

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Albutrepenonacog alfa

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. Oktober 2016
von 11.00 Uhr bis 11.50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Baxalta GmbH**:

Herr Dr. Keßel

Herr Müller

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

Frau Dr. Averwieser

Herr Dr. Schuster

Herr Dr. Sommerer

Herr Wilke

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

Herr Dr. Dr. Bassus

Frau Seitz

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

Frau Försterling

Herr Zucca

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

Herr. Dr. Klamroth

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel, leicht verspätet – aber das Leben hält ja manchmal Überraschungen bereit, die der Witterung oder sonstigen unabdingbaren Ereignissen geschuldet sind – zu der eigentlich für gestern vorgesehenen Anhörung im Rahmen des frühen Nutzenbewertungsverfahrens für I-delvion, ein Orphan zur Behandlung der Hämophilie B.

Basis des Stellungnahmeverfahrens und auch der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. September 2016, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer CSL Behring und Baxalta Shire Stellungnahmen abgegeben haben, zum anderen Sobi, dann Novo Nordisk, dann die DHG und die DGHO in einer gemeinsamen Stellungnahme, dann der BDDH e. V., dann als Kliniker Herr Dr. Brackmann – hier handelt es sich um den akademischen Direktor im Ruhestand des Hämophiliezentrum der Universität Bonn – und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss der guten Ordnung halber für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Das müssen wir ein bisschen genauer machen, weil wir dabei gegenüber gestern etwas durcheinandergeraten sind. Für Behring müsste Herr Dr. Sommerer da sein – jawohl, sehe ich –, dann Herr Wilke – ihn sehe ich auch –, dann Frau Dr. Averwenser – ja –, dann Herr Dr. Schuster – ja, habe ich gesehen –, ferner für Baxalta Herr Müller – ja – und Herr Dr. Keßel – ja –; dann ist für die DGHO Herr Dr. Klamroth eben hereingekommen – jawohl –, dann für Novo Nordisk Herr Dr. Bassus – ja – und Frau Seitz – ja –, dann für Swedish Orpan Frau Försterling – ja – und Herr Zucca – ja – und für den vfa Herr Rasch – ja. Seien Sie uns herzlich willkommen. Wie üblich gebe ich folgenden Hinweis zum Ablauf: Wir führen Wortprotokoll. Benutzen Sie deshalb bitte jeweils das Mikrofon und nennen Sie entsendende Institution oder Unternehmen, bevor Sie das Wort ergreifen.

Ich würde gern zu Beginn dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, die aus seiner Sicht die zu beanstandenden oder zu kritisierenden oder zu unterstreichenden Punkte aus der Dossierbewertung hier noch einmal in den Fokus zu rücken, will aber im Vorgriff zwei, drei Punkte nennen, die für uns in der heutigen Diskussion besonders bedeutsam sind. Uns würde insbesondere interessieren, wie der Stellenwert der Reduktion der Applikationsfrequenz von zweimal pro Woche auf einmal pro Woche zu betrachten ist: Welche Patientengruppen profitieren von dieser Änderung? Wie sieht die Praxis der Applikation aus? Dann geht es natürlich um die entscheidende Frage nach der Anwendbarkeit und der Übertragbarkeit der Ergebnisse, weil sich in der Studienpopulation ja nur vorbehandelte Patienten befanden, und um die Frage, zu welchem Zeitpunkt man bezüglich der Hemmkörperbildung einen möglichen Langzeitvorteil beurteilen können wird. Es ist ganz klar, dass wir dies zum gegenwärtigen Zeitpunkt eben noch nicht so exakt abschätzen können. Das sind aber nur zwei, drei Dinge, die auf alle Fälle angesprochen werden sollten. Daneben kann natürlich alles erörtert werden, was aus Ihrer Sicht wichtig und zielführend ist.

Frage: Wer möchte für den pU beginnen? – Frau Dr. Averwenser. – Bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Averwenser (CSL): Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst möchte ich mich ganz herzlich bedanken, dass wir heute die Gelegenheit zur Anhörung haben, da Sie den Termin von gestern auf heute verlegt haben. Deswegen vielen Dank, dass Sie alle es möglich gemacht haben, heute da zu sein, und dafür, dass wir hier heute noch einmal Stellung nehmen dürfen.

Zunächst möchte ich kurz das Team vorstellen. Zu meiner Rechten sitzt Herr Dr. Sommerer. Er ist Mediziner und für den medizinischen Teil des Dossiers verantwortlich. Zu meiner Linken sitzt Herr Dr. Schuster. Er ist Gesundheitsökonom und hat die Erstellung des Dossiers koordiniert. Daneben sitzt Herr Wilke; er ist Versorgungsökonom. Mein Name ist Elisabeth Averwesser. Ich bin Biologin und vertrete heute hier die Geschäftsführung.

Der Wirkstoff Albutrepenonacog alfa ist unter dem Namen Idelvion als Orphan Drug für die Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie B zugelassen. Hämophilie B ist eine angeborene Blutgerinnungsstörung, bei der zu wenig oder kein Gerinnungsfaktor vorhanden ist. Sie wird in die Schweregrade leicht, mittel und schwer eingeteilt. Diese Einteilung erfolgt auf Basis eines pharmakokinetischen Parameters, nämlich der Menge des endogen gebildeten Faktors IX. Nach der WHO gibt es eine Einteilung, wobei der betreffende Spiegel beim Schweregrad „schwer“ kleiner als 1 Prozent ist; von „mittelschwer“ oder „moderat“ spricht man bei Restaktivitäten von größer 1 Prozent oder kleiner gleich 5 Prozent, und von leichter Hämophilie spricht man bei Spiegeln größer 5 Prozent bis zu 40 Prozent.

Es gibt einen direkten Zusammenhang zwischen der Höhe der Faktor-IX-Restaktivität und den Blutungsraten. Bei Patienten mit Faktorspiegeln unter 1 Prozent haben wir im Mittel höhere Blutungsraten als bei Patienten mit Faktorspiegeln von größer 1 Prozent bis 5 Prozent, also bei der moderaten Hämophilie. Die Erkrankung ist bis heute nicht heilbar, und es ist seit vielen Jahren gängige Praxis und das Ziel der prophylaktischen Hämophilietherapie, dass Patienten mit einer schweren Hämophilie dauerhaft durch die individuelle Faktorgabe in den Bereich einer mittelschweren oder leichten Hämophilie angehoben werden, um damit die Blutungsneigung der Patienten zu reduzieren.

Mit den bisher verfügbaren, gängigen, herkömmlichen Präparaten fällt der Patient bei Dosierung gemäß Fachinformation am Ende des Zeitfensters von drei bis vier Tagen, das heißt, zweimal pro Woche, auf Talspiegel von um die 1 Prozent ab. Aufgrund der Fusion mit Albumin weist Idelvion ein im Vergleich zu den bisher verfügbaren Produkten verbessertes pharmakokinetisches Profil auf. Idelvion hat im Vergleich zu den herkömmlichen Produkten eine 4,3-fach verlängerte Halbwertszeit. Das bedeutet, dass es eine deutlich verlängerte Verweildauer im Blut hat.

In der Prophylaxe mit Idelvion werden daher anders als bei den bisher verfügbaren Produkten bei einer Dosierung gemäß Fachinformation Talspiegel von größer 5 Prozent nicht unterschritten. Selbst bei einem 14-Tages-Applikationsintervall finden wir am Ende der 14 Tage noch Spiegel größer als 5 Prozent. Nach Gabe zum Beispiel von 25 Einheiten Idelvion finden wir nach zehn Tagen auch noch höhere Spiegel als 5 Prozent. Ebenso finden wir bei Gabe von 50 Einheiten nach 14 Tagen noch Spiegel größer 5 Prozent. Das heißt, der Patient kann dauerhaft in den Bereich einer leichten Hämophilie angehoben werden.

So lässt sich auch erklären, dass Idelvion in einem indirekten historischen Vergleich zu anderen Produkten in der Prophylaxe eine Reduktion der annualisierten Gesamtblutungsrate um 44 Prozent und hinsichtlich der spontanen annualisierten Blutungsrate eine Verringerung von 55 Prozent gegenüber den bisher verfügbaren rekombinanten Produkten bewirkt. Diese Reduktion der Anzahl der Blutungen ist aus unserer Sicht ein patientenrelevanter Vorteil. Dieser verbesserte und längere Schutz war auch für uns als Hersteller eine Motivation, ein Produkt mit einer verlängerten Halbwertszeit zu entwickeln.

Aufgrund der bereits angesprochenen Fusion von Faktor IX und Albumin weist unser Produkt eine vierfach verlängerte Halbwertszeit auf. Das heißt, die Anzahl der intravenösen Behandlungen kann dadurch um mindestens 50 Prozent reduziert werden, bei Erwachsenen sogar um bis zu 75 Prozent. Was heißt das konkret? Herkömmliche Produkte werden im Moment alle drei bis vier Tage appliziert. Das heißt, ich gebe sie zweimal pro Woche und hochgerechnet auf ein Jahr 102-mal. Idelvion kann

nun alle sieben oder sogar alle 14 Tage und eventuell in Zukunft alle 21 Tage appliziert werden. Bei einer vierzehntägigen Anwendung haben wir nur 26 Applikationen im Jahr. Das bedeutete eine Reduktion im Vergleich zu den herkömmlichen Produkten von 75 Prozent.

Intravenöse Injektionen werden von den Patienten, besonders natürlich von Kindern, als schmerzhaft empfunden. Das ist selbstverständlich auch eine Belastung für die Eltern. Manche Eltern sind auch nicht in der Lage, die Injektion selbst durchzuführen, weil zum Beispiel die Venenverhältnisse der Kinder schwierig sind. In solchen Fällen ist jede Injektion oder Applikation mit einem Arztbesuch verbunden. Das heißt, bisher mussten die Eltern und Kinder zum Teil bis zu 100 Mal im Jahr einen Arzt aufsuchen, um die notwendige Faktor-IX-Injektion durchführen zu lassen.

Das wöchentliche oder zweiwöchentliche Behandlungsintervall mit Idelvion an einem festen Wochentag ist daher besonders für Kinder und deren Eltern eine Verminderung der Belastung durch diese Erkrankung. Für alle anderen Patienten ist dies natürlich ebenfalls ein relevanter Vorteil, der sich gegebenenfalls auch positiv auf die Therapietreue auswirken kann.

Bis zur Zulassung von Idelvion standen Hämophilie-B-Patienten nur Faktor-IX-Präparate zur Verfügung, die alle drei bis vier Tage appliziert werden mussten. Idelvion kann die Hämophilie B leider auch nicht heilen; aber den Patienten steht nun erstmals eine Therapie zur Verfügung, die aus unserer Sicht die folgenden patientenrelevanten Vorteile bietet: einen dauerhaften Faktorspiegel von über 5 Prozent in der Prophylaxe, die Reduktion der jährlichen Gesamtblutungsrate in der Prophylaxe und eine Reduktion der Injektionsfrequenz um mindestens 50 Prozent. Dies ist aus unserer Sicht ein für Kinder und Eltern signifikanter Vorteil.

An dieser Stelle würde ich jetzt gerne zu meinem Kollegen Herrn Dr. Sommerer überleiten, der noch einmal kurz auf die Ergebnisse der Extension-Studie eingehen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gern. – Bitte schön, Herr Dr. Sommerer.

Herr Dr. Sommerer (CSL): Vielen Dank, Frau Averwieser. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte anwesende Damen und Herren! CSL Behring hat einen beträchtlichen Aufwand betrieben, um ein umfassendes klinisches Entwicklungsprogramm für Idelvion durchzuführen. Die zulassungsbegründenden klinischen Phase-III-Studien bei Erwachsenen und Adoleszenten sowie bei Kindern wurden bereits erfolgreich abgeschlossen. In der Folge hatten Patienten die Möglichkeit, in eine Extensionsstudie mit dem Kürzel 3003 überzuwechseln, von der wir in unserem Dossier und in unserer schriftlichen Stellungnahme bereits berichteten.

In der aktuell noch laufenden Extensionsstudie werden für Erwachsene und Adoleszente sowie für Kinder verlängerte Therapieintervalle von zehn und 14 Tagen evaluiert. Darüber hinaus können Erwachsene in ein 21-tägiges Dosisregime überwechseln. Der Wechsel in verlängerte Therapieintervalle erfolgt protokollgemäß nach fest definierten Kriterien.

Ergänzend teile ich Ihnen nun aktuelle Zwischenergebnisse aus dieser noch laufenden Studie wie folgt mit: Ich weise explizit darauf hin, dass es sich hierbei um vorläufige Zwischenergebnisse von teils aktuell nicht zugelassenen Dosierungsschemata handelt. Insgesamt 83 Patienten setzten die prophylaktische Behandlung in der Extensionsstudie fort. Bei keinem dieser vorbehandelten Patienten entwickelten sich Hemmkörper oder Antikörper gegen Idelvion. 87 Prozent der Patienten älter als 12 Jahre wechselten von wöchentlichen auf zehn- bis 14-tägige Prophylaxeintervalle. Zehn Erwachsene wechselten von einem 14-tägigen zu einem 21-tägigen Intervall. 46 Prozent der Kinder jünger als 12 Jahre wechselten zu einem zehn- oder 14-tägigen Intervall. Die verlängerten Therapieintervalle, also alle zehn, 14 oder 21 Tage bei erwachsenen und adoleszenten Patienten, gingen mit einer

medianen annualisierten Spontanblutungsrate oder AsBR von jeweils 0,01 einher. Bei pädiatrischen Patienten fand sich für das zehntägige Dosierungsintervall ebenfalls eine mediane AsBR von 0,0 und für das 14-tägige Dosierungsintervall eine mediane AsBR von 1,16.

Diese vorläufigen Ergebnisse bestätigen die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase-III-Studien und zeigen, dass die positiven pharmakokinetischen Eigenschaften in Idelvion verlängerte Dosierungsintervalle bei zugleich niedrigen Blutungsraten ermöglichen können. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön. – Das war es? – Herzlichen Dank für diese Einführung.

Ich würde einmal mit einer Frage an die DGHO und die DHG beginnen, die heute in Personalunion hier vertreten sind. Sie haben in Ihrer Stellungnahme auch die verlängerte Halbwertszeit als ganz wesentlich herausgestellt und sind zu dem Ergebnis gekommen, dass ein Zusatznutzen in der Möglichkeit der Verlängerung der Infusionsintervalle liegen könne. Allerdings haben Sie dann in der Stellungnahme verschiedene andere Dinge angesprochen, aus denen Sie aber in Ihrem zusammenfassenden Fazit keinen Zusatznutzen ableiten. Sie haben positiv bemerkt, dass es eben keine Bildung von anti-Faktor-IX-Antikörpern in den Zulassungsstudien gegeben habe, was ja ein besonderes Problem bei der Hämophilie-Behandlung darstellt. Sie haben darauf hingewiesen, dass wir hier auch bei den Blutungsereignissen eigentlich im normalen Rahmen dessen liegen, was bei anderen Produkten zu erkennen ist.

Für mich ergibt sich deshalb die Fragestellung – die Verlängerung der Halbwertszeit und damit die Verlängerung der Infusionsintervalle sind als möglicherweise Zusatznutzenrelevantes Tatbestandsmerkmal klar –: Wie ordnen Sie die nicht eintretende Bildung von Anti-Faktor-IX-Antikörpern in Zulassungsstudien ein? Sagen Sie, da brauchen wir noch einen längeren Beobachtungszeitraum, da brauchen wir mehr Patienten, damit daraus noch etwas abgeleitet werden kann? Ich frage dies, weil es für mich immer ein solcher Faktor ist, bei dem man sagt, das ist nun wirklich ein großes Problem bei den Hämophilie-Patienten. Da hätte ich gern vielleicht noch zwei, drei Sätze, Herr Dr. Klamroth, um eben klarzumachen, wieso das jetzt zwar angesprochen, bei der Nutzenbewertung dann aber ausgeklammert wird. – Bitte schön.

Herr Dr. Klamroth (DGHO): Vielen Dank, Herr Hecken. Das sind natürlich relativ viele Fragen auf einmal.

Ich möchte am Anfang Folgendes sagen: Das Grundprinzip der Substitution wird durch das Präparat nicht verändert. Wir ersetzen den fehlenden Faktor IX, und das können wir jetzt einfacher und bequemer für die Patienten machen, indem sie das nicht so häufig intravenös spritzen müssen. Man muss hinzufügen: Der historische Vergleich ist nicht so ganz redlich, denn unsere Therapieschemata haben sich über die Zeit deutlich geändert, sodass man heute auch mit den existierenden Produkten eine Prophylaxe machen kann, bei der man die gleichen Blutungsraten wie mit dem neuen Präparat erreicht. Man muss einfach nur mehr geben und es häufiger geben.

Die Hemmkörperbildung ist bei der Hämophilie B ein viel geringeres Problem als bei der Hämophilie A. Bei der Hämophilie B treten diese Hemmkörper nur in 3 bis 5 Prozent bei diesen zuvor unbehandelten Patienten auf, sodass man dazu in Bezug auf dieses Produkt eigentlich noch überhaupt gar nichts sagen kann, weil die entscheidende Patientengruppe die zuvor unbehandelten Patienten sind, die in diesen Studien noch überhaupt nicht behandelt worden sind. Das waren alles zuvor bereits behandelte Patienten. Von daher besteht da die Hoffnung, ja, aber bisher lässt sich darüber keine Aussage treffen, dass das wirklich ein Vorteil ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klare Aussage, danke schön. – Wen haben wir jetzt? Weitere Fragen? – Herr Kulig, bitte.

Herr Kulig: Ich habe zwei Fragen. Was ist denn für den Patienten das Wichtigste und Augenscheinlichste, wenn er bei einer Bedarfstherapie die Blutung behandelt? Geht es darum, dass die Blutung möglichst schnell stoppt, geht es um Schmerzen? Welches sind die Kriterien für einen Patienten? Gibt es da Unterschiede, wenn er auf einer Bedarfsbehandlung ist oder bei einer prophylaktischen Behandlung, weil da vielleicht eine Restaktivität des Produkts noch vorhanden ist? Das würde mich einmal von einem Firmenvertreter oder auch den Fachgesellschaften interessieren.

Die zweite Frage bezieht sich dann auf nicht behandlungsbedürftige Blutungen. Aber das frage ich dann nachher.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Zuerst einmal die Firma, dann die Patientenvertretung.

Herr Dr. Sommerer (CSL): Vielen Dank. – Zur ersten Frage: In der Bedarfsbehandlung ist aus unserer Sicht vorrangig, dass die Blutung zum Stehen kommt, das heißt, dass die Blutung effektiv behandelt wird. Dazu konnten wir in unserem klinischen Studienprogramm zeigen, dass in weit über 90 Prozent der Fälle Blutungen effektiv behandelt wurden, nämlich in 94 Prozent der Fälle für die Patienten älter als 12 Jahre und konkret in 96 Prozent der Fälle bei den Kindern jünger als 12 Jahre. Die Einschätzung erfolgte in diesem Fall durch den behandelnden Arzt, und die Einschätzung wurde in den genannten 94 bzw. 96 Prozent der Fälle als exzellent oder gut betrachtet. Das sind im Übrigen vergleichbare Werte, wie man sie auch, wie Herr Dr. Klamroth gerade schon ansprach, bei anderen Faktorpräparaten sehen würde. Auch hier konnten wir für unser Produkt eine gleich gute Wirksamkeit in unserem Studienprogramm sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich die Meldung eines Patientenvertreters. – Herr Kalnins, bitte, dann Frau Müller und Herr Kulig.

Herr Kalnins: Ich möchte nur eine Anmerkung zu der Frage machen. An sich ist heute der Standard, dass wir diese Patienten mit einer Prophylaxe behandeln und nicht auf Bedarf, wie Sie es am Anfang erst einmal dargestellt haben.

Das Nächste, was ich jetzt vielleicht direkt anschließen kann, ist das Statement der themenbezogenen Patientenvertretung. Wir sehen hier wirklich eine Win-win-Situation tatsächlich für alle Gruppen: a) Die Patienten brauchen sich weniger zu spritzen. b) Es ist zu erwarten, dass die Faktorspiegel höher sind und dadurch weniger spontane Blutungen eintreten werden. c) Insgesamt dürften für die Kostenträger dadurch auch die Gesamtjahresbehandlungskosten sinken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller und dann Herr Kulig.

Frau Dr. Müller: Ich hätte noch einmal eine Frage an die Fachgesellschaften oder die Kliniker, weil die Applikationsfrequenz eben kurz angesprochen wurde: Wie ist das in der Realität, wie ist das bei Kindern, wie ist es bei Jugendlichen? Es wurde hier vom pharmazeutischen Unternehmer angesprochen, dass tatsächlich intravenöse Applikation teilweise durch die Eltern durchgeführt wird. Wie sehen Sie das? Wie sind Ihre Erfahrungen? Wie problematisch ist es bei diesen Kindern und Jugendlichen? Wie gehen sie damit um? Welche Erfahrungen gibt es mit Applikation durch Ärzte, mit Applikation durch Eltern? Das ist ja eine Sondersituation. Wir haben häufiger subkutane Applikation, wenn wir so etwas diskutieren; intravenös ist ja noch einmal etwas anderes.

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

Herr Dr. Klamroth (DGHO): Das ist auf jeden Fall ein Problem; das muss man ganz klar sagen. Wir fangen die Therapie bei den Patienten mit einer schweren Hämophilie heutzutage im Alter von zehn, zwölf Monaten an. Das können Sie sich vorstellen: Das sind kleine Kinder; sie werden in der Regel dann noch in den Kopf in die Vene gespritzt. Die Eltern lernen es relativ zügig. Da macht es aus meiner Sicht durchaus einen Unterschied aus, ob ich das im Gegensatz zu zweimal pro Woche nur einmal pro Woche oder gar nur alle zwei Wochen geben muss.

Bei den Jugendlichen, so denke ich, ist es eher keine Frage der Technik – der venöse Zugang klappt in der Regel gut –, sondern eher eine Frage der Adhärenz des Patienten an die empfohlene Therapie, und auch da ist es zumindest vorstellbar, obwohl das nicht direkt gezeigt worden ist, dass seltenere Injektionen die Therapieadhärenz fördern, wenn ich das also nur alle zwei Wochen und nicht zweimal pro Woche machen muss. Zumindest nach unserer Vorstellung hat dies für die Adhärenz des Patienten durchaus Vorteile.

Folgendes möchte ich noch einmal betonen: Ich glaube nicht, dass die Effektivität besser ist, weil wir mit der heutigen Therapie genau die gleichen Faktorspiegel erzielen können, wenn wir die Präparate einfach mehr und häufiger geben. Aber der Patient macht wahrscheinlich deutlich besser mit, und dadurch wird die Therapie verbessert – dies als Spekulation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, Nachfrage.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, das hat es für mich schon sehr viel plastischer gemacht, vor allem auch die Bemerkung mit den Säuglingen und den Kopfvenen. Das ist ja alles nicht einfach.

Jetzt noch einmal zu den Jugendlichen: Wir haben jetzt gesagt, es ist nicht gezeigt worden, aber Sie gehen davon aus, dass möglicherweise die Adhärenz bei selteneren Applikationen besser werde. Erleben Sie es häufiger, dass Jugendliche – ich sage es einmal so salopp –, so wie sie es in anderen Bereichen tun, dann wirklich schwänzen, oder kommt das nicht vor oder selten vor?

Herr Dr. Klamroth (DGHO): Doch, das ist sehr treffend formuliert. Wir versuchen jetzt aus der Erfahrung, vor der Pubertät die Verantwortung der Heimselbstbehandlung in die Hände des Kindes zu legen. Das heißt, sie lernen mit zehn, elf, zwölf Jahren, selber diese intravenöse Injektion vorzunehmen, damit es in der Pubertät nicht gegen Mutter, Vater, Eltern instrumentalisiert wird. Aber es gibt bei allen diesen jungen Männern eine Phase der Rebellion. Je nachdem, wie gut sie vorher geführt worden sind, kommen sie schnell wieder zurück, sodass sie regelmäßig spritzen; aber viele spritzen dann über einen gewissen Zeitraum auch nur sporadisch. Insofern glaube ich schon, dass dieses Präparat mit der verlängerten Halbwertszeit an dieser Stelle deutliche Vorteile hat. Wenn ich da nämlich nur sporadisch spritze, habe ich im Idealfall für drei Wochen Schutz, mit dem anderen Präparat nur für drei bis fünf Tage.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Auch dazu, Frau Grell? – Dann würde ich Frau Grell dazwischen nehmen, weil es auch zu diesem Punkt ist. – Ich nehme jetzt mit Befriedigung zur Kenntnis, dass es bei der heutigen Jugend noch Phasen der Rebellion gibt, und sei es nur bei der Adhärenz in Bezug auf Arzneimittel. Das hätte ich gar nicht so gedacht. – Aber bitte schön, Frau Grell, von der Rebellion zurück zur Evidenz.

Frau Dr. Grell: Haben Sie einen Überblick, wie viele Patienten einen dauerhaften Zugang mittels Port und Shunt haben? Das findet sich ja auch auf Ihrer Webseite. Wir haben auch reichlich Anträge in diese Richtung. Insofern wäre das die Frage.

Herr Dr. Klamroth (DGHO): Da gibt es verschiedene überzeugende Theorien. In Deutschland generell versuchen wir, Ports und Shunts zu vermeiden. Das heißt, wir versuchen, nach Möglichkeit die Venen des Kindes zu nutzen. Es gibt andere Länder, zum Beispiel Finnland, in denen jedes hämophile Kind mit dem zwölften Lebensmonat einen Port implantiert bekommt, über den dann die intravenöse Applikation erfolgt, mit dem Risiko der Portinfektion und anderen Nachteilen, sodass wir dies in Deutschland eigentlich eher zu vermeiden suchen.

Es gibt aber Patienten, die so schlechte venöse Verhältnisse haben, um die Prophylaxe zu ermöglichen, dass man dann in Deutschland eher einen Port oder seltener dann einen Shunt ähnlich wie bei Dialysepatienten implantiert. Das liegt bei uns am Zentrum im niedrigen einstelligen Prozentbereich. Das sind jetzt bei uns ungefähr zwei Patienten von 150, die einen Shunt haben, und es sind sieben Patienten mit einem Port.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Grell, Nachfrage.

Frau Dr. Grell: Wir sehen auch, dass das eine gewisse Heterogenität hat, soweit wir das aus der Begutachtungserfahrung kennen. Aber auf Ihrer Webseite findet sich ja, dass auch DGHO-Vorstandsmitglieder dies täglich implantieren. Insofern kann es nicht so ganz selten sein.

Herr Dr. Klamroth (DGHO): Das ist natürlich eine andere Patientengruppe. Patienten mit einer Krebserkrankung, die eine Chemotherapie brauchen, bekommen natürlich routinemäßig einen Port implantiert. Aber der hämophile Patient zur Behandlung seiner Blutungsneigung bekommt routinemäßig nur dann einen Port implantiert, wenn er eine Immuntoleranztherapie benötigt. Das bedeutet täglich zweimalige intravenöse Injektionen, und das schafft kein normales Venensystem des ein-, zwei- oder dreijährigen Kindes.

Frau Dr. Grell: Entschuldigung, das war ein Missverständnis. Ich zitiere von der Hämophilie-Webseite Ihrer Fachgesellschaft im Forum der DHG, wo als Antwort auf eine Frage nach Hämophilie und Kleinkind gesagt wird, ein Vorstandsmitglied implantiere das täglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die DHG sitzt hier in Person von Herrn Klamroth.

Herr Dr. Klamroth (DGHO): Ich würde das ganz klar dementieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

(Zuruf von Frau Dr. Müller)

Frau Dr. Grell: Hier geht es nur um die Hämophilie, und Skandinavien hat das regelmäßig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Ordnungsruf: Wir sollten hier keine Diskussionen unter den Bänken führen, weil die Bänke hier die Stellungnehmer eingeladen haben, um ihnen Fragen zu stellen. Also, wenn es hier Aufklärungsbedarf zwischen Kassenärzten und Kassen oder im Medizinischen Dienst gibt, dann bitte ich ihn nach Ende der Anhörung hier hinreichend zu befriedigen; ich stehe zur Verfügung. Wir sollten jetzt eben Fragen stellen, und wer was auf seiner Website hat, das nehmen wir zur Kenntnis, und das werden wir dann eben auch noch überprüfen. – Das nächste Fragegerecht hat Herr Kulig, dann Frau Teupen.

Herr Kulig: Noch einmal eine Nachfrage zu meiner ersten Frage; sie bezog sich nämlich hauptsächlich auf die Bedarfsbehandlung, auch wenn das nicht unbedingt der Standard sein mag. Trotzdem war sie für uns schwierig zu beurteilen. Sie haben es ja in Ihrer Studie auch untersucht. Deswegen noch einmal: Sie sprachen von Zufriedenheit der Patienten. Aber meine Frage war, welche Kriterien für die Patienten wichtig sind. Zufriedenheit ist nur ein Begriff. Aber was geht wirklich ein? Was ist wichtig für den Patienten, und welche Kriterien sollten da abgefragt werden? – Dies noch einmal zur ersten Frage.

Die zweite Frage bezieht sich auf den Stellenwert der nicht behandlungsbedürftigen Blutungen. Welche Möglichkeiten gibt es, diese am besten zu erfassen, welche Rolle spielen sie, und wie kann man sie valide erfassen, um auch diese zu beurteilen? Ich meine, Sie haben sie ja auch in Ihren Studien erfasst und dargestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Sommerer? – Bitte schön, Herr Sommerer.

Herr Dr. Sommerer (CSL): Vielen Dank für die beiden Fragen. – Um noch einmal auf Ihre erste Frage zurückzukommen: Meine Antwort bezog sich nicht auf die Patientenzufriedenheit, sondern auf die Beurteilung der hämostatischen Wirksamkeit, also die Beurteilung dessen, ob nach Infusion von Idelvion die Blutung wirkungsvoll behandelt wurde. Darauf bezogen sich die beiden von mir genannten Zahlen. Die Einschätzung erfolgte durch den behandelnden Arzt.

Vielleicht ergänzend noch hierzu: Als Gütekriterium wird in diesem Zusammenhang, in diesen klinischen Studien nicht nur mit Idelvion, sondern auch mit anderen Faktorpräparaten in der Behandlung der Hämophilie B sowie im Übrigen auch der Hämophilie A der Aspekt herangezogen, wie viele Injektionen erforderlich werden, um eine Blutung erfolgreich zu behandeln. Hier haben wir gefunden, dass in der Altersgruppe der Patienten größer gleich 12 Jahre mit Idelvion 99 Prozent aller Blutungen mit ein oder zwei Injektionen erfolgreich behandelt werden konnten. In dem Patientenkollektiv der Kinder, also der Patienten jünger als 12 Jahre, wurden 97 Prozent aller Blutungen mit ein oder maximal zwei Infusionen erfolgreich behandelt, sodass sich aus meiner Sicht die Antwort, die ich vorhin schon gab, nur wiederholen lässt: Das wichtigste Kriterium ist die erfolgreiche Behandlung der Blutung. Aber vielleicht wäre die Patientensicht hierzu noch heranzuziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend dazu Herr Dr. Klamroth.

Herr Dr. Klamroth (DGHO): Noch einmal zu den nicht behandlungsbedürftigen Blutungen: Eigentlich gibt es keine nicht behandlungsbedürftigen Blutungen. Es gibt den Begriff der subklinischen Blutung, die der Patient nicht bemerkt und von denen wir annehmen, dass sie dann auftreten, wenn der Faktorspiegel über einen längeren Zeitraum kleiner 1 Prozent ist, und die auch langfristig zu einer Gelenkschädigung führen können. Der Vorteil der hoch dosierten Prophylaxe wäre, dass man den Spiegel dauerhaft deutlich über 1 Prozent hält, um diese subklinischen Blutungen zu verhindern.

Was die Effektivität des Produktes in der Behandlung akuter Blutungen angeht, die traumatisch ja immer auftreten können, sehen wir eigentlich keinen Unterschied zu den Standard-Faktor-IX-Präparaten. Von einem theoretischen Gesichtspunkt her müsste ich mit diesem Produkt eigentlich seltener nachspritzen, weil die Halbwertszeit natürlich länger ist und dadurch die zweite Gabe möglicherweise bei einem Standardprodukt häufiger sein könnte. Ich formuliere es einmal ganz vorsichtig, weil das natürlich nicht direkt verglichen worden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Aber Sie hatten ja eben bereits ausgeführt, von der Wirksamkeit her sähen Sie eigentlich keinen Unterschied. Was eine Rolle spielen kann, ist eben der theoretisch niedrigere Faktorverbrauch durch die verlängerte Halbwertszeit und dann möglicherweise – ich glaube, darauf zielte die Frage von Herrn Kulig ab – das bessere Befinden des Patienten, weil er eben nicht zweimal pro Woche oder jede Woche, sondern möglicherweise nur alle 14 Tage einer entsprechenden Injektion bedarf. – Herr Wilke, Sie hatten sich dazu gemeldet.

Herr Wilke (CSL): Sehr geehrter Herr Professor, sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank. – Herr Kulig, ich halte die Frage für sehr wichtig. Ja, es gibt auf der einen Seite die Beantwortung aus der Sicht der Wirksamkeitsparameter, und auf der anderen Seite gibt es natürlich all die emotionalen Aspekte und Soft Skills, die die Patienten auch haben. Das sind allein schon einmal die Angst vor einer Blutung, die Angst vor den Langzeitkomplikationen, die Angst vor den kleineren Blutungsepisoden, die sie haben. Aus dieser Angst – das wissen wir auch aus sehr vielen Gesprächen mit den Kostenträgern – resultieren eben auch Zusatzinjektionen, um den Spiegel zu halten, um Lebenssituationen zu überstehen usw. Dazu gibt es verschiedene Patientenbefragungen auf europäischer Ebene, aber auch auf der deutschen Ebene, innerhalb derer Patienten genau diese emotionalen Geschichten adressiert haben. Da sehen wir eben tatsächlich einen Benefit durch einen hohen Spiegel mit einem großen Applikationsintervall, die Patienten dahin zu bringen, ihnen mehr Flexibilität in ihrer Lebensführung zu geben. Das waren solche Aspekte, die die Patienten immer wieder adressiert haben: Angst vor Blutungen, Angst vor Langzeitkomplikationen, Stabilisierung der Situation, diese emotionalen Dinge. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wilke. – Frau Teupen, dann Herr Müller.

Frau Teupen: Sie haben es gerade noch einmal ganz gut beschrieben, was die Patienten betrifft. Jetzt zu meiner Frage: Sie haben zumindest in einer Studie 2013 den HAEMO-QoL eingesetzt, jedoch nur bei Kindern. Wieso geschah dies nicht auch bei den wirklich interessanten Gruppen der Jugendlichen, um zum Beispiel genau das abbilden zu können, was im Raum steht? Für den historischen Vergleich hätte man natürlich auch noch den SF-36 einsetzen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Herr Sommerer.

Herr Dr. Sommerer (CSL): Vielen Dank für die Frage, Frau Teupen. Dazu lässt sich aus unserer Sicht nur antworten: CSL Behring ist ein global agierendes Unternehmen. Die klinischen Studien und das gesamte klinische Studienprogramm wurden demgemäß von globaler Seite aus geplant. Dementsprechend kann ich leider nur antworten: Die Konzeptionierung ist so erfolgt, wie sie erfolgt ist, und deshalb ist leider eine Quality-of-Life-Messung nur in der Studie für die pädiatrischen Patienten, also in der Studie 3002, erfolgt, leider nicht in der Erwachsenen-Studie oder im Rahmen des übrigen Studienprogrammes.

Zur Frage nach dem herangezogenen Instrument: In unserer Studie ist der HAEMO-QoL als Quality-of-Life-Instrument zur Messung der krankheitsspezifischen Lebensqualität herangezogen worden. Wie Sie bereits sagten, waren es in anderen Studien SF-36 oder EQ-5D. Auch hier lässt sich nur sagen: Die hier im Raum Anwesenden hatten leider keinen Einfluss auf die Planung und Konzeptionierung des klinischen Studienprogrammes.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Müller und dann Herr Mayer.

Herr Müller: Ich habe eine Frage an Herrn Klamroth. Können Sie etwas zur Lebenserwartung von Hämophilie-IX-Patienten in Deutschland im Verhältnis zur Normalbevölkerung sagen? Gibt es dazu Daten? Könnten Sie vielleicht auch noch etwas zur Morbidität dieser Patienten sagen?

Herr Dr. Klamroth (DGHO): Wir gehen davon aus, dass ein Kind, das heute mit Hämophilie geboren wird, praktisch mit der modernen Substitutionstherapie eine annähernd normale Lebenserwartung hat. Wir können es jetzt mit den aktuellen Zahlen schlecht beurteilen, weil ein großer Teil der Patienten mit schwerer Hämophilie mit HIV und mit Hepatitis C infiziert worden ist. Die HIV-Patienten sind in der Regel jetzt schon verstorben. Diejenigen, die derzeit noch leben, werden jetzt mit der doch sehr effektiven Therapie behandelt. Momentan versterben fast die meisten Patienten an Folgen der Leberzirrhose oder am hepatozellulären Karzinom, wenn die Hepatitistherapie nicht erfolgreich war, sodass man das für die jetzigen Patienten noch nicht sagen kann. Aber mit der heutigen sicheren Therapie haben die Kinder unter der modernen Substitution eine annähernd normale Lebenserwartung.

Hinsichtlich der Morbidität sind die Gelenkschäden durch Blutungen in die Gelenke am gravierendsten. Diesen Parameter kann man in diesen kurzfristigen Studien nur sehr schwer erfassen, weil dies eine Entwicklung über zehn, 20 Jahre ist. Wenn Kinder Blutungen in die Gelenke erleiden, bekommen sie mit 30 oder 40 Jahren die kaputten Gelenke und brauchen dann ihren Gelenkersatz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung dazu, Patientenvertretung.

PatV: Zur Frage von Herrn Müller: Es gibt eine amerikanische Studie, die aussagt, dass die Hämophilen, selbst wenn man HCV und HIV herausrechnet, eine um etwa 12 Jahre verkürzte Lebenserwartung haben. Nun ist diese Studie auch schon etwas älter, sodass sich zwischenzeitlich dieser Zeitraum verringert haben könnte; aber insgesamt ist ansonsten noch mit der Verringerung der Lebenserwartung zu rechnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich werte die Gestik und Mimik von Herrn Dr. Klamroth so, dass er sagt: Die vom themenbezogenen Patientenvertreter vorgetragene Evidenz ist ihm in dieser Form nicht bekannt.

Herr Dr. Klamroth (DGHO): Die Amerikaner können wir nicht zählen; da ist ja über die Hälfte nicht versichert. Sie haben ja gar keine adäquate Therapie. Das ist meines Erachtens kein guter Vergleich.

Wenn man es mit den Zahlen aus England vergleicht, die das beste Register haben, so hat sich die Lebenserwartung dort relativ gut angenähert. Sie ist nur noch um wenige Jahre verkürzt, von Daten aus dem Jahr 2000, sodass ich immer noch heute sagen würde, unter der modernen Therapie annähernd normal. Ich habe nicht gesagt, die gleiche Lebenserwartung, aber eine annähernd normale Lebenserwartung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay; dann haben wir das auch geklärt. – Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Ich will nur noch einmal ganz kurz nachfragen, weil ich ein bisschen verwirrt war. Sie haben vorhin neue Daten zu verlängerten Dosisintervallen vorgestellt. Ich wollte jetzt wissen: Wie ist jetzt noch einmal aktuell der Stand? Was ist die für die Nutzenbewertung vorliegende empfohlene zulassungskonforme Anwendung? Wie oft muss es injiziert werden? Es geht einfach um einen Vergleich, weil wir jetzt von zwei bis drei Wochen gesprochen haben. Ist es jetzt Fakt, dass sie alle drei Wochen spritzen können, oder wie lautet momentan die Empfehlung?

Herr Dr. Sommerer (CSL): Die Zulassung in Deutschland sieht aktuell so aus, dass das Dosierregime für erwachsene Patienten, also für Patienten größer 12 Jahre – so wurde es hier auch im Rahmen der Studien definiert –, 35 bis 50 Einheiten Idelvion pro Kilogramm Körpergewicht einmal die Woche vorsieht. Bei Patienten, die auf diesem Therapieregime stabil sind, kann auch mit 75 Einheiten alle zwei Wochen behandelt werden. Bei Kindern sieht das Label aktuell 35 bis 50 Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht einmal pro Woche vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Daten, die Sie eben vorgetragen haben, waren aus meiner Sicht aus der derzeit laufenden Extensionsstudie herausgezogen, das heißt aus etwas, wozu Sie noch gar keine Zulassung haben, sondern bei dem Sie jetzt überlegen, wie man es eben verlängern kann, nicht?

Herr Dr. Sommerer (CSL): Das ist korrekt. Das ist die derzeit laufende Studie 3003.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also sind sie für die derzeitige Nutzenbewertung nicht von Relevanz. Das ist ja Ihre Frage? – Okay. – Ja, gerne, Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Ganz kurz noch einmal eine Nachfrage: Welche Kriterien haben Sie da angelegt? Wie lange muss man mit der wöchentlich einmaligen Behandlung laufen können, um dann das Intervall zu verlängern, bzw. was wird an Untersuchungen gemacht? Geht es dann um die Spontanblutungen, oder werden da irgendwelche Faktorbestimmungen oder irgendetwas vorgenommen, was dann sozusagen die längere Intervalldauer ermöglichen könnte?

Herr Dr. Sommerer (CSL): Die Kriterien in der klinischen Studie 3001 – es geht ja hier um die Erwachsenen- und Adoleszenten-Studie – sahen wie folgt aus: Patienten, die auf einem Therapieregime einmal pro Woche mit Idelvion stabil waren, das heißt, eine stabile Dosis über einen gewissen Zeitraum erhielten, die innerhalb der letzten vier Wochen, also innerhalb des letzten Monats vor geplanter Dosisumstellung, keine Spontanblutung erlitten und die auf ein verlängertes Therapieregime umgestellt werden wollten, konnten dies tun, sofern die wöchentlich zu applizierende Dosis kleiner gleich 40 Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht betrug. Diese Patienten qualifizierten sich für eine Umstellung auf einmal alle 14 Tage.

Sofern sich die wöchentliche Dosierung auf kleiner gleich 50 Einheiten pro Kilogramm und größer 40 Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht belief, waren diese Patienten qualifiziert, in ein Therapieregime einmal alle zehn Tage zu wechseln. Also, kleiner 50, größer 40 – einmal alle zehn Tage, kleiner gleich 40 – einmal alle 14 Tage, sofern in den letzten vier Wochen keine Spontanblutungen vorlagen.

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

Herr Dr. Mayer: Ganz kurze letzte Nachfrage: Das steht doch so in der Fachinformation, übernommen aus der Studie? Das heißt, der Patient oder der Arzt wird dann genau diese Vorgehensweise nachvollziehen müssen?

Herr Dr. Sommerer (CSL): Exakt. In der Fachinformation steht es mit anderen Worten. Es steht darin, dass der Patient auf diesem Initialregime stabil sein sollte und dass dann verlängerte Therapieintervalle infrage kämen. Bei der Dosierung einmal alle 14 Tage werden 75 Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht empfohlen.

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

Herr Kulig: Meine Nachfrage bezieht sich genau auf Ihre Ausführungen, dass man ungefähr vier Wochen beobachtet und man dann, sofern die Patienten stabil sind, also keine Spontanblutungen haben, auch das Intervall verlängern kann. Die Ergebnisse hinsichtlich der annualisierten Blutungsraten zeigen, dass sie ja doch sehr selten sind. Reichen angesichts dessen vier Wochen aus, um zu entscheiden, ein Therapieregime umzustellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sommerer.

Herr Dr. Sommerer (CSL): Die Frage, ob eine Umstellung in ein verlängertes Therapieintervall Sinn macht, wurde im Rahmen unserer klinischen Studien natürlich aufgrund einer Entscheidung zwischen dem behandelnden Arzt und dem Patienten beantwortet. Also, es wurde nicht am grünen Tisch entschieden. Es war auch keine Vorgabe von uns, dem pharmazeutischen Unternehmer, dass eine Umstellung erfolgen musste, sondern dies war lediglich eine Option, die im Rahmen der klinischen Studie 3001 nach 26 Wochen Behandlung auf einem Therapieregime, nämlich einmal alle sieben Tage, den Patienten im Prophylaxe-Arm 1 offenstand, um während der zweiten Hälfte der Studie dann in einem verlängerten Therapieintervall entweder einmal alle zehn Tage oder einmal alle 14 Tage zu verbleiben. Den Patienten stand aber auch offen, für die zweite Hälfte der Studie mit der Therapie einmal alle sieben Tage fortzufahren.

Ich gebe Ihnen völlig recht: Die Hochrechnung einer annualisierten Blutungsrate oder annualisierten Spontanblutungsrate – je nachdem, welchen Teil man betrachten möchte – machte natürlich keinen Sinn, wenn man nur vier Wochen betrachtete. Deshalb wurden in unserer klinischen Studie lediglich für jene Patienten annualisierte Spontanblutungsrate errechnet, die Minimum 12 Wochen Behandlung erfahren haben. Für die Entscheidung des behandelnden Arztes, ob eine Verlängerung der Therapieintervalle sinnvoll ist, macht aus meiner persönlichen Sicht eine längere Betrachtung Sinn. Im Rahmen unserer klinischen Studie war eben dieses Vier-Wochen-Kriterium angelegt worden. Anders herum gab es aber auch die Möglichkeit, dass Patienten, die auf einem verlängerten Therapieintervall nicht stabil waren, wieder zurück in ein verkürztes Therapieintervall wechseln konnten. – Ich hoffe, das beantwortet Ihre Frage.

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

Herr Dr. Klamroth (DGHO): Vielleicht noch einmal etwas aus dem klinischen Alltag: Wir haben ja im Erwachsenenalter häufig eine sehr individualisierte Therapie, und wir nutzen da durchaus den Surrogatparameter Faktorspiegel. Natürlich ist das Interesse der Patienten groß: Sie möchten nicht mit einmal pro Woche anfangen, auch wenn das so in der Fachinformation steht, sondern sie möchten nach Möglichkeit ein langes Intervall haben, und dann werden Faktorspiegel als Surrogatparameter gemessen; denn bei dieser doch sehr geringen Blutungsrate die Blutungsrate zu beobachten, dauert selbstverständlich viel zu lange.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wilke, dann Herr Mayer.

Herr Wilke (CSL): Noch einmal zu Ihnen und Ihrer Frage, Herr Kulig: Aus versorgungsökonomischer Sicht ist die Hämophilie natürlich erst einmal eine sehr individuell durch Patient und Arzt steuerbare Krankheit, die extrem auf dieses individualisierte Therapieschema abgeht. Ich muss mir also wirklich jeden einzelnen Patienten angucken, wie auch Herr Dr. Klamroth schon ausgeführt hat: Wie kann er das verkraften? Bekommt er eine Therapieintervallverlängerung hin, ab wann und zu welchem Zeitpunkt?

Es ist schwierig, so etwas in einem statischen Studiensetting nachzuvollziehen; die Versorgungsrealität ist immer schwierig nachzuvollziehen. Aber unsere Erfahrung auch aus den Gesprächen heraus ist, dass Patienten und Ärzte tatsächlich in einer individualisierten Therapieplanung diese Planung vornehmen. Ich kann nur das unterstützen, was Herr Dr. Klamroth ebenfalls sagte: Sie wollen schnell auf ein langes Therapieintervall mit höchster Flexibilität wechseln – eben das wollen wir hier anbieten, auch aus den Gründen des Zusatznutzens –; aber natürlich muss es vorher genau abgeklärt sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Ich habe dazu noch einmal eine klinische Frage. Wie ist es bisher? Wie wird, wenn sie alle zwei bis drei Tage oder zwei- bis dreimal in der Woche spritzen, diese seltene Blutungshäufigkeit zu klären versucht? Diese kleinen Gelenkeblutungen merkt man ja vielleicht nicht. Wird da auch mit Spiegelbestimmungen versucht, in der Anfangszeit oder regelmäßig oder wie oft versucht, diesen Surrogat Spiegel für diese Blutungen heranzuziehen?

Ich frage dies, weil es für mich jetzt nicht so ganz klar ist. Ich kenne diese Gelenkblutungen hauptsächlich von der Hämophilie A. Sie verursachen chronische Schäden. Das heißt, man spürt sie anfangs oder längere Zeit nicht, hat dann aber möglicherweise schon einen strukturellen Schaden, der durch die Blutungen verursacht wurde und erst dann symptomatisch wird, wenn man vielleicht nicht mehr so viel Reversibilität hat. Wie ist das jetzt in diesem Falle? Wie wird es bis jetzt bei dieser geringen Blutungshäufigkeit überwacht, und was wäre der Unterschied, wenn man das Intervall verlängerte? Müsste man den Spiegel dann häufiger kontrollieren, oder wie sind die Plasmaverläufe? Als wie sicher kann man praktisch diesen Surrogat Spiegel, diesen Faktorspiegel heranziehen, um zu sagen, okay, die Blutungen werden sicherlich nicht auftreten, auch diese nicht symptomatischen Blutungen?

Herr Dr. Klamroth (DGHO): Bisher machen wir das ja genau so: Wir geben eine Dosis, in der Regel 20 bis 30 Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht, zweimal pro Woche, und wir monitoren die Pharmakokinetik des Patienten auf jeden Fall durch den Talspiegel vor der nächsten Injektion; da sollte auch Faktor IX, wenn man es jetzt einfach formuliert, vorhanden sein. Über die Höhe des Spiegels wird zurzeit noch trefflich gestritten; aber ich sage einmal, er soll größer als 1 Prozent sein. Damit kann man dann diese spontanen oder subklinischen Blutungen aus unserer Sicht wahrscheinlich relativ gut vermeiden.

Das ist mit dem neuen Präparat nicht anders. Das Grundprinzip der Therapie bleibt identisch: Ich substituiere den fehlenden Faktor und versuche ihn immer vorhanden sein zu lassen. Das kann ich eben deutlich einfacher mithilfe eines Produkts mit einer längeren Halbwertszeit machen als mit der existierenden Therapie, und dies bei gleicher Effektivität.

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

Herr Wilke (CSL): Nur noch als kurze Anmerkung dazu: Wir sprechen teilweise über das Krankheitsbild Hämathropathie.

(Zuruf: Das gibt es nicht!)

– Das gibt es schon. Auf der Grundlage der Blutungen entstehen eben diese Langzeitgelenkschäden, die dem Patienten dann eben auch echt Sorgen und Probleme machen.

Durch Idelvion und die 5-Prozent-Spiegel, die wir damit über 14 Tage erreichen, besteht da natürlich der längere Schutz. Der Spiegel geht eben nicht mehr herunter, es muss nicht gleich wieder substituiert werden, sondern der Patient hat per se einen längeren Schutz. Das wäre dann ein Punkt, dies

über Langzeitdaten nachzuweisen. Solche Daten haben wir eben im Moment nicht. Aber es ist eine gute Annahme, die wir da treffen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mayer, noch eine Frage, so spannend das Krankheitsbild auch ist. Aber Faktum ist – ich will es einfach nur noch einmal in Erinnerung rufen –, dass die EMA einen signifikanten Benefit mit Blick auf die Halbwertszeitverlängerung zuerkannt hat, dass wir zu allem anderen relativ wenig valide Daten haben, dass die Sicherheitsprofile einigermaßen vergleichbar sind und dass die Blutungsereignisse auch einigermaßen vergleichbar sind. Insofern ist es spannend. Ich möchte mich auch nicht den Patienten und der Patientenvertretung verschließen. – Bitte schön.

Herr Dr. Mayer: Noch ein letztes Mal ganz kurz zu diesem verlängerten Intervall. Die Plasmaspiegel sind dann also länger über einem bestimmten Bereich, durch das Albumin bedingt. Die Frage ist für mich jetzt einfach, da die Kurve dann wahrscheinlich irgendwie flacher verläuft: Ist man dadurch länger in einem sozusagen übertherapeutischen Bereich, damit man trotz des verlängerten Intervalls praktisch noch immer bei einem genügend hohen Plasmaspiegel wieder reinjiziert? Diese Frage stellt sich, denn wenn dann die Dosis vergessen wird oder wenn dann eine verzögerte Dosis nicht zugeführt wird, ist ja möglicherweise der Spiegel schneller unten.

Ist das ein treppenförmiger Verlauf, bei dem ich dann sage, wenn ich jetzt nach drei Wochen injiziere, dann bin ich viel tiefer, oder muss ich sozusagen trotzdem in einem schon übertherapeutischen Bereich nachinjizieren? Ansonsten verstehe ich dieses Verlängerungsintervall nicht so ganz. Das sind dann praktisch einfach Gipfel, die wahrscheinlich flacher verlaufen oder viel höher verlaufen müssten, damit ich trotzdem die Sicherheit habe, dass ich nach drei Wochen, wenn ich dann injiziere, sozusagen nicht subtherapeutisch war, aber auch dann, wenn ich es an einem Tag vergesse, nicht möglicherweise zu tief unten bin. – Vielleicht bin ich zu blöd für die Kinetik.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Klamroth, erklären Sie es uns. – Zuerst Herr Klamroth, dann Herr Sommerer. Also, fällt er nach drei Wochen in ein tiefes Loch, weil er dann schon ganz unten ist, sodass der Schaden ganz groß ist, oder ist es ein ähnlicher Verlauf, wie wenn er alle zwei Tage injiziert?

Herr Dr. Klamroth (DGHO): Ja, es ist schon ein ganz kurvenförmiger Verlauf: Wenn ich den Faktor spritze, dann steigt er an, in der Regel bei diesem Produkt 1,7 Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht. Das nennt man Recovery. Ich habe also, wenn ich 2 000 Einheiten spritze, einen Spiegel von meinetwegen 60 Prozent, und er fällt nach und nach über diese drei Wochen langsam auf 5 Prozent ab und ist dann, wenn ich die Injektion vergesse, natürlich nach vier Wochen wahrscheinlich bei null, und dann hat der Patient gar nichts mehr. Bei den Patienten in der jetzigen Therapie habe ich diese 60 Prozent nach jeder Injektion, und dann fällt der Spiegel eben schneller auf diese 5 Prozent ab, und man muss nach drei Tagen schon wieder etwas nachgeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Ich hoffe, dass ich jetzt niemanden verschreckt habe, der noch Fragen stellen wollte. Wenn es gleichwohl geschehen würde, dann wäre es auch nicht schlimm. – Ich sehe keine Fragen mehr. Dann haben Sie noch einmal die Möglichkeit, aus Ihrer Sicht zusammenzufassen, was wir in der letzten Dreiviertelstunde hier erörtert haben. – Bitte schön.

Frau Dr. Awerwaiser (CSL): Danke, dass ich noch einmal die Gelegenheit bekomme, das hier zusammenzufassen.

Ich denke, wir haben in unserem Dossier eindrucksvoll und heute in der Diskussion auch noch einmal gezeigt, dass Idelvion aus unserer Sicht eine ganze Menge patientenrelevante Vorteile hat. Um noch einmal auf die Frage von Herrn Mayer einzugehen: Bei uns sind die Patienten mit dem Idelvion über einen längeren Zeitraum an viel mehr Tagen im Jahr geschützt. Dadurch, dass wir nur 26-mal im Jahr, wenn wir es 14-tägig geben, überhaupt in den Bereich von 1 Prozent hineinkommen, ist der Spiegel nur an 26 Tagen im Jahr in einem kritischen Bereich. Bei der herkömmlichen Therapie ist es dies an 104 Tagen im Jahr. Das heißt, das Risiko, irgendwelche Mikroblutungen in den Gelenken zu bekommen, ist mit den herkömmlichen Produkten viel häufiger gegeben als bei Idelvion.

Deswegen verbinden wir aus unserer Sicht eine höhere Wirksamkeit, die wir in der Blutungsprävention und in der Blutungsstillung erreichen, mit einer bisher in der gesamten Hämophiliebehandlung noch nicht da gewesenen Reduktion der Injektionen um mindestens 50 Prozent. Das ist aus unserer Sicht eine Reduktion der Burden of Disease, aber vor allen Dingen eine Reduktion der Burden of Treatment. Damit ist das aus unserer Sicht ein patientenrelevanter Fortschritt in der Therapie der Hämophilie-B-Patienten. – Ich danke Ihnen vielmals, dass wir hier heute Stellung nehmen durften.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, dass Sie da waren. – Wir werden jetzt das zu bewerten haben, was wir jetzt diskutiert haben, zusätzlich zu dem, was im Stellungnahmeverfahren hier eingegangen ist. Somit ist die Anhörung zu diesem Punkt beendet.

Schluss der Anhörung: 11.50 Uhr