



Mündliche Anhörung

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

hier: Pegunigalsidase alfa (D-975)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. Februar 2024
von 11:00 Uhr bis 11:54 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Chiesi GmbH**:

Frau Dr. Nitsche

Frau Dr. Weselmann

Frau Dr. Mendler

Herr Dr. Volksdorf

Angemeldeter Teilnehmender der **Universität Würzburg**:

Herr Prof Dr. Wanner

Angemeldete Teilnehmende des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Frau Dr. Helk

Herr Dr. Wilken

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

Herr Dr. Edigkauer

Herr Dr. Möcker

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

Frau Dr. Weinert

Herr Dr. Müller

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben wieder Montag, Anhörungstag. Wir sind jetzt bei Pegunigalsidase alfa zur Behandlung des Morbus-Fabry. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 22. Dezember des vergangenen Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Chiesi GmbH, als weitere pharmazeutische Unternehmer Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Takeda Pharma GmbH, als klinischer Experte Herr Professor Christoph Wanner von der Nephrologie am Universitätsklinikum Würzburg, von den Verbänden der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Chiesi müssten anwesend sein Frau Dr. Nitsche, Frau Dr. Weselmann, Frau Dr. Mendler und Herr Dr. Volksdorf, für die Universität Würzburg Herr Professor Dr. Wanner, für den BPI Frau Dr. Helk und Herr Dr. Wilken, für Sanofi-Aventis Herr Dr. Edigkauer – Fragezeichen – und Herr Dr. Möcker, für Takeda Pharma Frau Dr. Weinert – Fragezeichen – und Herr Dr. Müller und für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen und auf die Dossierbewertung und den Wirkstoff einzugehen. Wer macht das für den pU? – Frau Dr. Nitsche, bitte.

Frau Dr. Nitsche (Chiesi): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Anwesende! Vielen Dank für die Möglichkeit, heute über die Nutzenbewertung von Pegunigalsidase alfa im Anwendungsgebiet Morbus-Fabry zu sprechen. Doch zuerst einmal möchte ich kurz das Team von Chiesi vorstellen: Frau Dr. Birte Weselmann ist Medical Managerin im Bereich Rare Disease und unterstützt das Team zu allen medizinischen Fragestellungen. Frau Dr. Anne Mendler ist Market Access Managerin. Sie ist Projektleiterin für Elfabrio im Rahmen des AMNOG-Prozesses und war gemeinsam mit Herrn Dr. Volksdorf für die Dossiererstellung verantwortlich. Mein Name ist Dr. Kerstin Nitsche. Ich bin ebenfalls Market Access Managerin und begleite das Produkt schon seit über sechs Jahren.

Morbus-Fabry ist eine genetisch bedingte seltene Erkrankung, die zur Gruppe der lysosomalen Speicherkrankheiten gehört. Je nach betroffenem Organ ist diese fortschreitende Erkrankung mit einer Vielzahl von zum Teil schwerwiegenden Symptomen verbunden. Charakteristische Symptome der Erkrankung sind chronische sowie episodisch krisenhaft verstärkte Schmerzen, eine fortschreitende Nierenfunktionsstörung sowie kardiovaskuläre und neuroimmunologische Manifestationen wie Schlaganfälle, Herzrhythmusstörungen und Herzinfarkte.

Bislang standen zwei Wirkstoffe für die Enzyersatztherapie zur Verfügung. Mit der Chaperon-Therapie wurde eine weitere alternative Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung gestellt, die jedoch aufgrund ihres spezifischen Wirkmechanismus nur für einen kleinen Teil der Patientinnen und Patienten mit ansprechender Mutation in der Zielpopulation als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommt. Obwohl diese Behandlungsmöglichkeiten teilweise seit vielen Jahren etabliert sind, existierte weiterhin ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf für Patientinnen und Patienten mit Morbus-Fabry.

Mit Elfabrio ist eine neue Enzyersatztherapie mit pygeliertem Wirkstoff verfügbar, die unabhängig der zugrunde liegenden Mutation für alle erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Morbus-Fabry geeignet ist und einen bislang ungedeckten therapeutischen

Bedarf abdeckt. Durch die höhere Stabilität und die längere Halbwertszeit ist Elfabrio zwischen den zweiwöchigen Infusionsintervallen zu jedem Zeitpunkt im Körper vorhanden. Gleichzeitig hat Elfabrio durch die Pygelierung eine niedrige Immunogenität, das heißt ein geringeres Risiko der Induktion von Anti-Drug-Antikörpern. Die hohe Enzymdosis wird von den Patientinnen und Patienten gut vertragen und zeigt sich insbesondere in dem signifikanten Vorteil bei den infusionsbedingten Reaktionen.

Die im Dossier dargestellten Ergebnisse der RCT BALANCE zeigen ausschließlich Vorteile für Elfabrio im Vergleich zu Agalsidase beta. Es gibt keinen einzigen Nachteil, was auch das IQWiG in seiner Nutzenbewertung bestätigte. Elfabrio hat gegenüber dem Komparator eine überlegene Wirksamkeit. Dies spiegelt sich in den beiden signifikanten Vorteilen bei der Reduktion der Krankheitsschwere und des Schmerzniveaus wider. Gleichzeitig wurde eine bessere Verträglichkeit durch die statistisch signifikante Reduktion von therapiebedingten Nebenwirkungen, den infusionsbedingten Reaktionen, gezeigt. Wie in unserer schriftlichen Stellungnahme erläutert, wurde die Reduktion der Prämedikation zur Vermeidung von infusionsbedingten Reaktionen in Übereinstimmung mit den Vorgaben der Fachinformation und patientenindividuell durchgeführt. Alle Patienten wurden gemäß der Empfehlungen der Leitlinie behandelt.

Auch die Fortführung der Therapie mit Agalsidase beta im Komparatorarm war sowohl mit Blick auf die Anti-Drug-Antikörper als auch die Kontrolle der Nierenfunktion gerechtfertigt und medizinisch angemessen. Darüber hinaus hätte die Therapie bei medizinischen Bedenken jederzeit beendet werden können, was laut Einschätzung der Prüffärztinnen und Prüffärzte jedoch bei keinem der Patientinnen und Patienten zutraf. Folglich sind die Ergebnisse der Studie BALANCE uneingeschränkt zur Herleitung des Zusatznutzens von Elfabrio geeignet.

Der Endpunkt zur Schmerzmitteleinnahme erlaubt, in Kombination mit den Auswertungen zu patientenberichtetem Schmerzerleben die Wirksamkeit von Elfabrio hinsichtlich der Kontrolle des Schmerzniveaus zu beurteilen. Dieser Endpunkt sollte aus unserer Sicht daher in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Wie im Dossier dargelegt, hat Elfabrio mehrere signifikante Vorteile in Form der Reduktion des Schmerzniveaus, der Reduktion der infusionsbedingten Reaktionen und der Reduktion der Krankheitsschwere. Darüber hinaus bestehen laut Bewertungsbericht keine Nachteile gegenüber dem etablierten Wirkstoff Agalsidase beta. Insgesamt sehen wir auf dieser Grundlage einen beträchtlichen Zusatznutzen für Pegunigalsidase alfa.

Für die heutige Diskussion stehen wir Ihnen sehr gerne zur Verfügung und sind nun bereit, Ihre Fragen zu beantworten. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Nitsche, für diese Einführung. Ich habe zwei Fragen, die erste geht an Sie. Sie haben gerade den Wirkstoff vorgestellt. Was mich etwas irritiert hat, ist, dass mit der Zulassung die Orphan-Zulassung und das Orphan-Privileg nicht bestätigt wurden, da die EMA keinen signifikanten Benefit gegenüber den anderen zugelassenen Ersatztherapien als nachgewiesen angesehen hat. Deshalb meine Frage: Wurden für die vorliegende Nutzenbewertung vielleicht zusätzliche Daten gegenüber dem vorgelegt, was bei der EMA vorlag?

Die anschließende Frage geht an den klinischen Experten, Herrn Professor Wanner. Herr Professor Wanner, gibt es aus Ihrer Sicht aus den bisherigen klinischen Erfahrungen Hinweise bezüglich der Wirksamkeit oder Verträglichkeit von Pegunigalsidase alfa gegenüber den bisherigen Enzymersatztherapien? Frau Nitsche war eben darauf eingegangen. Oder hält sich das alles in einem miteinander vergleichbaren Setting? Aber als erstes würde mich vom pharmazeutischen Unternehmer interessieren, ob es zusätzliche Datenunterlagen gegenüber dem gibt, was bei der EMA vorgelegen hat. Wer macht das? – Machen Sie das wieder, Frau Dr. Nitsche?

Frau Dr. Nitsche (Chiesi): Ja, sehr gerne. Ich kann das einleiten, und meine Kollegin kann gerne ergänzen. Im Rahmen der Zulassung wurde ebenfalls die Studie BALANCE eingereicht, genauso, wie wir die Studie im Dossier in Modul 5 hinterlegt haben. Jedoch haben wir hier für die Herleitung des Zusatznutzens die Daten entsprechend der Vorgaben noch mal post hoc analysiert und ausgewertet und in Bezug auf Überlegenheit dargestellt.

Zum Orphan-Drug-Status: Wenn es für eine seltene Erkrankung schon Medikamente gibt, ist es schwieriger, eine Überlegenheit im Vergleich zu den bestehenden Therapieoptionen zu zeigen. Das ist richtig. Deshalb hatte die EMA entschieden, hier keinen Orphan-Drug-Status zu erteilen. Nichtsdestotrotz handelt es sich um eine seltene Erkrankung, und es wird ein therapeutischer Bedarf gedeckt, den meine Kollegin, Frau Weselmann, gerne noch erklären kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Weselmann.

Frau Dr. Weselmann (Chiesi): Es ist so, dass die BALANCE-Studie, über die wir heute sprechen, eine Nichtunterlegenheitsstudie war. Um im Zulassungsstatus den Orphan-Drug-Status bestätigt zu bekommen, ist es bei der EMA erforderlich, dass zu den bereits bestehenden Therapien eine klinische Überlegenheit gezeigt wird, und das ist schon per Definition mit einer Nichtunterlegenheit schwierig, also dazu formal schon ausgeschlossen. Hier schauen wir uns im Rahmen der Nutzenbewertung eine andere Betrachtung an. Wir haben die Daten auf Überlegenheit ausgewertet. Deshalb haben wir hier eine ganz andere Betrachtungsweise.

In der Tat ist es so, dass wir einen bislang ungedeckten Bedarf beim Morbus-Fabry decken. Wie Frau Nitsche bereits erwähnte, ist unser Produkt aufgrund der größeren Stabilität und der längeren Halbwertszeit im gesamten zweiwöchigen Dosierungsintervall zu jedem Zeitpunkt im Körper vorhanden. Außerdem hat es eine niedrigere Immunogenität, also ein geringeres Risiko zur Induktion von Antikörpern, wir haben eine hohe Enzymdosis, und das Produkt wird von den Patientinnen und Patienten gut vertragen. Das zeigt sich insbesondere in dem signifikanten Vorteil bei den infusionsbedingten Reaktionen, den Frau Nitsche bereits ansprach. Das heißt, wir haben eine Enzymersatztherapie mit einer hohen Wirksamkeit bei einer geringen Immunogenität und einer guten Verträglichkeit, die für alle Morbus-Fabry-Patientinnen und -Patienten geeignet ist. Damit schließen wir eine bestehende Versorgungslücke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Weselmann. – Jetzt die Frage an Herrn Professor Wanner: Sehen Sie in der klinischen Praxis Hinweise auf Unterschiede bezüglich Wirksamkeit oder Verträglichkeit, Herr Wanner?

Herr Prof. Dr. Wanner (Universität Würzburg): Wir haben in den letzten 20 Jahren in Würzburg in unserem Fabry-Zentrum für interdisziplinäre Therapie über 400 Patienten diagnostiziert und behandeln derzeit 100 Patienten mit Infusionsenzymersatztherapie. Mit Pegunigalsidase alfa haben wir jetzt begonnen, eine Patientin mit besonderer Indikation zu behandeln. Das Schema der Infusion alle zwei Wochen ist bei Dauer und Infusion identisch mit den bisherigen Enzymersatztherapien. Die Verträglichkeit bei der ersten Patientin war gut. Jetzt schauen wir auf die klinischen Studiendaten und erwarten uns etwas mehr als über die bisherige Enzymersatztherapie. Wir hoffen, dass das, was gerade angeklungen ist, dass die Antikörperbildung, die normalerweise häufig bei klassischen Fabry-Männern auftritt, und die Antikörper, die das meiste des infundierten Enzyms neutralisieren, dass durch die Pegylierung weniger Antikörper gebildet werden. Das ist das eine.

Die Halbwertszeit ist viel länger. Es kommt nicht viel Enzym an Organen wie Niere und Herz an, weil die Leber erst einmal alles herausfischt und dann nur geringe Anteile der konventionellen Enzymersatztherapie für die weiteren Organe zulässt. Wir erhoffen uns durch die längere Halbwertszeit, dass die anderen Organe länger exponiert werden. Das sind die Vorteile.

Generell erhoffen wir uns durch die neue Therapie, dass sie das Spektrum der Therapien erweitert. Die bisherige Enzymersatztherapie ist zwar eine kausale Therapie, aber wir sind noch weit weg von der Heilung der Erkrankung, weil die bisherigen Enzyme bei manchen Patienten nicht sehr gut wirken, sondern nur die Erkrankung verzögern. Es wäre die Motivation, Patienten, die unter den bisherigen Enzymen vielleicht nicht ausreichend behandelt sind, jetzt auf die neue Therapie zu setzen. Wir erwarten uns im klinischen Handling erst einmal keine größeren Änderungen, was wir aufgrund unserer Erfahrung gleich durchführen. Wir erwarten uns insgesamt eine bessere Wirkung. Das wird sich über die Zeit in unseren Beobachtungsstudien zeigen, die wir an allen Patienten dokumentiert für die Zukunft durchführen. Bisher schauen wir auf die Zulassungsdaten, auf die randomisierten kontrollierten Studien und denken, dass das in der Klinik so funktionieren kann. – Das wäre erst einmal meine Meinung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wanner. – Jetzt habe ich Frau Kunz vom GKV-SV.

Frau Dr. Kunz: Ich habe eine Rückfrage an Frau Dr. Weselmann. Sie haben gerade etwas zum Studiendesign gesagt. Dazu haben wir eine Frage. Die ursprüngliche Studienplanung der primären Analyse für die 24 Monate war auf Überlegenheit gedacht, und mit Einreichung des finalen Reports wurde das auf Nichtunterlegenheit mit Änderung der Analyse-Modelle geändert. Können Sie etwas dazu sagen, auch mit Blick auf die Aussage der Zulassungsbehörde, dass das Studiendesign nicht adäquat war, um eine Nichtunterlegenheit zu zeigen, und dass die Studie aus methodischem und statistischem Blickwinkel keine belastbare Evidenz für die Wirksamkeit geben kann und darüber hinaus eine Quantifizierung der Effekte nicht möglich ist? Könnten Sie dazu noch etwas ausführen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kunz. – Frau Weselmann, bitte.

Frau Dr. Weselmann (Chiesi): Die Studie war ursprünglich auf Überlegenheit ausgelegt und entsprechend gepowert. Der Grund dafür war, dass Agalsidase beta zu dem Zeitpunkt, als die Studie aufgesetzt war, in den USA keine volle Zulassung hatte. Das heißt, um überhaupt für ein Produkt in der gleichen Indikation eine Zulassung zu erwirken, musste eine Überlegenheitsstudie aufgesetzt werden. Während diese Studie lief, änderte sich der Zulassungsstatus von Agalsidase beta in den USA, und damit war keine Überlegenheitsstudie mehr erforderlich. Nun ist es insbesondere in einer so seltenen Erkrankung, die so komplex und individuell unterschiedlich ist, sehr schwierig, eine Überlegenheit zu zeigen, und aus diesem Grund wurde sich mit den Zulassungsbehörden darauf geeinigt, dass das Studiendesign auf Nichtunterlegenheit geändert wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Sind Sie mit der Antwort zufrieden, Frau Kunz?

Frau Dr. Kunz: Ja, zum Teil. Ich habe jetzt verstanden, warum das geändert wurde. Ich habe Sie aber auch so verstanden, dass Sie beim IQWiG andere Daten eingereicht haben, also doch wieder Überlegenheitsdaten. Können Sie dazu noch einmal ausführen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Weselmann.

Frau Dr. Weselmann (Chiesi): Das ist richtig. Die Daten, die wir beim IQWiG eingereicht haben, sind andere Daten als die, die wir bei der EMA eingereicht haben. Wir haben eine Post-Hoc-Analyse durchgeführt, in der die Ergebnisse auf Überlegenheit untersucht wurden; also wirklich eine ganz andere Analyse als die, die wir der EMA vorgelegt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kunz, ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Kunz: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich jetzt Frau Reuter von der KBV und Frau Baumbach vom IQWiG.

Frau Reuter: Meine Frage richtet sich vor allem an den anwesenden Kliniker. Wir sind etwas darüber gestolpert, dass die Patienten in der Studie BALANCE trotz der Behandlung mit Agalsidase beta zu Baseline eine mittlere jährliche Abnahme der Nierenfunktion von circa 8 Milliliter aufwiesen. In der Studie trat dann aber in beiden Studienarmen eine vergleichbare Verbesserung der Nierenfunktion auf. Uns interessiert, wie Sie sich das erklären würden.

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

Herr Prof. Dr. Wanner (Universität Würzburg): Das ist in der Tat schwierig zu erklären. Das Design der Studie wollte Patienten untersuchen, die bereits progredient sind und selektierte Patienten mit einer mittleren eGFR-Abfallgröße als 2 Milliliter pro Minute. In randomisierten Studien blickt man auf zwei Gruppen, die 8 Milliliter verlieren. Das bezeichnen wir unter bereits bestehender Enzymersatztherapie als rasch progrediente Patienten, was zeigt, dass manchmal Enzymersatztherapien nicht eine Heilung machen, was ich ausgeführt habe. Also die waren rasch progredient. Dann kommt es praktisch zu einem Rückgang, einer Progressionsverzögerung. Ich glaube, es waren etwa 2 Milliliter, was nahezu eine gute Therapie und Stillstand ist. Warum das von einem auf das andere Mal so funktioniert, ist vollkommen unklar. Es ist klinisch eigentlich nicht erklärbar. Normalerweise würde man erwarten, dass es dann auf 7, 6, 5, 4 Milliliter Funktionsverlust heruntergeht. Ich denke, dass es in der Methodik, in der glomerulären Filtrationsrate, in der Kreatinin-Messung liegt, die durch Ernährung und Trinken sehr variabel ist und von einem Tag auf den anderen schwanken kann. Sie ist nur eine Abschätzung der Nierenfunktion, Estimate the glomerular filtration rate. Dass diese methodischen Messschwierigkeiten hier hineinspielen, wäre meine klinische Erklärung, wobei man das nicht besser hätte machen können, weil wir keine bessere Methodik haben, die Nierenfunktion zu messen. Insofern ist es für mich als Kliniker hochinteressant, das zu beobachten, aber ich kann es Ihnen letztendlich nicht richtig erklären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wanner. – Frau Weselmann hat sich dazu gemeldet. Bitte.

Frau Dr. Weselmann (Chiesi): Vielleicht noch eine kleine Ergänzung: Wir vermuten auch, dass dem methodische Ursachen zugrunde liegen, denn die eGFR-Werte sind geschätzt, wie es Herr Wanner bereits beschrieben hat. Die, die hier berechnet wurden, setzen sich zum Teil aus historischen Werten zusammen, die bereits vor der Studie erhoben wurden. Das heißt, der Verlaufswert von durchschnittlich minus acht wurde aus mindestens drei Werten berechnet, die drei Bestimmungen des Serum-Kreatinin-Werts, wovon einer zum Screening bestimmt wurde, und die anderen beiden waren historische Werte; das heißt, aus anderen Laboren, also mit anderen Methoden, möglicherweise nicht so standardisiert und deshalb mit einer größeren Unsicherheit behaftet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Weselmann. – Frau Reuter, ist damit Ihre Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Reuter: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Baumbach vom IQWiG, bitte.

Frau Baumbach: Guten Morgen zusammen! Ich hätte etwas zum Thema infusionsbedingte Reaktionen, doch bevor ich zu meinen Fragen komme, würde ich gerne noch kurz ausführen. Wir sehen in der Auswertung für den Anteil der Patienten mit mindestens einer infusionsbedingten Reaktion, also dem Effektschätzer relatives Risiko, keinen signifikanten Vorteil für Pegunigalsidase gegenüber Agalsidase. Uns liegen keine Subgruppenanalysen nach Patienten mit und ohne Prämedikation vor. Ein signifikanter Vorteil zeigt sich nur in der Auswertung, die auch rezurrente Ereignisse berücksichtigt, die aus unserer Sicht nicht geeignet ist.

In der Stellungnahme führt der pharmazeutische Unternehmer aus, dass die Reduktion der Prämedikation patientenindividuell und gemäß Fachinformation erfolgt ist. Das adressiert allerdings zum einen nicht die Kritik aus unserer Dossierbewertung und ist teilweise nicht ganz

richtig. Gemäß Fachinformation von Pegunigalsidase kann die Prämedikation bei entsprechender Verträglichkeit reduziert oder abgesetzt werden. Zu Agalsidase gibt es in der Fachinformation keine Informationen zum Absetzen der Prämedikation.

Meine Nachfrage an den pharmazeutischen Unternehmer wäre: Gemäß Studienprotokoll war festgelegt, dass die Prämedikation für alle Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn ausgeschlichen werden sollte. Das heißt, die Entscheidung, überhaupt auszuschleichen, erfolgte nicht patientenindividuell, und das ist jetzt unabhängig davon, wie dann tatsächlich ausgeschlichen wurde. Ist das richtig? Das konnten wir den Studienunterlagen so nicht entnehmen. Ich hätte noch eine Anschlussfrage an den Kliniker, aber vielleicht belassen wir es erst einmal dabei.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann beginnen wir mit Frau Dr. Mandler von Chiesi. Bitte.

Frau Dr. Mandler (Chiesi): Ich mache den Anfang. Sie haben mehrere sehr wichtige Punkte angesprochen, zum einen den Anteil von Patienten in der BALANCE-Studie, die mindestens eine IRR erlebt haben. Hier haben wir keinen Unterschied zwischen den beiden Studienarmen gezeigt, aber wir haben einen Unterschied bei den Raten der infusionsbedingten Reaktionen. Hier haben wir einen signifikanten Vorteil für die IRR-Raten im Elfabrio-Arm verglichen mit dem Kontrollarm gezeigt. Wir reden hier von einem Vorteil von 80 Prozent Reduktion bei den IRR-Raten.

Sie haben auch die Fachinformation von Elfabrio bzw. den patientenindividuellen Umgang mit der Prämedikation in der Studie angesprochen. Dazu würde ich gern als Nächstes etwas sagen. Es ist so, dass die Fachinformation zu den beiden Wirkstoffen Agalsidase alpha und beta keine Angaben macht, was die Prämedikation angeht. Aber die Fachinformation zu Elfabrio äußert sich hierzu. Sie gibt an, dass die Prämedikation innerhalb der ersten drei Monate nach dem Wechsel von einer anderen Enzyersatztherapie reduziert werden kann. Genau gibt sie an, dass die Vorbehandlung zwar beibehalten werden sollte, wobei sie aber je nach entsprechender Verträglichkeit des Patienten auch abgesetzt werden kann. Das heißt, hier gibt es keinen Mindestzeitraum, in dem das beibehalten werden muss, sondern die Fachinformation empfiehlt ganz klar eine patientenindividuelle Vorgehensweise, und genau so, wie es in der Fachinformation beschrieben ist, wurde es in der RCT BALANCE gemacht. Im Studienprotokoll ist dazu angegeben, dass die Reduktion der Prämedikation je nach Verträglichkeit der Patienten erfolgen sollte. Für die erste Infusion sollte die Prämedikation beibehalten werden, aber danach, wie gesagt, nach entsprechender Verträglichkeit des Patienten. Das heißt, dieses Vorgehen ist patientenindividuell und entspricht den Vorgaben der Fachinformation.

Um zu unterstreichen, dass es in der RCT BALANCE tatsächlich patientenindividuell gemacht wurde, haben wir dafür in der Stellungnahme noch Analysen nachgereicht. Diese nachgereichten Daten zeigen in den ersten drei Monaten einen langsam abfallenden Anteil der Patienten mit Prämedikation. In der Woche zehn ungefähr wird ein Plateau erreicht. Dass die Reduktion der Prämedikation patientenindividuell erfolgte, sieht man zum einen daran, dass nicht bei allen Patienten die Prämedikation abgesetzt wurde. Es war definitiv nicht vorgesehen, bei allen Patienten die Prämedikation einzustellen, und das ist auch nicht passiert. Zum anderen sieht man, dass es keinen abrupten Abfall der Prämedikation zu einem bestimmten Zeitpunkt gibt, was man erwarten würde, wenn man hier ein nicht individualisiertes Vorgehen hat. Das heißt, in der Summe betrachtet erfolgte die Reduktion der Prämedikation sowohl patientenindividuell als auch in Übereinstimmung mit der Fachinformation von Elfabrio.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Mandler. – Frau Baumbach, ist Ihre Frage beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage? Sie haben das Wort.

Frau Baumbach: Ich hätte eine Nachfrage. Sie haben angesprochen, dass gemäß Protokoll patientenindividuell reduziert werden soll. Wir haben das Protokoll aber so verstanden, dass erst einmal grundlegend entschieden wurde, die Prämedikation soll ausgeschlichen werden und wie dann reduziert wird, also in welchem Titrationsabstand, erfolgte patientenindividuell. Daher meine Frage: Wurde zu Studienbeginn trotzdem bei allen Patienten erst einmal gesagt, wir setzen die Prämedikation ab oder wir versuchen, sie herunter zu titrieren, sodass das bei der zweiten Infusion bei allen Patienten ausprobiert wurde, oder gab es auch Patienten, bei denen man gesagt hat, wir werden hier keine Heruntertitration ausprobieren?

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

Frau Dr. Mendler (Chiesi): Dazu kann ich gerne noch ergänzen. Wie gesagt, es ist am Ende eine patientenindividuelle Entscheidung der Prüffärztinnen und -ärzte gewesen, je nach entsprechender Verträglichkeit. In den nachgereichten Analysen, die ich eben angesprochen habe, sieht man zum Beispiel, dass ein gewisser Anteil von Patienten sehr wohl bei der zweiten als auch bei der dritten Infusion noch Prämedikation bekommt. Das ist genau das, was ich meine. Wir haben hier keinen abrupten Abfall der Prämedikation, weil das nicht im Sinne der Patienten ist und nicht in unserer Studie vorgesehen war. Man muss trotzdem sagen, dass Prämedikation selbst durchaus eine Belastung für Patienten darstellt. Man versucht schon, die Therapie in der Hinsicht zu optimieren. Da kommen Wirkstoffe zum Einsatz wie Kortikosteroide, wie Antihistaminika, die für die Patienten durchaus mit relevanten Nebenwirkungen verbunden sind. Das heißt, wenn sie nicht benötigt werden, versucht man, sie zu reduzieren. Gleichzeitig werden sie aber nicht von den Ärzten abgesetzt, wenn man befürchtet, dass eine IRR auftritt. Am Ende ist es ein Abwägen basierend auf patientenindividuellen Kriterien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Mendler. – Jetzt noch einmal Frau Baumbach, dann Frau Kunz vom GKV-SV. Frau Baumbach, IQWiG, bitte.

Frau Baumbach: Dann würde meine Anschlussfrage an den Kliniker, Herrn Dr. Wanner, stellen. Wann bzw. warum wird die Prämedikation bei Patientinnen und Patienten ausgeschlichen? Wir fragen uns, ob es bei Patienten sinnvoll ist, die schon vorher ein Jahr mit Agalsidase behandelt wurden und in die Studie mit einer Prämedikation eingehen, die Prämedikation auszuschleichen. In der Anhörung zu Migalastat im gleichen Anwendungsgebiet war das auch Thema, und in der Migalastat-Studie wurde beispielsweise die Prämedikation beibehalten oder man konnte sogar eine neue dazu nehmen. So hätten wir uns das in der Studie hier auch vorgestellt. Aber vielleicht die Frage: Wann bzw. warum wird eine Prämedikation ausgeschlichen?

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

Herr Prof. Dr. Wanner (Universität Würzburg): Es gibt einen Anteil von Patienten, die die Enzymersatztherapie sehr gut vertragen, und da sehen wir in der Regel nach sechs Therapien, wenn keine Antikörperbildung stattgefunden hat und die gute Verträglichkeit da ist, eigentlich keine Notwendigkeit mehr, das weiterzuführen. Das wird von Fabry-Zentrum zu Fabry-Referenzzentrum – es gibt knapp zehn Zentren in der Republik, die einen großen Anteil von Patienten akkumulieren – zum Teil durchaus unterschiedlich gehandhabt. Es ist dann so: Die Patienten gehen in die Peripherie zur Infusionstherapie und werden nicht mehr am Mutterzentrum behandelt. Sie sind dann in den Händen Niedergelassener – die Republik ist groß –, und dort wird es auch wieder anders gehandhabt. Manche gehen auf Sicherheit, Geborgenheit, wollen keine infusionsbedingten Reaktionen haben und geben die 50 Milligramm Cortison zum Beispiel iV einmal alle 14 Tage einfach weiter. Dann kommen die nach einem Jahr wieder zu uns ans Mutterzentrum, und es liegt eine gute Verträglichkeit vor, wir sehen da keine Indikationen und setzen das dann ab. Wie Frau Mendler gesagt hat, 50 Milligramm Cortison – einmal ist keinmal. Da kann man als Kliniker salopp darüber hinweggehen, aber kontinuierlich über das Jahr immer wieder alle 14 Tage Antihistaminika

führen zu weiteren Nebenwirkungen wie Müdigkeit. Das wollen wir vermeiden, sodass wir da ganz individuell vorgehen und das so steuern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Wanner. – Frau Dr. Mendler hat sich dazu gemeldet.

Frau Dr. Mendler (Chiesi): Ich habe noch eins, zwei kleine Ergänzungen. Herr Professor Wanner hat schon sehr viele wichtige Punkte angesprochen. Ich würde gerne ergänzen, dass das in der Klinik häufig für sechs Infusionen erst einmal mit der Prämedikation so gemacht wird, dass der Kontrollarm unserer Studie BALANCE schon sehr viel länger als sechs Infusionen die entsprechende Therapie bekommen hat. Die Patienten wurden eingeschlossen, nachdem sie bereits mindestens eine Vortherapie von sechs Monaten hatten. Das heißt, wir sind hier längst über dieser Zeit, sodass es auch in Übereinstimmung mit der klinischen Erfahrung durchaus sachgerecht ist, hier eine Optimierung der Therapie anzustreben.

Der andere Punkt, der eben angesprochen wurde, war, dass man sich gewünscht hätte, dass man auch Prämedikation dazu nehmen könnte. Das war in unserer Studie so vorgesehen. Prämedikation wurde individuell eingesetzt. Das heißt, dass sie reduziert werden konnte, wenn sie nicht benötigt wurde. Sie konnte aber jederzeit wieder aufgenommen werden, sofern dafür eine Indikation bestand. Das war durchaus explizit vorgesehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Mendler. – Frau Baumbach, ist Ihre Frage damit beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage?

Frau Baumbach: Nein, das ist in Ordnung. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kunz, GKV-SV, bitte.

Frau Dr. Kunz: Ich habe in dem Kontext auch eine Frage. Frau Mendler hat gerade ausgeführt, dass eine Aufnahme der Begleitmedikation, Prämedikation wieder möglich war. Genau das war unsere Frage. Wir haben uns gewundert, weil der Anteil der Patienten, die Prämedikation erhalten haben, durchaus sehr konstant und auch sehr konstant niedrig war. Das waren 6 Prozent im Verumarm und 12 Prozent im Kontrollarm. Wir haben gedacht, das ist eine gewisse Diskrepanz, wenn noch infusionsbedingte Reaktionen aufgetreten sind. Meine Frage wäre jetzt konkret: Können Sie sagen, bei wie vielen Patienten wieder eine Prämedikation eingeführt wurde? Das wäre die eine Frage zu dem, was Sie gerade gesagt haben. An den klinischen Experten hätte ich noch die Frage, ob gesagt werden kann, wie viel Prozent der Patienten eine Prämedikation erhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer möchte beginnen? – Frau Mendler hat sich als erstes gemeldet, danach Herr Professor Wanner.

Frau Dr. Mendler (Chiesi): Vielen Dank, ich mache den Anfang. – Wie Sie gesagt haben, war es so, dass der Anteil von Patienten, die zu Studienende noch eine Prämedikation benötigt haben, relativ gering war. Gleichzeitig haben wir heute schon über die IRR gesprochen. Wie ist der Anteil in den verschiedenen Studienarmen und auch die IRR-Raten? Was man an dieser Stelle betonen muss, ist: Wir haben zwar keinen Unterschied beim Anteil der Patienten, die mindestens eine IRR in den beiden Studienarmen haben, aber sehr wohl einen Unterschied bei den IRR-Raten. Das passt eigentlich ganz gut mit dem zusammen, was man in diesen Grafiken sieht. Es ist leider so, dass Patienten zum Teil wirklich wiederholt an IRR leiden und diese erleben müssen. Das deckt man mit diesen IRR-Raten sehr gut ab. Das passt auch mit dem Anteil zum Studienende zusammen, den Sie angesprochen haben. Deshalb ist die Betrachtung der IRR-Raten aus unserer Sicht in diesem Anwendungsgebiet definitiv angezeigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Mendler. – Herr Professor Wanner.

Herr Prof. Dr. Wanner (Universität Würzburg): Ich nehme an, dass 80 Prozent aller Patienten, die mit einer Infusionstherapie beginnen, eine Prämedikation erhalten. Ich kann Ihnen unsere erste Patientin mit Pegunigalsidase nennen, die bei uns aus der Überlegung heraus ohne Therapie begonnen hat. Erstens ist es eine Frau gewesen. Frauen entwickeln weniger

Antikörper. Wir haben aufgrund des ganzen Studienprogramms entschieden, dass wir das ohne machen. Jetzt treffen sich alle Fabry-Patienten einmal im Jahr, weil sie Beobachtungsstudien zusammen machen. Wir bündeln die Daten und tauschen die Ergebnisse aus. Vor Kurzen hat eine Sitzung stattgefunden, und ich weiß zum Beispiel, dass andere Zentren alle mit Prämedikation angefangen haben, weil sie bei neuen Therapien erst einmal Erfahrung gewinnen wollen. Wir waren eher ein Zentrum, das mit einer Patientin dort ein Outsider war. Ich denke, in der Regel fangen 80 Prozent an und hören, wenn die Enzyersatztherapie gut läuft, auf, wobei erstaunlicherweise ein Jahr gute Infusionstherapie ohne Nebenwirkungen plötzlich – wir wissen nicht warum – wieder zu Schüttelfrost und Unverträglichkeit, Blutdruckabfall führen kann und man nimmt es wieder auf. In der Regel sind die aber nach einem Jahr wieder zum großen Teil ohne Prämedikation. Das ist das, was ich dazu sagen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wanner. – Frau Kunz, Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Dr. Kunz: Ich hätte eine Rückfrage an Frau Dr. Mendler.

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

Frau Dr. Kunz: Können Sie sagen, wie viele Patienten in der Studie wieder eine Prämedikation aufgenommen haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Mendler.

Frau Dr. Mendler (Chiesi): Daten dazu habe ich leider nicht vorliegen. Dazu kann ich Ihnen nichts sagen. Ich kann an der Stelle aber noch einmal betonen, wie wichtig die Betrachtung der Raten ist, um genau solche Patienten betrachten zu können, die die infusionsbedingten Reaktionen mehrfach erleben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kunz, das nehmen wir zur Kenntnis.

Frau Dr. Kunz: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Reuter, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Reuter: Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Warum schätzen Sie den Mainz Severity Score Index als für die Nutzenbewertung geeignet ein? Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Wer macht das? Frau Mendler?

Frau Dr. Mendler (Chiesi): Ich kann gerne – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, ich sehe das Winken nicht, weil ich heute einen blöden Bildschirm habe. Dann haben Sie sich jetzt gemeldet, danach sollen andere von Ihnen ergänzen. Ich kann es nicht sehen, wenn jemand die Hand hebt. Das ist mein Problem. Frau Mendler, bitte.

Frau Dr. Mendler (Chiesi): Wunderbar, haben Sie vielen Dank. – Ich mache den Anfang, dann würde ich gegebenenfalls noch an meine Kolleginnen und Kollegen übergeben. Es wurde der Mainz Severity Score Index angesprochen. Das ist ein validierter und krankheitsspezifischer Fragebogen, mit dem man die Krankheitsschwere bei Morbus-Fabry erfassen kann. Den haben wir gewählt, weil das ein Fragebogen ist, der schon seit wirklich langer Zeit in der klinischen Forschung etabliert ist, sodass man die Symptomatik und Krankheitsschwere des Morbus-Fabry wirklich sehr umfassend erfassen kann. Wir haben beim MSSI-Gesamtscore statistisch signifikante Vorteile gezeigt. Das heißt, wir sehen hier eine deutliche Verbesserung der Symptomatik. Das passt auch gut mit dem positiven Effekt zusammen, den wir bei der Schmerzmedikation und dem grundlegend geringeren Schmerzniveau gesehen haben. Wir haben mit dem MSSI ein Instrument, mit dem man zum einen die individuelle Krankheitsschwere von Patienten im Vergleich untereinander, aber auch im Krankheitsverlauf

abbilden kann. Für die Details würde ich jetzt gerne an meinen Kollegen, Herrn Dr. Volksdorf, übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Herr Dr. Volksdorf (Chiesi): Nur kurz als Information: Leider funktioniert mein Chat nicht. Das heißt, immer wenn ich versuche, ein X zu senden, erscheint „die Nachricht kann nicht gesendet werden“.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann haben wir beide ein Problem. Das ist doch schon mal gut. Wir bekommen das hin.

Herr Dr. Volksdorf (Chiesi): Im Zweifel würde ich mich von meinen Kollegen bei Chiesi weiterleiten lassen. – Zum MSSi hat Frau Mandler schon alles Wichtige gesagt. Ich kann nur wiederholen und bestätigen, dass der MSSi seit den 20 Jahren, in denen er im Einsatz ist, sehr gut angenommen, in sehr vielen klinischen Studien und Forschungsarbeiten benutzt wurde und validiert ist und wir in diesem Gesamtscore den statistisch signifikanten Vorteil sehen und entsprechend des IQWiG-Methodenpapiers die Effektstärke berechnet und einen mindestens als gering einzuschätzenden Effekt vorliegen haben. Das heißt, wir sehen unter der Therapie mit Pegunigalsidase alfa eine signifikante und patientenrelevante Verbesserung. Das würde ich ergänzen, und falls es Nachfragen gibt, kann ich gerne weiter dazu Stellung nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Reuter, ist die Frage beantwortet?

Frau Reuter: Ja, vielen Dank. Ich hätte noch eine Anschlussfrage, nämlich, wie Herr Professor Wanner diesen Score einschätzen würde. Das würde uns auch interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Herr Wanner, bitte.

Herr Prof. Dr. Wanner (Universität Würzburg): Ich hatte noch die Idee, nachzuschauen, wann die Studien mit Pegunigalsidase alfa designt worden sind und ob es zum damaligen Zeitpunkt schon den DS3 und den FASTEX gab. Das sind die beiden nachfolgenden. Es gibt also jetzt drei. Vielleicht war das damals zu dem Zeitpunkt wirklich der einzige und der beste. Um zu Ihrer Frage zu kommen: Diese Fragebögen bedürfen einer gewissen Arbeit. Der Patient muss sie ausfüllen. Er muss kontrollieren, dass er alle Fragen beantwortet hat. Und dann: Was machen wir mit den Daten? Wir haben nicht so viele klinische Ressourcen, und ich muss sagen, wenn man so durch die Republik schaut, werden die Fragebögen zu einem geringen Anteil in der Klinik benutzt; eben wegen des Aufwandes der Auswertung, und dann ist der Patient weg und dann kommt das nächste Mal. Das ist eigentlich sehr schade. Aber so ist die Realität. Also, der Mainz war der erste alte historische, den man verbessern konnte. Dazu war der Wille unter den Studiengruppen mit dem DS3 oder dem neuen italienischen FASTEX da, und wir haben das in Beobachtungsstudien versucht. Aber dann liegen 100 Fragebögen da und müssen ausgewertet werden. Vielleicht verstehen Sie die Kluft zwischen Realität in der Praxis und dem Anspruch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wanner. – Frau Reuter, ist die Frage beantwortet, oder haben Sie noch eine Nachfrage?

Frau Reuter: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Baumbach vom IQWiG und Frau Kunz vom GKV-SV. Frau Baumbach, bitte.

Frau Baumbach: Das schließt direkt an. Wir fanden es sehr begrüßenswert, dass in der Studie neben dem Endpunkt Schmerz auch die Symptomatik über weitere Endpunkte erhoben werden sollte. Es waren hier zwei kombinierte Endpunkte, der Morbus-Fabry-Endpunkt und der MSSi. Wir haben beide in der Bewertung nicht herangezogen, weil wir gewisse Unsicherheiten hatten, und leider hat der pharmazeutische Unternehmer in der Stellungnahme diese Unsicherheiten nicht ausgeräumt bzw. adressiert. Ich habe daher zum

MSSI noch die Frage, ob es Vorgaben gab, welche Ereignisse unter den jeweiligen Komponenten erfasst werden sollten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Baumbach. Wer macht das für den pU?
– Frau Weselmann.

Frau Dr. Weselmann (Chiesi): Es gab keine speziellen weiteren Vorgaben, die über das Studienprotokoll hinausgingen, aber dazu muss noch gesagt werden, die Prüferärzte in diesem Setting sind erfahrene klinische Prüferärzte, die auch mit diesem Instrument erfahren sind. Wie wir eben festgestellt haben, ist es ein Instrument, das sich in den letzten Jahren in der klinischen Forschung etabliert hat. Deshalb ist davon auszugehen, dass die Kenntnis besteht, welche Symptome wie einzuordnen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Weselmann. – Frau Baumbach, Nachfrage?

Frau Baumbach: Nein, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Dann Frau Kunz, GKV-SV.

Frau Dr. Kunz: Ich hätte noch zwei Fragen, eine an den pharmazeutischen Unternehmer und eine an Professor Wanner. An den pharmazeutischen Unternehmer habe ich die Frage: Im EPAR wird im Abschnitt zu den Unsicherheiten darauf hingewiesen, dass für die behandlungsnaiven Patienten die Therapie mit einer höheren Rate an therapiebedingten unerwünschten Ereignissen einhergehen kann. Können Sie dazu bitte noch einmal ausführen? Die zweite Frage an Herrn Professor Wanner schließe ich gleich an: Es ist so, dass die Antikörper unter einer Therapie mit Pegunigalsidase alfa im Vergleich zu Agalsidase alfa vergleichbar sind. So habe ich das jetzt verstanden, der Anteil. Die EMA weist aber darauf hin, dass der Anteil der neutralisierenden Antikörper mit 90 Prozent sehr hoch ist. Können Sie sagen, wie der Anteil der neutralisierenden Antikörper bei den Antikörpern bei Agalsidase beta ist, ob das eine Relevanz hat?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kunz. Als erstes habe ich für den pU Frau Dr. Nitsche.

Frau Dr. Nitsche (Chiesi): Ich möchte gerne auf die Frage eingehen. Wenn ich das richtig verstanden habe, ging es darum, dass infusionsbedingte Reaktionen bei naiven Patienten auftreten, bzw. Unklar ist, inwiefern sie auftreten. Ist das korrekt? Im EPAR-Bericht, meinten Sie?

Frau Dr. Kunz: Konkret stand da, dass die Ergebnisse zur Sicherheit für die behandlungsnaiven Patienten mit einer höheren Rate an therapiebedingten unerwünschten Ereignissen einhergehen.

Frau Dr. Nitsche (Chiesi): Im Rahmen der BALANCE-Studie waren die Patienten gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien alle vorbehandelt. Hier haben wir keine naiven Patienten. Die naiven Patienten waren in einarmigen Open-Label-Studien dargestellt. Hier können wir jetzt keinen Vergleich ziehen, wie wir das im Rahmen einer Nutzenbewertung machen. Ich kann jetzt nicht sagen, ob es mehr oder weniger ist. Aber ich kann gerne an Frau Dr. Birte Weselmann verweisen, die unsere medizinische Expertin ist.

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

Frau Dr. Weselmann (Chiesi): Vielleicht nur ein kleiner Punkt, wie Herr Wanner eben auch ausgeführt hat. Gerade infusionsbedingte Reaktionen treten häufig zu Beginn einer Therapie auf, wenn die Therapie für den Körper unbekannt ist. Das ist etwas, das sich im Laufe der Zeit wieder geben kann, je mehr Infusionen verabreicht werden. Es kann sein, dass dieser Effekt da eine Rolle spielt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Der zweite Teil der Frage ging an Herrn Professor Wanner. Herr Professor Wanner, bitte.

Herr Prof. Dr. Wanner (Universität Würzburg): Ja, darüber diskutieren wir in der Tat zehn Jahre. Die neutralisierenden Antikörper werden IgE. Das ist sehr gering. Das betrifft zwei Patienten von 100. Wir haben aber in der Folge gelernt, dass auch IgG, die häufig gebildeten Antikörper, auch eine gewisse Enzymmenge wegneutralisieren, aber ohne klinische Nebenwirkungen. Da greife ich auf eine Arbeit zurück, im Journal of the American Society of Nephrology von Lenders et al. publiziert, die Münsteraner-Gruppe. Jetzt muss ich sehr vorsichtig sein, die Zahlen exakt zu benennen. Es ist bei Agalsidase beta in etwa 50 bis 60 Prozent mit Antikörpern zu rechnen, die eine neutralisierende Wirkung haben. Beta ist die hohe Dosis. Bei Alpha treten Antikörperbildungen in wesentlich geringerem Maße, etwa zur Hälfte um die 30 Prozent auf, die eine geringere neutralisierende Wirkung haben. Bitte nageln Sie mich nicht mit 30 oder 60 Prozent fest, dazu müsste ich noch einmal in die Arbeit in dem Jason-Artikel von Lenders gehen. Das ist das Bild, das wir im klinischen Alltag diskutieren. Warum heute überhaupt noch Alpha-Therapie, die für den Patienten eine viel geringere Enzymmenge bedeutet, im Vergleich zu Beta in hohem Maße genutzt wird, ist, dass man glaubt, dass man auch mit Alpha ausreichend Therapie an den Patienten bringt und mit Beta mehr neutralisierend hat, das, was man vielleicht überspitzen kann, die Antikörper. Das ist eine wissenschaftliche Diskussion in dem Bereich, aber in etwa 30, 60 Prozent – das kann ich so beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wanner. – Frau Kunz, Nachfrage oder Frage beantwortet?

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank, die Frage ist damit beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann schaue ich in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann gebe ich Frau Nitsche oder wer immer es möchte die Gelegenheit, kurz zusammenzufassen, was in den letzten 52 Minuten besprochen wurde. Bitte, Frau Nitsche.

Frau Dr. Nitsche (Chiesi): Sehr geehrter Herr Professor Hecken und sehr geehrte Anwesende! Wir möchten uns für die offene Diskussion und den Informationsaustausch zu Elfabrio bedanken. Wir hoffen, wir konnten Ihnen heute noch einmal den therapeutischen Nutzen und den Zusatznutzen verdeutlichen. Die Studie BALANCE entspricht den Anforderungen der Nutzenbewertung und kann aus unserer Sicht uneingeschränkt zur Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Das grundlegend geringere Schmerzniveau, die geringere Rate an infusionsbedingten Reaktionen und die Reduktion der Krankheitschwere begründen einen beträchtlichen Zusatznutzen für Elfabrio. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Herzlichen Dank an alle, die uns Antworten gegeben haben, an den Kliniker, an die Mitarbeiterinnen des pharmazeutischen Unternehmers. Wir werden das selbstverständlich in unseren weiteren Diskussionen zu wägen haben, was heute besprochen worden ist. Damit unterbreche ich die Sitzung des Unterausschusses, beende diese Anhörung, und wir machen in fünf Minuten mit Sirolimus weiter. Danke schön und bis später. Tschüss.

Schluss der Anhörung: 11:54 Uh