzt bald publiziert werden. Das lässt aber auch offen, über längere Wirksamkeitsdauern zu spekulieren, weil man keinen kontinuierlichen Abfall erkennen kann, soweit mir das bekannt ist.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Frau Griesheimer, möchten Sie ergänzend noch etwas fragen, oder reicht Ihnen das? – Herr Gromer hat sich noch dazu gemeldet. Vielleicht warten wir seine Antwort erst ab.

Herr Dr. Gromer (CSL Behring): Ja, ich wollte nur noch etwas quantifizieren bei der Frage, was ich als Patient erwarten kann – Prof. Eichler hat das schon angesprochen –: Nach 24 Monaten haben von den Patienten, die angesprochen haben, 75 Prozent, also drei Viertel, einen Faktorspiegel von über 25 Prozent gehabt. 25 Prozent lagen auch über 45 Prozent. Das heißt also, die große Mehrheit der Patienten liegt im Bereich einer milden Hämophilie oder sogar im Normalbereich, was dann auch vor entsprechenden Langzeitkomplikationen schützt.

Und wie schon angesprochen: Es gibt eben, basierend auf den Daten, die wir bisher haben, Modellierungen sowohl von uns, publiziert von Shah et al. aus über 25 Jahren, wo wir davon ausgehen, dass die Mehrheit der Patienten weiterhin keine Prophylaxe brauchen wird. Un-

abhängig davon gibt es, wie gesagt, eben auch die Daten aus den USA vom ICER, die ja zu ähnlichen Ergebnissen von 23 Jahren Base Case kommen.

Frau Dr. Griesheimer (DHG): Ja, gut. Vielen Dank.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Gibt es weitere Fragen? Es haben sich jetzt noch einmal Herr Schepperle gemeldet und dann Herr Wörmann.

Herr Schepperle (Interessengemeinschaft Hämophiler): Ja, mich würde noch interessieren, wie sich die Therapie auf die Lebensqualität auswirkt, auf die, sage ich jetzt mal, psychosoziale Gesundheit innerhalb der Familien. Wenn ich mich alle zwei Tage intravenös spritzen muss, wie könnte sich das nach Einschätzung von Prof. Miesbach auf die psychosoziale Lebensqualität auswirken?

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Das ist ein bisschen eine Suggestivfrage, aber bitte.

Herr Schepperle (Interessengemeinschaft Hämophiler): Es ist nicht als Suggestivfrage gemeint. Aus eigener familiärer Erfahrung weiß ich einfach, dass es da Unterschiede gibt. Es würde mich interessieren, ob es sich, wenn überhaupt nicht mehr i.v. punktiert werden muss, auf die Lebensqualität auswirkt, zum Beispiel in psychosozialer Weise, in Bezug auf die Angehörigen und Co. Mich würde interessieren, wie die Kliniker das einschätzen.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Gibt es dazu Daten? Wer mag sich dazu äußern?

Herr Prof. Dr. Miesbach (GTH): Vielleicht starte ich mal. – Ich halte das auch für eine extrem wichtige Frage. In der Tat erleben wir im persönlichen Umgang mit unseren Patienten, dass sie eine ganz andere Lebensqualität haben und sich nicht mehr als Hämophile fühlen. Das prägt natürlich die Interaktion mit den Familien. Wir haben eigene Untersuchungen gemacht – standardisierte Telefoninterviews mit Patienten nach Gentherapie der Hämophilie B –, in denen die Patienten zugegeben haben, dass sie sich ganz anderen sportlichen Betätigungen wie auch sozialen Interaktionen gewidmet haben. Das ist alles zuvor nicht vorstellbar gewesen. Das war für uns sehr beeindruckend.

Leider ist es aber so, dass wir noch nicht die Instrumente haben, um das wirklich schwarz auf weiß feststellen zu können. Es werden zwar Untersuchungen zur Lebensqualität gemacht; mittlerweile sind sogar Fragebögen und Instrumentarien entwickelt worden, um den Unterschied der Lebensqualität nach Gentherapie festzustellen. Das hat allerdings noch nicht in diese Studie Eingang gefunden. Der Bedarf ist nur erkannt worden und wird in den nächsten Studien dann auch durchgeführt.

Aber ich halte die Frage nach der Lebensqualität für extrem entscheidend. Man muss sich ja nur vorstellen: Die Faktorspiegel sind fast normalisiert. Was macht es mit jemandem, der seit Anbeginn Angst vor Blutungen hat oder davor, zu verbluten? Das hat einen immensen Einfluss auf das Leben wie auch auf die Interaktionen.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Herr Eichler.

Herr Prof. Dr. Eichler: Ich wollte mich jetzt nicht vor Herrn Wörmann drängen, aber zum Thema Lebensqualität: Wir wissen aus Studien zu den halbwertzeitverlängerten Faktor-VIII- und Faktor-IX-Präparaten, wo ja die Substitutionsintervalle reduziert werden konnten, dass die Umstellung auf solche halbwertzeitverlängerten Produkte für die Lebensqualität des Patienten eine sehr große, eine signifikante Auswirkung hat. Also, es hat sich verbessert. Ich selbst als Behandler war anfangs skeptisch, ob es tatsächlich einen Unterschied macht, statt dreimal nur zweimal die Woche zu spritzen. Aber es macht einen Unterschied.

Jetzt geht es ja darum, zu substituieren oder nicht mehr zu substituieren. Also, wir können davon ausgehen, dass die Lebensqualität der Patienten mit einer Hämophilie B, die die Gentherapie erfolgreich absolvieren, allein aufgrund des Wegfalls der i.v.-Substitution massiv ansteigen wird.

Das ist nämlich auch etwas, was man immer im Hinterkopf behalten muss: Wir als Nicht-Hämophile, die nicht substituieren müssen, sagen: Na ja, die sind doch ihr Leben lang schon gewohnt, i.v. zu substituieren, das ist doch Teil ihres Lebens geworden. Ist es wirklich so entscheidend, darauf verzichten zu können? Ich sage, aus meiner Erfahrung mit den Patienten heraus: Ja, sich einmal weniger substituieren zu müssen, ist ein Gewinn. Aber gar nicht mehr substituieren zu müssen, ist ein massiver Lebensqualitätsgewinn für die Patienten.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Herr Wörmann, und dann habe ich Frau Loske.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe ein anderes Thema, wenn das okay ist.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Gerne.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es gibt einen deutlichen Dissens, den wir formuliert hatten, gegenüber der Vorgabe. Das betrifft die Kombinationstherapie. Das ist hier nicht thematisiert worden. Jetzt weiß ich nicht, ob das noch ein Dissens ist: Das, was uns verwirrt hatte, war in der Methodik, dass als Kombinationstherapie Faktor-IX-Präparate aufgeführt wurden und nach unserem Verständnis die Gentherapie eigentlich nicht mit Faktor IX kombiniert wird. Es ist halt die Idee, dass es substituiert wird und gar nicht mehr notwendig ist. Ist das kein Dissens mehr, oder liegen wir völlig falsch?

Für uns ist es relativ wichtig, weil wir die Kommentierung zur Kombinationstherapie nach den letzten Gesetzesveränderungen jetzt mitaufgenommen haben. Aber ich weiß nicht, ob Sie es hier thematisieren wollen.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Ja, das habe ich jetzt gar nicht als großen Diskussionspunkt vorgesehen. Sie sagen gerade: Die Gentherapie und die Faktor-IX-Präparate sind keine Kombinationstherapie. Es passiert eigentlich so gut wie nicht, dass wenn eine Gentherapie gegeben worden ist, dann noch Faktor-IX-Präparate hinzukommen. Ist das korrekt?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist der Kommentar der Fachgesellschaften, weil die Grundidee der Gentherapie ja ist, dass es nicht mehr notwendig ist.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Aber was passiert, wenn es dennoch vorkommt? – Herr Gromer.

Herr Dr. Gromer (CSL Behring): Das ist genau der Punkt, wie das hier zu verstehen ist. Das Ziel ist primär die Prophylaxefreiheit; das haben 96 Prozent der Patienten erreicht. Die Frage ist nur: Was passiert in den Fällen, wo Patienten durch ein Trauma, durch eine Operation doch noch mal was On-Demand brauchen? Wie wird das dann interpretiert, und wie wird die Überlappungsphase interpretiert, wenn die Patienten nicht gerade Gentherapie bekommen haben? Wir wissen, dass die Patienten der Studie nach drei Wochen prophylaxefrei waren. Aber in der Phase vorher oder in Einzelfällen kann es eben sein, dass da auch noch Faktorpräparate benötigt werden. Wie das zu interpretieren ist, dafür habe ich auch noch kein Verständnis.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Okay, das werden wir sehen. – Herr Wörmann, haben Sie noch eine Frage dazu?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Unser Verständnis vom GKV-FinStG war, dass es keine Kombinationstherapie gibt, sondern dass es Ausnahmen, sozusagen Interventionen wären, aber dass es nicht die Regel ist. Ist das eine völlige Fehlinterpretation?

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Ich glaube, ich halte mich zurück, das hier zu beantworten, weil wir ja jetzt noch in der Diskussion sind.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Okay.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Gibt es sonst noch etwas zu dem Thema Kombination? Wir haben es verstanden, dass Sie davon ausgehen, dass es eigentlich nicht kombiniert wer-

den sollte, weil es offenbar tatsächlich komplette Transfusionsfreiheit gibt. – Frau Loske, Sie hatten sich noch gemeldet, zu dem vorherigen Thema wahrscheinlich.

Frau Loske (CSL Behring): Ich wollte ergänzend noch etwas zur Lebensqualität sagen: Das ist genau der Aspekt, für den wir auch unter Anlegung der Responderschwellen gemäß den allgemeinen Methoden des IQWiG in der Studie tatsächlich einen Unterschied gesehen haben, nämlich beim Aspekt der Behandlung. Dahinter verbergen sich zum Beispiel Fragen, inwiefern die Patienten die Abhängigkeit vom Faktorkonzentrat oder eben die Häufigkeit der Injektionen, Komplikationen etc. als belastend empfunden haben. Und das ist eben die Domäne, in der sich der Unterschied tatsächlich auch hier bei uns schon in der Studie gezeigt hat.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Okay, nämlich durch die Messinstrumente, die Sie gerade am Anfang schon beschrieben hatten.

Frau Loske (CSL Behring): Genau.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Ich habe jetzt trotzdem noch mal eine Frage in Richtung der pharmazeutischen Unternehmer, und zwar geht es tatsächlich einmal um die Kosten. Sie hatten im Dossier eine jährliche Kostenberechnung angegeben. Üblicherweise werden bei uns auch in den Gentherapien einmal die tatsächlichen Kosten angegeben. Welche tatsächlichen Kosten entstehen der gesetzlichen Krankenversicherung?

Und ich frage Sie jetzt einfach noch einmal: Können Sie uns etwas dazu sagen, was dieses Präparat kostet? Das ist nämlich derzeit sehr schwierig abzuschätzen; denn eine jährliche Kostenangabe hilft natürlich nur, wenn man weiß, wie viele Jahre man das bezahlt.

Herr Neudörfer (CSL Behring): Die Frage nehme ich, Frau Dr. Behring. – Wir haben ja einen anderen Weg beschritten als andere Unternehmen, indem wir keinen Preis gelistet hatten. Das heißt natürlich nicht, dass es keine Kosten gibt. Wir haben dem G-BA, aber auch den Stakeholdern im Gesundheitssystem klar kommuniziert, was die Jahrestherapiekosten des ersten Jahres sein werden, und wir haben auch gesagt, dass dieser Weg beinhaltet, dass die GKV nicht mehr zahlt, als sie für die Prophylaxe mit den bisherigen Produkten bezahlen soll.

Das Zweite, die Langfristigkeit, ist eine Frage der Verhandlung, Frau Dr. Behring. Das ist etwas, was ich leider hier nicht beantworten kann. Das wird geeint werden mit dem GKV-SV, und dann wird es auch einen Betrag in der LAUER-Taxe geben.

Insofern: Für das erste Jahr, also bis zur Einigung – das wird auch hoffentlich in diesem Jahr passieren –, ist Kostenklarheit für die GKV. Alles andere ergibt die §-130b-Verhandlung.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Gut. Trotzdem noch mal vielen Dank auch für diese Antwort. – Gibt es noch dringende Fragen, die wir hier in der mündlichen Anhörung klären sollten und die für die Bewertung wichtig sind? Ich schaue noch mal in Richtung Bänke. – Da sehe ich jetzt erst mal nichts weiter, was hier noch auf dem Herzen liegt. – Dann, Herr Neudörfer, würden Sie noch einmal kurz zusammenfassen, was wir diskutiert haben? Dann würden wir nämlich die Anhörung beenden.

Herr Neudörfer (CSL Behring): Das mache ich gerne. Vielen Dank für die Gelegenheit, noch ein paar abschließende Worte zu sagen. Vielen Dank auch an die versammelten Damen und Herren für eine lebhafte Diskussion. – Ein paar aktuelle Punkte aus der Diskussion. Wir haben von den Klinikern unter anderem gehört, dass die Gentherapie für die Hämophilie B wesentliche Vorteile für Patienten bietet und von diesen auch als eine attraktive Option gesehen wird. Diese liegen unter anderem in der kontinuierlichen Expression des Faktor-IX-Spiegels im Blut. Auch wurde gesagt, dass die Expressionszeiten sehr langfristig sein können; 10 bis 15 Jahre wurden genannt, möglicherweise auch länger. Ebenso wurde die besondere Bedeutung dieser Gentherapie für die Verbesserung der Lebensqualität herausgestellt. Sich nicht mehr substituieren zu müssen, stellt einen wesentlichen Lebensqualitätsgewinn dar.

Ich möchte noch einmal eine Bitte an den G-BA richten, das gewählte Studiendesign in der HOPE-B-Studie, den sogenannten intraindividuellen Vergleich, nicht als einfaches einarmiges

Studiendesign zu werten, sondern für die Quantifizierung des Zusatznutzens von Hemgenix zu verwenden, da die Hämophilie B ideale Bedingungen für diese Form dieses Vergleichs liefert, da jeder Patient ja seine eigene Kontrolle ohne die Notwendigkeit eines komplexen Matchings ist. Auch ist in der HOPE-B-Studie die Erhebung der Vorher-Nachher-Daten einheitlich, prospektiv und in standardisierter Form innerhalb der Studie vorgenommen worden.

Abschließend möchte ich noch mal sagen, dass die Ergebnisse der 36-Monats-Daten die Ergebnisse der 24-Monats-Daten bestätigen und sehr robuste Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zu den bisherigen Datenschnitten gezeigt hatten und dass Hemgenix mit rund zwei Drittel Senkung der analysierten Blutungsrate im Vergleich zur Lead-In-Phase statistisch signifikant und klinisch relevant Ergebnisse zeigte. Die Faktor-IX-Aktivität erhöhte sich leicht von 37 auf 39 Prozent; es wurde ja hier auch noch mal in der Diskussion erwähnt, dass das ein relevanter Wert ist. Auch den für Patienten, aber auch für Kostenträger relevante Bereich des reduzierten Faktorverbrauchs – das waren 96 Prozent – möchte ich hier noch mal hervorheben.

Abschließend sind wir davon überzeugt, dass der Zusatznutzen von Hemgenix gegenüber den bisherigen Behandlungsoptionen mindestens beträchtlich, wenn nicht sogar erheblich ist. – In diesem Zusammenhang herzlichen Dank und auf Wiedersehen.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Wir danken auch. – Ich wünsche allen Beteiligten noch einen schönen Nachmittag. Auf Wiederschauen.

Schluss der Anhörung: 12:58 Uhr