



Gesellschaft für Thrombose- und  
Hämostasenforschung e.V.

Geschäftsstelle Hannover

Feodor-Lynen-Str. 5 • 30625 Hannover

Tel. 0511.532 8488

Fax: 0511 532 4147

mail@gth-online.org



Hauptstadtbüro der DGHO

Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

Tel. 030.27 87 60 89 - 0

Fax: 030.27 87 60 89 - 18

info@dgho.de

## **Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

5. Januar 2023

### **Gemeinsame Stellungnahme**

**der GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostasenforschung und**

**der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie**

**zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V**

## **Valoctocogen Roxaparvovec**

**veröffentlicht am 15. Dezember 2022**

**Vorgangsnummer 2022-09-15-D-876**

**IQWiG Bericht Nr. 1471**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Valoctocogen Roxaparvovec (Roctavian®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Studien
  4. 3. Endpunkte
    4. 3. 1. Mortalität
    4. 3. 2. Morbidität
      4. 3. 2. 1. Blutungsrate
      4. 3. 2. 2. Lebensqualität
    4. 3. 3. Nebenwirkungen
  4. 4. IQWiG Bericht
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Die Frühe Nutzenbewertung von Valoctocogen Roxaparvec (Roctavian®) ist ein weiteres Verfahren zur frühen Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels oder einer neuen Indikation in der Therapie und Prophylaxe von Patienten mit Hämophilie A, gleichzeitig das erste Präparat zur Gentherapie. Valoctocogen Roxaparvec ist zugelassen zur Therapie der schweren Hämophilie A bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-VIII-Inhibitoren und ohne nachweisbare Antikörper gegen Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5 (AAV5). Der G-BA hat den Bericht selbst erstellt. Indikationen und Vorschläge des pharmazeutischen Unternehmers zur Festlegung des Zusatznutzens sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Valoctocogen Roxaparvec**

Subgruppen	ZVT	pU		G-BA	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
keine	-	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	-	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Valoctocogen Roxaparvec ist das erste zugelassene Arzneimittel zur Gentherapie der Hämophilie A. Aufgrund des Status eines Arzneimittels für seltene Leiden wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In der Versorgung wird der Einsatz gegenüber einer Fortsetzung der prophylaktischen und therapeutischen Gabe von FVIII-Präparaten oder Emicizumab erfolgen.
- Grundlage der Zulassung war eine nicht-randomisierte Studie mit 132 für die frühe Nutzenbewertung ausgewerteten Teilnehmern. Hierbei wurden Blutungsereignisse, Faktorspiegel, Faktorenverbrauch und Angaben zur Lebensqualität prospektiv erfasst und intraindividuell mit einem Zeitraum vor Therapie verglichen.
- Die einmalige Gabe von Valoctocogen Roxaparvec führte zur nachhaltigen Erhöhung der FVIII-Konzentration, zur signifikanten Senkung der annualisierten Blutungsrate und zur Steigerung der Lebensqualität.
- Nebenwirkungen sind häufig und werden vor allem durch eine Reaktion der Leber auf den hepatotropen, adenoviralen Vektor verursacht. Bei 79,1% der Patienten wurden Glukokortikoide zum Nebenwirkungsmanagement eingesetzt.
- Ergebnisse der Phase-I/II-Studie (270-201) liefern Langzeitdaten (bis zu 6 Jahren) zu patientenrelevanten Endpunkten, einschließlich Blutungsergebnissen, FVIII-Werten und gesundheitsbezogener Lebensqualität.

Valoctocogen Roxaparvec ist das erste zugelassene Arzneimittel zur Gentherapie der Hämophilie A. Aufgrund des Status eines Arzneimittels für seltene Leiden wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In der Versorgung wird der Einsatz gegenüber einer Fortsetzung der prophylaktischen und therapeutischen Gabe von Halbwertszeit-verlängerten FVIII-Präparaten oder Emicizumab erfolgen.

## 2. Einleitung

Hämophilie A ist eine seltene, X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung des Gerinnungssystems mit verminderter oder fehlender Synthese von Faktor VIII. Klinisch werden die Schweregrade leicht, mittelschwer und schwer unterschieden. Sie korrelieren mit dem Ausmaß des Faktor-VIII-Mangels [1].

Für das Jahr 2019 waren mit Stand vom 1. Juli 2020 bisher 3.397 Patienten mit Hämophilie A an das Deutsche Hämophilie-Register gemeldet worden [2]. Ein Rückgang der Patientenzahlen gegenüber dem Vorjahr war auf ein zögerliches Meldeverhalten zurückgeführt worden. Der relative Anteil von Patienten mit schwerem Verlauf betrug 61%. Patienten mit schwerem Verlauf neigen seit der frühen Kindheit zu vermehrten Blutungen spontan oder nach geringem Trauma und verzögerter Blutstillung nach operativen Eingriffen. Charakteristisch sind Einblutungen in Gelenke, insbesondere in die stärker beanspruchten Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenke. Rezidivierende Blutungen können zu Destruktionen mit Versteifungen führen. Vor allem die Hämophilie-Arthropathie ist ein wesentlicher Faktor in der langfristigen Morbidität und Invalidisierung der Hämophilie-Patienten. Ohne Therapie sind auch lebensbedrohliche Blutungen intrazerebral und in kritischen Organen möglich.

## 3. Stand des Wissens

Die Betreuung von Patienten mit Hämophilie A hat in den letzten Jahrzehnten erhebliche Fortschritte gemacht [3]. Die Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie A, die nicht mit HIV infiziert sind, ist heute mit der Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung vergleichbar [4].

Für die Behandlung von Patienten mit Hämophilie A stehen in Deutschland Plasma-basierte, rekombinante FVIII-Präparate und der monoklonale Antikörper Emicizumab zur Verfügung. Bei Plasma-basierten FVIII-Präparaten gibt es eine breite Auswahlmöglichkeit zwischen unterschiedlichen, zugelassenen Produkten. Die unter den Maßgaben der Zulassung erhobenen Daten zeigen eine hohe Wirksamkeit aller zugelassenen Plasma-basierten oder rekombinanten FVIII-Präparate von  $\geq 90\%$  zur Beherrschung von typischen Blutungen z. B. in große Gelenke. Mit der prophylaktischen Faktor VIII-Gabe in einer individuell angepassten Dosis sind heute Blutungsraten von einer Blutung/Jahr oder weniger realisierbar.

In den letzten Jahren wurden in Deutschland verschiedene FVIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit eingeführt. Die chemischen Modifikationen sind unterschiedlich. Dazu gehören Pegylierung, einkettiges Polypeptid oder Fusion mit einem Fc-Fragment von humanen Immunglobulin. Eine weitere Innovation war die Einführung von Emicizumab [5-8]. Emicizumab ist ein bispezifischer Antikörper. Er bindet sowohl an Faktor IX als auch an Faktor X und imitiert durch diese Brückenbildung die Aktivität von aktiviertem Faktor VIII. Durch Emicizumab ist auch eine subkutane Applikation im Unterschied zur bisher sonst erforderlichen, intravenösen Applikation der Therapeutika möglich.

Durch die neuen Präparate kann das Prophylaxe-Intervall auf bis zu 1 Woche bei intravenöser Gabe halbwertszeitverlängerter Faktor VIII-Präparate und auf bis zu 4 Wochen bei subkutaner Gabe von Emicizumab verlängert werden.

Ein kritisches Problem in der Betreuung von Patienten mit Hämophilie A ist die Entwicklung von Alloantikörpern ("Hemmkörper") gegen FVIII [9-11]. Die kumulative Inzidenz liegt bei 20-35%.

Im Juni 2022 wurde Valoctocogen Roxaparvovec von der EMA für die EU zugelassen. Bei Valoctocogen Roxaparvovec handelt es sich um ein Gentherapie-Produkt auf Basis eines rekombinanten, replikationsinkompetenten, hepatotropen AAV-Vektors des Serotyp 5, der zur Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie A entwickelt wurde. Mittels dieses Vektors wird das gewünschte Gen, in diesem Fall eine funktionstüchtige Kopie des FVIII-Gens in die Zelle eingebracht.

### ***Tabelle 3: Wirksamkeit von Valoctocogen Roxaparvovec***

Studie	Risikogruppe	N <sup>1</sup>	Kontrolle	Neue Therapie	Faktor VIII Aktivität <sup>2</sup>	ABR <sup>2</sup>
BMN-270 [12]	<ul style="list-style-type: none"> <li>– schwere Hämophilie</li> <li>– keine inhibitorischen Antikörper</li> <li>– keine Anti-AAV5 Antikörper</li> </ul>	132	vor Therapie	Nach 52 Wochen	1 vs 42,9 <sup>3</sup> p < 0,001	2,04 vs 0 <sup>3</sup> p < 0,001

<sup>1</sup>N – Anzahl Patienten, <sup>2</sup>mittlere FVIII-Aktivität in IU/dL, Mittelwert; <sup>3</sup>ABR - annualisierte Blutungsrate, Mittelwertedian; <sup>3</sup> **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; <sup>4</sup> n. s. - nicht signifikant;

#### 4. Dossier und Bewertung von Valoctocogen Roxaparvec

##### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aufgrund des Status von Valoctocogen Roxaparvec als Arzneimittel für ein seltenes Leiden hat der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Aktueller Standard in der Versorgung sind

- FVIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit
- Emicizumab

##### 4. 2. Studien

Basis des Dossiers zu Valoctocogen Roxaparvec ist die internationale, multizentrische Studie BMN-270. Die Studie ist einarmig. Der Vergleich erfolgt intraindividuell. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse der Studie sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [12].

##### 4. 3. Endpunkte

###### 4. 3. 1. Mortalität

Die Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie A, die nicht mit HIV infiziert sind, ist heute mit der Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung vergleichbar [4]. Die Senkung der Mortalität ist kein sinnvoller, primärer Endpunkt in Studien zur Prophylaxe und Therapie bei Hämophilie-A-Patienten.

###### 4. 3. 2. Morbidität

Die Bundesärztekammer hat die Ziele für Hämophilie-Patienten in ihrer Querschnittsleitlinie spezifiziert [1]. Ziele der Behandlung der Hämophilie A sind

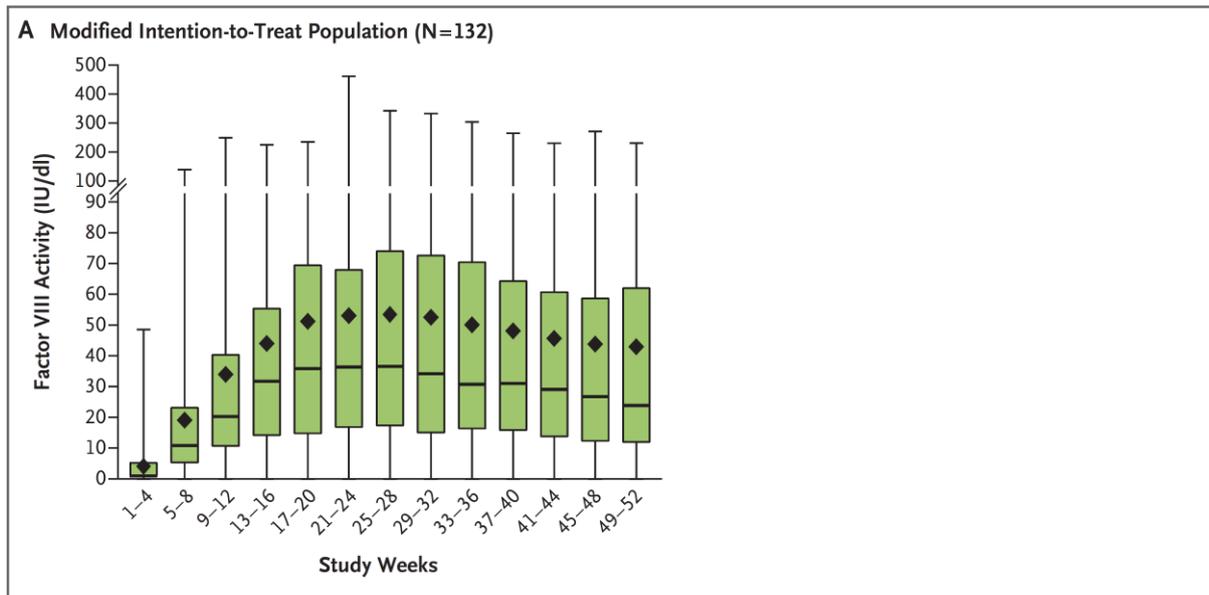
- die Verhütung von Blutungen
- die Behandlung von Blutungen, deren Komplikationen und Folgeschäden
- die Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen
- die Integration des Hämophilen in ein normales soziales Leben.

###### 4. 3. 2. 1. Blutungsrate

Die Effektivität von Valoctocogen Roxaparvec in der Prophylaxe, gemessen als annualisierte Blutungsrate (ABR), ist hoch. Der Median der ABR nach 52 Wochen lag bei 0, der Mittelwert bei 0,94.

#### 4. 3. 2. 2. Faktor VIII-Konzentration

Eingeschlossen wurden Patienten mit schwerer Hämophilie. Die FVIII-Konzentration wurde in der Auswertung auf 1 IU/dL gesetzt. In der mit Valoctocogen Roxaparvovec behandelten Kohorte stieg der Wert bis zu Woche 20 kontinuierlich an. Danach sinken Mittelwert und Median bis zur Woche 52 etwas ab, siehe Abbildung 1 [12].



#### 4. 3. 2. 3. Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde mittels des krankheitsspezifischen Fragebogens Haemo-QoL-A erfasst. Bei der Betrachtung der Ergebnisse fallen hohe Ausgangswerte auf. Sowohl im Gesamtscore als auch in den Einzelauswertungen zur körperlichen Funktionsfähigkeit, zur Rollenfunktion, zu Sorgen, zu emotionalen Auswirkungen als auch zu Bedenken hinsichtlich der Behandlung zeigten sich im Verlauf signifikante, positive Veränderungen gegenüber dem Ausgangsbefund (Baseline). Darüber hinaus wurden weitere Untersuchungen zur Lebensqualität veranlasst unter Verwendung der Liste körperlicher Aktivitäten (HAL) und PROBE (Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences).

#### 4. 3. 3. Nebenwirkungen

Bei allen Patienten wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert. Bei 26,1% traten unerwünschte Ereignisse im Grad 3, bei 1 Patienten im Grad 4 auf. Häufigste Nebenwirkungen waren Erhöhungen der Transaminasen (85,8%). Schwere unerwünschte Ereignisse, die bei  $\geq 2$  Patienten auftraten, waren Anstieg der Transaminasen, Diarrhoe, Gastroenteritis und rektale Blutung.

Die empfohlene Therapie beim Anstieg der Transaminasen ist der Einsatz von Glukokortikoiden. Diese wurden bei 79,1% der Patienten verwendet. Weitere immunsuppressive Therapie war bei 29,1% der Patienten erforderlich.

#### 4. 4. Bericht des G-BA

Der Bericht des G-BA ist deskriptiv und enthält keinen Vorschlag für die Festlegung eines Zusatznutzens. In der Diskussion wurden zwar die signifikanten Veränderungen nach Gentherapie hervorgehoben, jedoch auch vor allem das hohe Verzerrungspotential aufgrund des Studiendesigns betont.

Darüber hinaus wurden die Ergebnisse der Phase-I/II-Studie (270-201) aufgrund der geringen Stichprobengröße (n=7) nicht berücksichtigt [15]. Die Studie liefert Langzeitdaten (bis zu 6 Jahren) zu patientenrelevanten Endpunkten, einschließlich Blutungsergebnissen und gesundheitsbezogener Lebensqualität (z. B. anhand des HAEMO-QOL-A-Fragebogens).

## 5. Ausmaß des Zusatznutzens

n Blutungsereignis. Die von den Betroffenen bereits bei Baseline als hoch eingestufte Lebensqualität wurde durch die Therapie mit Avloctocogen Roxaparvec weiter gesteigert. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zu diskutieren:

Die Gentherapie ist der Hoffnungsträger bei Patienten mit Hämophilie A, die seit der Geburt von der prophylaktischen und therapeutischen Gabe von FVIII-Präparaten abhängig sind. Valoctocogen Roxaparvec ist das erste zugelassene Präparat für die Gentherapie. Mindestens 6 weitere Präparate wurden oder werden derzeit in klinischen Studien getestet [13].

Valoctocogen Roxaparvec ist hoch wirksam. Es steigert die FVIII-Konzentration nachhaltig und senkt das Blutungsrisiko. Auch nach Stopp der zuvor durchgeführten prophylaktischen Therapie mit einem Faktorkonzentrat zeigt sich eine signifikante Verringerung der jährlichen Blutungsrate, der verwendeten Faktormenge und Anzahl der Faktorgaben [16]. Dies zusammen mit konstantem Nachweis von erhöhten Faktor VIII-Werten führt zu einem Nutzen, der über die Limitationen der bisherigen Therapie mit regelmäßig durchzuführenden intravenösen oder subkutanen Injektionen und hierzu erforderlicher Adhärenz hinausgeht.

Aufgrund der bereits sehr niedrigen ABR bei der Vergleichstherapie (Faktorerersatz und Emicizumab) wurde in einem im Jahr 2017 publizierten Artikel vorgeschlagen, als primären Outcome-Parameter bei der Gentherapie die gemessene Aktivität des Transgens zu betrachten und nicht die ABR [17]. Teilweise untersuchen Studien zur Gentherapie daher auch die Faktoraktivität und nicht die ABR als primären Endpunkt.

Die von den Betroffenen bereits bei Baseline als hoch eingestufte Lebensqualität wurde durch die Therapie mit Avloctocogen Roxaparvec weiter gesteigert. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zu diskutieren:

### Zusatznutzen – Vergleichstherapie

Aufgrund des seltenen Vorkommens der schweren Hämophilie ist es bei der Zulassung von Arzneimitteln zur Therapie der Hämophilie nicht üblich, randomisierte Studien durchzuführen. Der Vergleich erfolgt regelhaft intraindividuell gegenüber dem Ausgangspunkt. Im Rahmen der NIS-Studie 270-902 erfolgte die prospektive Erfassung von Blutungsereignissen und Inanspruchnahme der Substitutionstherapie. Hierbei zeigte sich eine signifikante Verringerung der ABR, der jährlichen Faktormenge sowie der Anzahl der Faktorsubstitutionen mit verbesserter Lebensqualität.

Optionen für die Postzulassungsphase sind Register zum indirekten Vergleich mit Patienten unter konventioneller Therapie.

### Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungsrate ist vor allem durch den hier gewählten, adenoviralen, hepatotropen Vektor hoch. Entsprechend ist eine engmaschige Kontrolle zur frühzeitigen, Risiko-adaptierten Intervention mit Glukokortikoiden erforderlich.

### Nachhaltige Wirksamkeit

Über die Nachbeobachtungszeit zeigte sich zunächst ein kontinuierlicher Anstieg der FVIII-Konzentration, danach ein weitgehend stabiles Plateau mit leichter Tendenz zu einem Abfall. Allerdings lagen die FVIII-Konzentrationen auch nach längerer Nachbeobachtungszeit in einem „sicheren“ Bereich mit ausreichendem Schutz vor Blutungen.

Die Nachhaltigkeit sowohl in Bezug auf die Wirksamkeit als auch auf Nebenwirkungen erfordert eine Nachbeobachtung von vielen Jahren, analog zum Vorgehen bei anderen Ansätzen der Gentherapie [13].

### Qualitätssicherung

Die Durchführung der Gentherapie soll qualitätsgesichert erfolgen. Entsprechende Vorgaben wurden von der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung publiziert [14].

Valoctocogen Roxaparvec ist das erste zugelassene Präparat für die Gentherapie der Hämophilie A, ein Meilenstein in der Betreuung dieser Patienten. Das Präparat ist hoch wirksam und verbessert die Lebensqualität. Die langfristige Bewertung der Rolle von Valoctocogen Roxaparvec erfordert eine längere Nachbeobachtungszeit. Im Vergleich zu anderen, in der Entwicklung befindlichen Präparaten der Gentherapie wird ein besonderes Augenmerk auf die Rate und den Schweregrad von Nebenwirkungen zu richten sein.

## **6. Literatur**

1. Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Gesamtnovelle 2020.  
[https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien\\_BAEK\\_zur\\_Therapie\\_mit\\_Blutkomponenten\\_und\\_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle\\_2020.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf)
2. Deutsches Hämophilieregister, Stand vom Dezember 2022.  
[https://www.pei.de/DE/regulation/melden/dhr/dhr-node.html/?cms\\_tabcounter=3](https://www.pei.de/DE/regulation/melden/dhr/dhr-node.html/?cms_tabcounter=3)
3. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al.: Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med 357:535-544, 2007. PMID: 17687129
4. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ et al.: Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. Blood 110:815-825, 2007. DOI: [10.1182/blood-2006-10-050435](https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-050435)
5. Shima M, Hanabusa H, Taki M et al.: Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. N Engl J Med 374:2044-2053, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1511769](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511769)

6. Mahlangu JN, Oldenburg J, Paz-Priel I et al.: Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors N Engl J Med 378:811-822, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1803550](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803550)
7. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/355/>
8. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/449/>
9. Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G et al.: Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. Blood 109:4693-4697, 2007. DOI: [10.1182/blood-2006-11-056317](https://doi.org/10.1182/blood-2006-11-056317)
10. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R et al.: Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. N Engl J Med 368:231-239, 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1208024](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208024)
11. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I et al.: A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. N Engl J Med. 374:2054-2064, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1516437](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516437)
12. Ozelo M, Mahlangu J, Pasi KJ et al.: Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A. N Engl J Med 386:1013-1025, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2113708](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2113708)
13. Nathwani AC: Gene therapy for hemophilia. Hematology, ASH Education Program, December 2022. <https://ashpublications.org/hematology/article/2022/1/569/493523/Gene-therapy-for-hemophilia>
14. Miesbach W, Oldenburg J, Klamroth R et al.: Gentherapie der Hämophilie: Empfehlung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH). Hämostaseologie Dec 14, 2022. DOI: [10.1055/a-1957-4477](https://doi.org/10.1055/a-1957-4477)
15. Laffan, M., et al. Hemostatic results for up to 6 years following treatment with valoctocogene roxaparvovec, an AAV5-hFVIII-SQ gene therapy for severe hemophilia A [abstract, ISTH 2022]. 2022 19.07.2022]; Available from: <https://abstracts.isth.org/abstract/hemostatic-results-for-up-to-6-years-following-treatment-with-valoctocogene-roxaparvovec-an-aav5-hfviii-sq-gene-therapy-for-severe-hemophilia-a/>
16. Miesbach W, Klamroth R, Oldenburg J, Tiede A. Gene Therapy for Hemophilia—Opportunities and Risks. Dtsch Arztebl Int. 2022 Dec 16;(Forthcoming):arztebl.m2022.0353. doi: 10.3238/arztebl.m2022.0353. Epub ahead of print. PMID: 36468250.
17. Pierce GF, Ragni MV, van den Berg HM, Weill A, O'Mahony B, Skinner MW, Pipe SW. Establishing the appropriate primary endpoint in haemophilia gene therapy pivotal studies. Haemophilia. 2017 Sep;23(5):643-644. doi: 10.1111/hae.13313. Epub 2017 Aug 17. PMID: 28833947.

*Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann (Charité Campus Virchow, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie; DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Berlin) in Kooperation mit PD Dr. Robert Klamroth (Vivantes Klinikum am Friedrichshain, Klinik für Innere Medizin, Angiologie, Hämostaseologie und Pneumologie, Berlin), Prof. Dr. Wolfgang Miesbach (Universitätsklinikum Frankfurt, Schwerpunkt Hämostaseologie, Hämophiliezentrum, Frankfurt), Prof. Dr. Johannes Oldenburg (Universitätsklinikum Bonn, Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin, Bonn) und Prof. Dr. Andreas Tiede (MHH, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Hannover) erarbeitet.*