

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Cholsäure

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 22. September 2014
von 13.30 Uhr bis 14.15 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Laboratoires CTRS:**

Herr Dr. Ferry
Herr Dr. Vogel
Herr Prof. Dr. Schönermark
Herr Dr. Kulp

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)** und die **Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM):**

Herr Prof. Dr. Sauerbruch

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lucane Pharma SA:**

Herr Kroll
Herr Dr. Schneider

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

Frau Orben
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13.30 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen beim Gemeinsamen Bundesausschuss. Es geht um die frühe Nutzenbewertung eines Orphans zur Behandlung der primären Gallensäuresynthese. Der heutigen mündlichen Anhörung vorangegangen ist eine Nutzenbewertung der Fachberatung Medizin des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 15. August 2014. Wir haben es hier mit einem Wirkstoff zu tun, der zur Behandlung einer äußerst kleinen Patientengruppe eingesetzt wird. In der Zulassung sind nur Fallserien beschrieben. 21 Patienten liegen diesen Fallserien zugrunde. In der GKV haben wir es mit geschätzt circa 20 Patienten zu tun, die von diesem Produkt möglicherweise profitieren. Die Fachberatung Medizin sieht in ihrer Bewertung durchaus, dass unter der hier in Rede stehenden Therapie ein deutlich längeres Überleben möglich sein könnte, aber man sieht aufgrund der Fallserien das Fehlen einer direkten Kontrollgruppe, aus der dann valide und quantifizierbare Einschätzungen abgeleitet werden könnten. Die Fachgesellschaften sehen eine relativ hohe Wahrscheinlichkeit eines großen Therapieeffekts, teilweise wird sogar von einem dramatischen Effekt gesprochen, aber zugleich wird darauf hingewiesen, dass die in Deutschland als Arzneimittel verfügbaren, aber nicht zugelassenen Cholsäuren aus ärztlicher Sicht eine ausreichende und zweckmäßige Off-Label-Therapie darstellen könnten, die wesentlich kosteneffizienter wäre als das hier in Rede stehende Produkt. Ein weiterer Stellungnehmer kritisiert und weist darauf hin, dass die Cholsäure eigentlich kein neuer Wirkstoff sei, sondern gut bekannt, da sie seit über zehn Jahren in dieser Indikation off label eingesetzt würde, was auch die EMA entsprechend bestätigt habe. Damit wird im Prinzip die Dossierpflicht insgesamt infrage gestellt.

Das ist in dürren Worten die Ausgangslage für die jetzt hier stattfindende Anhörung, in der wir uns mit diesen Stellungnahmen vertieft befassen möchten. Ich muss der guten Ordnung halber darauf hinweisen – damit wir das im Protokoll haben –, dass neben dem pharmazeutischen Unternehmer die DGVS und die DGIM Stellungnahmen abgegeben haben, dann der pharmazeutische Hersteller Lucane sowie der vfa.

Ich begrüße zu dieser Anhörung Herrn Dr. Ferry, Herrn Dr. Vogel, Herrn Professor Dr. Schönermark und Herrn Dr. Kulp vom in Rede stehenden pharmazeutischen Unternehmer, der dieses Produkt in die Nutzenbewertung gebracht hat, von der DGVS und der DGIM Herrn Professor Dr. Sauerbruch, Herrn Kroll und Herrn Dr. Schneider von Lucane und dann die aus den vorherigen Anhörungen am heutigen Tage bekannten Frau Orben und Herrn Dr. Rasch vom vfa.

Ein kurzer Hinweis zur Sache. Wir führen wie üblich Wortprotokoll. Deshalb nennen Sie bitte jeweils, bevor sie sich äußern, Ihren Namen, Ihre Funktion, die entsendende Organisation, damit das entsprechend protokolliert werden kann.

Mein Vorschlag wäre, dass zunächst der pharmazeutische Unternehmer, der das Produkt in die Nutzenbewertung gebracht hat, kurz auf die Dossierbewertung und die im Stellungnahmeverfahren möglicherweise sich ergebenden Fragestellungen eingeht. Sie brauchen nicht das komplette Dossier noch einmal vorzulesen, das wäre sicherlich mit einem gewissen Ermüdungseffekt verbunden, obgleich es immer wieder neue Spannung zu erzeugen imstande ist, sondern die entscheidenden Punkte ansprechen, die adressiert worden sind: Reichen die Fallserien aus, wie sieht es mit der Neuheit des Wirkstoffs aus? Das sind, glaube ich, die entscheidenden Fragen. Und: Was ist mit den Off-Label-Uses, die möglicherweise als Therapiealternative zur Verfügung stehen könnten? Daran würden sich dann Fragen anschließen. Wer möchte beginnen? – Herr Dr. Vogel, bitte schön.

Herr Dr. Vogel (Laboratoires CTRS): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich bin Regulatory Affairs Director bei Laboratoires CTRS. Sie haben freundlicherweise schon vorgestellt, aus wem unsere Delegation besteht. Ich möchte Ihnen nur kurz vorstellen, wer was macht. Dr. Ferry ist der CEO von Laboratoires CTRS. Er hat nur rudimentäre Deutschkenntnisse, so dass ich Fragen und Antworten gegebenenfalls übersetzen werde. Herr Dr. Kulp hat uns maßgeblich bei der Dossiererstellung unterstützt und ist zuständig für gesundheitsökonomische und methodische Aspekte und Fragen. Schließlich Herr Professor Schönermark, der uns bei der Markteinführung von Orphacol in Deutschland begleitet.

Wir danken Ihnen für die Einladung zur heutigen Anhörung, in der wir unsere Position zu unserem Produkt Orphacol und die Beurteilung des Nutzendossiers durch G-BA und IQWiG diskutieren wollen.

Da Laboratoires CTRS zum ersten Mal hier beim G-BA vorstellig wird, ein Satz zu uns: Laboratoires CTRS ist ein kleines französisches Pharmaunternehmen, das 2002 gegründet wurde und seinen Sitz in Paris hat. Wir haben uns auf die Entwicklung und Registrierung von Medikamenten für seltene Erkrankungen spezialisiert. Orphacol ist das erste Produkt, das wir auf dem deutschen Markt eingeführt haben.

Zu Beginn möchte ich kurz das Produkt und das Krankheitsbild darstellen, bevor ich auf die Überlegungen zu Orphacol im Rahmen der Nutzenbewertung eingehe.

Orphacol, bestehend aus dem Wirkstoff Cholsäure, ist angezeigt zur Behandlung von angeborenen Störungen der primären Gallensäuresynthese aufgrund eines 3β -Hydroxy- Δ_5 -C₂₇-steroid-Oxidoreduktase-Mangels oder eines Δ_4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Mangels bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen im Alter von einem Monat bis achtzehn Jahren und bei Erwachsenen. Da die Namen der beiden Krankheiten sehr kompliziert sind, werde ich im Folgenden von 3β - oder Δ_4 -Mangel reden. Bei beiden Gallensäuresynthesedefekten handelt es sich um extrem seltene, autosomal rezessiv vererbte Erkrankungen, die ohne Behandlung zu dramatischen und in der Regel letal verlaufenden Leberschädigungen führen. Orphacol deckt einen erheblichen medizinischen Bedarf ab, weil bis dato keine medikamentösen Therapien im Anwendungsgebiet zugelassen sind. Die einzige Chance für die betroffenen Patienten war bislang eine Lebertransplantation mit all ihren Widrigkeiten und Risiken.

Die beiden Gallensäuresynthesedefekte bedingen, dass primäre Gallensäuren durch die Leber nicht oder nicht in ausreichender Menge produziert werden. Parallel werden abnormale, hepatotoxische Gallensäuren gebildet. Durch die Störung der Endprodukthemmung der Cholesterol-7 α -Hydroxylase und Sterol-12 α -Hydroxylase wird die Bildung dieser toxischen Gallensäuren nicht inhibiert, sodass sie in der Folge akkumulieren und zu den bereits erwähnten schwerwiegenden Leberschädigungen führen.

Durch die Substitution mit Cholsäure wird die Expression der Cholesterol-7 α -Hydroxylase und der Sterol-12 α -Hydroxylase durch Endprodukthemmung herabreguliert und die Bildung der abnormalen Gallensäuren verhindert. Darüber hinaus kommt es zu einer Normalisierung des pathophysiologisch gestörten Gallenflusses. Bei frühzeitiger Diagnose und Einleitung der Therapie mit Orphacol können die Patienten ein normales Leben führen, die Notwendigkeit einer Lebertransplantation ist nicht mehr gegeben. Sie sind quasi geheilt.

Wie bereits in unserer schriftlichen Stellungnahme dargestellt, stimmen wir dem G-BA in den meisten Punkten seiner Bewertung zu. Wir können auch die Argumente des IQWiG zu den Patientenzahlen und Therapiekosten nachvollziehen. Wir möchten die Gelegenheit gerne nutzen und insbesondere auf drei Aspekte eingehen, die aus unserer Sicht den größten Diskussionsbedarf darstellen: Erstens

der dramatische Effekt der Therapie, zweitens der Ausschluss nichteuropäischer Patienten aus dem Dossier und drittens die Größe der Zielpopulation in der GKV.

Zuerst möchte ich darauf eingehen, warum wir davon überzeugt sind, einen erheblichen Zusatznutzen für Orphacol beanspruchen zu können. Der G-BA spricht in seiner Dossierbewertung selbst von einem „großen Effekt unter Therapie mit Cholsäure“; wir sind der Auffassung, dass sogar ein dramatischer Effekt unter Cholsäure vorliegt. Der dramatische Effekt ist definiert im IQWiG-Methodenpapier:

Ist der Verlauf einer Erkrankung sicher oder nahezu sicher vorhersagbar und bestehen keine Behandlungsoptionen zur Beeinflussung dieses Verlaufs, so kann der Nutzen einer medizinischen Intervention auch durch die Beobachtung einer Umkehr des (quasi-)deterministischen Verlaufs bei einer gut dokumentierten Serie von Patientinnen und Patienten belegt werden.

Für den dramatischen Effekt werden also drei Kriterien zugrunde gelegt, denen die wesentlichen Charakteristika von Orphacol entsprechen:

Erstens. Der Verlauf der Erkrankungen weist zweifelsohne eine Heterogenität auf, die im vorliegenden Fall jedoch darauf zurückzuführen ist, dass die Erkrankungen aufgrund der geringen Inzidenz und Prävalenz noch nicht detailliert untersucht werden konnten. Um die außerordentliche Seltenheit dieser Erkrankungen zu unterstreichen: Seit 1987 wurden weltweit lediglich 68 Fälle in den beiden Indikationsgebieten bekannt und in der Literatur beschrieben. Es liegt allerdings eine ausreichende Dokumentation an Fällen vor, die beschreibt, dass die Erkrankung ohne Therapie zu schwerwiegenden Leberschädigungen führt, die ohne Transplantation den Tod der Patientin oder des Patienten zur Folge haben. Dies unterstreichen auch die Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen. Da es sich, wie bereits eingangs erwähnt, um genetisch bedingte Erkrankungen handelt, können Spontanheilungen nach dem heutigen medizinischen Wissensstand nahezu ausgeschlossen werden.

Zweite Bedingung: Außer Cholsäure stehen keine anderen zugelassenen medikamentösen Behandlungsoptionen im Anwendungsgebiet zur Verfügung.

Drittens. In Anbetracht der Seltenheit der Erkrankung – wir sprechen von einer geschätzten Prävalenz von circa 10 bis 27 Patienten in Deutschland – liegt eine gut dokumentierte Serie von Patientinnen und Patienten vor. Hier ist zu ergänzen, dass die im Dossier berücksichtigten Patienten hauptsächlich im Institute of Child Health des University College London sowie im Hôpital Bicêtre in Paris behandelt wurden. Bei beiden Institutionen handelt es sich um auf die Erkrankung spezialisierte Zentren, sodass hier von sehr konsistenten und qualitativ hochwertigen Daten ausgegangen werden kann.

All diese Charakteristika sprechen aus unserer Sicht dafür, dass die Therapie mit Cholsäure einen dramatischen Effekt für die Patienten bedeutet, der es durchaus rechtfertigt, einen erheblichen Zusatznutzen für unser Produkt zu beanspruchen.

Kommen wir zum zweiten Punkt, nämlich dem Ausschluss nichteuropäischer Patienten aus dem Dossier. Wie der G-BA in seiner Bewertung richtig feststellt, gibt es Abweichungen zwischen den dargestellten Fällen im EPAR und im Dossier. Die Abweichungen wurden im Dossier nicht in der Tiefe erläutert, allerdings haben wir die Ausschlussgründe in unserer schriftlichen Stellungnahme ausführlich dargelegt. Wir möchten noch einmal unterstreichen, dass es sich im Dossier um eine bewusst getroffene Auswahl an Patienten seitens Laboratoires CTRS handelt, um konsistente und möglichst hochwertige Daten in beiden Teilindikationen vorlegen zu können. Wie Sie wissen, liegen ausschließlich dokumentierte Fallserien vor. In der Teilindikation 3β -Mangel ergab eine Sichtung der Einzelfälle, dass die Daten ein hohes Maß an Heterogenität in Bezug auf Art und Umfang aufwiesen. Der Einschluss von Patientenfällen mit fehlenden oder selektiv berichteten Daten hätte zu einer zusätzlichen Verzerrung bei der Gesamtbewertung führen können. Zudem konnten bei den nichteuropäischen Fäl-

len Doppelzählungen nicht ausgeschlossen werden, da eine eindeutige Identifikation der Patienten in vielen Fällen nicht möglich war. Auf diesen Aspekt der Doppelzählung hat der G-BA in seiner Bewertung selbst hingewiesen. Wir haben uns daher dazu entschlossen, ausschließlich Patienten im Dossier zu berücksichtigen, die in europäischen, für die Zielindikation spezialisierten Zentren behandelt worden sind. In der Teilindikation $\Delta 4$ -Mangel wurden ebenfalls nur europäische Patienten betrachtet, um eine hinreichende Datenkonsistenz zu der Indikation 3β -Mangel herstellen zu können. Zusammenfassend lässt sich zu diesem Aspekt also festhalten, dass wir die Entscheidung, nichteuropäische Patienten aus dem Dossier auszuschließen – und damit von einer formal vollständigen Berichterstattung abzusehen –, aus rein methodischen Gründen getroffen haben.

Zum dritten und letzten Punkt: die Größe der Zielpopulation in der GKV, die wir mit 9 bis 24 beziffert haben. Das IQWiG bewertete die Angaben im Dossier als Unterschätzung, führt aber auch an, dass es unklar sei, wie groß die Zielpopulation tatsächlich sei. Hier möchten wir unterstreichen, dass für Deutschland keine nutzbaren Daten zur Inzidenz und Prävalenz für dieses äußerst seltene Krankheitsbild vorliegen. In Deutschland gibt es bislang nur einen diagnostizierten Fall, der in der Literatur beschrieben wird. Dies stellt eine Diskrepanz zu Ländern vergleichbarer Größe dar, wie beispielsweise Frankreich oder Großbritannien. Wir haben uns daher der Daten dieser Länder bedient und diese auf Deutschland übertragen. Für uns erscheint dieser Ansatz zulässig, da in Frankreich und Großbritannien zwei spezialisierte Zentren ansässig sind, die die hohen Anforderungen an die Differentialdiagnostik erfüllen. Aus unserer Sicht ist die Annahme zulässig, dass diese Daten dafür sprechen, dass in Deutschland ein Teil der Patientenpopulation un- oder fehldiagnostiziert bleibt. Natürlich sind auch unsere Angaben mit Unsicherheiten behaftet, jedoch tragen wir diesem Umstand Rechnung, indem wir mit einem großen Konfidenzintervall gearbeitet haben. Letztlich ist auch die Annahme des IQWiG, dass die Angaben zur Zielpopulation eine Unterschätzung seien, mit großen – wenn nicht sogar noch größeren – Unsicherheiten behaftet.

Zusammenfassend möchte ich festhalten, dass wir durch die Beschränkung auf europäische Patienten im Dossier so hochwertige und konsistente Daten wie möglich zur Verfügung gestellt haben. Aus unserer Sicht konnte ein dramatischer Effekt unter Cholsäure gezeigt werden, der es durchaus rechtfertigt, mit einem erheblichen Zusatznutzen bewertet zu werden. Laut Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung liegt ein erheblicher Zusatznutzen nämlich dann vor, „wenn eine bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapielevanten Nutzens ... insbesondere eine Heilung“ erreicht wird. Dies ist hier zweifellos der Fall. – Mit diesem Satz möchte ich mein Eingangsstatement schließen und bedanke mich noch einmal bei Ihnen, Herr Vorsitzender, für die Eröffnung von unserer Seite.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Vogel. – Dann können wir in die Anhörung einsteigen. Meine erste Frage würde sich an Herrn Professor Sauerbruch richten. Herr Professor Sauerbruch, es ist in den Stellungnahmen der Fachgesellschaften von einem durchaus dramatischen Effekt gesprochen worden, aber auch von zwar nicht zugelassenen, aber gleichwohl für die Behandlung geeigneten Therapiealternativen in einer Orphan-Zulassung. Wie bewerten Sie das, was Herr Vogel gesagt hat? Sehen auch Sie hier einen erheblichen Zusatznutzen, sehen Sie Alleinstellungsmerkmale des hier zur Beurteilung anstehenden Wirkstoffs gegenüber den möglicherweise in der Orphan-Anwendung zur Anwendung kommenden Cholsäuren, oder könnte man hier rein theoretisch von einer absoluten Vergleichbarkeit ausgehen? Herr Sauerbruch, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGVS, DGIM): Bezüglich der Anwendung der Cholsäure – das ist das Präparat, um das es hier geht –: Cholsäure ist sicherlich das beste Medikament, das man geben kann. Was zur Diskussion steht, ist lediglich, ob man Ursodeoxycholsäure eventuell bei frühen Formen initial geben kann. Das haben wir in unserer Stellungnahme noch einmal hervorgehoben. Aber

vom pathophysiologischen Mechanismus ist Cholsäure als primäre Gallensäure sicherlich die beste Substanz, um dieses Krankheitsbild zu behandeln. Das legen die Arbeiten sehr nahe, und das legt auch die Pathophysiologie sehr nahe, weil es über einen Rückkopplungsmechanismus zu einer Unterdrückung der Bildung von Vorstufen von Gallensäuren und damit zu weniger Toxizität kommt.

In unserer Stellungnahme haben wir auch gesagt, dass wir uns dem anschließen, dass es sich um einen dramatischen Effekt handelt, auch aufgrund der Zusammenfassung, die Sie in Ihrem Dossier auf Seite 50 dargelegt haben. Rein klinisch gesehen muss man sagen, wenn wir ein Medikament haben, das die Lebertransplantation und den Tod über die Leberzirrhose verhindert, wenn man es früh genug gibt – bei Kindern –, das auch zusätzlich nicht toxisch ist, dann ist das ein dramatischer Effekt. Man muss ihn nur rechtzeitig erkennen.

Zum Under-Reporting in Deutschland: Das ist der Fall. Es gibt in Deutschland sehr wenige Fälle. Wir hatten angeregt, darüber nachzudenken, ob man auf freiwilliger Basis diesen Effekt in das Neugeborenen-Screening hineinnimmt, um überhaupt für Deutschland Erfahrungen zu bekommen, wie häufig das ist. Es gibt eine sehr gute Untersuchung aus den USA, wo Urin von Kindern, von Neugeborenen, gescreent wurde. Wenn man davon ausgeht, dass in den USA die Population nicht so unterschiedlich zu uns ist, dann ergibt sich dort doch der Hinweis, dass 4 auf 10^4 , also 4 auf 10.000, Lebendgeburten einen solchen Defekt haben könnten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Blick an die Bänke, an das IQWiG, Patientenvertretung? – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich habe an Sie, Herr Professor Sauerbruch, eine Frage. Sie sagten: wenn eine Lebertransplantation verhindert werden kann. Nehmen wir an, man hätte das Medikament nicht und würde eine Lebertransplantation durchführen, dann würde sich doch nach einer gewissen Zeit wieder das gleiche Resultat ergeben, der Mangel bleibt doch?

Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGVS, DGIM): Nein. Der Stoffwechseldefekt wird durch die Lebertransplantation behoben. Aber das Problem ist, das sind alle Kinder. Sie müssen sich vorstellen, was eine Lebertransplantation mit immunsuppressiver Therapie usw. für ein Kind bedeutet.

Herr Hecken (Vorsitzender): Eine Nachfrage von mir, weil sich das aus der Antwort auf die erste Frage nicht ergeben hat. Was ist bisher mit den Patienten geschehen? Sind die mit nicht zugelassenen Cholsäuren behandelt worden, oder sind die unbehandelt geblieben?

Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGVS, DGIM): Nein, die sind alle mit Cholsäure behandelt worden. Da bin ich jetzt nicht informiert. Cholsäure lässt sich relativ leicht herstellen. Von welchem Hersteller diese Substanz Cholsäure kam, kann ich nicht sagen, das weiß ich nicht. Die Substanz selber ist, glaube ich, nicht patentiert, sondern möglicherweise die Indikation durch die Firma.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wir haben es als Lebensmittelzusatzstoff an anderen Stellen.

Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGVS, DGIM): Wenn das Produkt rein ist, können Sie jede Cholsäure nehmen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Nell.

Herr Dr. Nell: Meine erste Frage: Sie haben auf die Zentren in Frankreich, Paris, und in Großbritannien, London, hingewiesen. Gibt es in Deutschland spezialisierte Kliniken für diese Zielindikation, und

ist in Deutschland vielleicht ein Register vorhanden oder geplant? Eine andere Frage: Wie wird jetzt behandelt? Wird die Cholsäure dann als Rezeptur eingesetzt, als Rezeptursubstanz in der Krankenhausapotheke hergestellt? Noch einmal zur Erkrankung: Ich habe verstanden, es kommt zum Leberversagen, und somit ist die Krankheit letal. Gibt es auch mildere Verlaufsformen, oder führt der Verlauf konsequent zum Leberversagen?

Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGVS, DGIM): Zur ersten Frage: Es gibt in Deutschland kein Register, es gibt in Deutschland auch keine ausgewiesenen Behandlungszentren. Ich glaube, der einzige Fall, der in Deutschland beschrieben ist, stammt aus der Kinderklinik in Heidelberg. Deswegen unser Appell, zu versuchen, das vielleicht im Rahmen eines freiwilligen Neugeborenen-Screenings herauszubekommen.

Zu Ihrer Frage nach der Rezeptur. Man wird ein Rezept für Cholsäure verschreiben. Der Apotheker wird es nicht herstellen, sondern man versucht: Welcher Anbieter kann Ihnen diese Cholsäure zur Verfügung stellen? Dann benutzt man diese Cholsäure mit entsprechendem Rezept.

Zu den Verlaufsformen. Es ist sehr schwer, hierzu etwas zu sagen, weil wir von Anfang an nicht die genaue Prävalenz dieses Gendefekts kennen. Wir haben es zum Beispiel für die Hämochromatose aufgeführt. Dies ist eine sehr seltene Erkrankung, sie ist autosomal rezessiv. Es müssen also beide Allele betroffen sein. Je nachdem, wo der Defekt auf dem Gen liegt – es können auch Compound-Heterozygote sein –, gibt es verschiedene Spielarten, sodass auch mildere Verlaufsformen auftreten können. Das ist in der Literatur ausgeführt, auch der G-BA hat es ausgeführt. Ich glaube, die ältesten sind im dritten Lebensjahrzehnt, aber sehr wenige. Die allermeisten Diagnosen sind bis zum vierten Lebensjahr. Wie viele unerkannte milde Verlaufsformen es gibt, wissen wir nicht. Ich glaube aber, dass es nicht so viele sein könnten, denn dieses Bild der Lebererkrankung mit Cholestase kommt dann schon zum Vorschein. Ob es homozygote genetische Veränderungen gibt, die zu gar keiner Krankheit führen, weiß man nicht, ich glaube es aber nicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Sauerbruch. – Herr Vogel, bitte.

Herr Dr. Vogel (Laboratoires CTRS): Ich möchte noch einige zusätzliche Bemerkungen zu dem machen, was Herr Professor Sauerbruch gesagt hat. Inhaltlich schließe ich mich vollumfänglich allem an, was er gesagt hat. Was Register und Behandlungszentren angeht, möchte ich hinzufügen, dass wir als Auflage unserer Marktzulassung haben, eine Behandlungsdatenbank einzurichten, in der alle Patienten erfasst werden, die mit Orphacol behandelt werden. Wir werden dies weiterverfolgen.

Zu den milderen Verlaufstypen ist aus unserer Sicht noch hinzuzufügen, dass es zwar Patienten gibt, die erst in fortgeschrittenen Lebensjahrzehnten diagnostiziert wurden, aber in deren Krankengeschichte praktisch durchgehend das Thema ist, dass sie als Kinder Leberprobleme gehabt haben. Das sind vor allen Dingen β -Patienten. Daher gibt es vielleicht milde erscheinende Verlaufsformen, die allerdings von einer Behandlung durch Cholsäure sicher profitieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Nahnauer, bitte.

Frau Dr. Nahnauer: Sie sprachen von einer genetischen Erkrankung. Ist die in Europa gleichverteilt, oder gibt es Schwerpunkte?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Vogel.

Herr Dr. Vogel (Laboratoires CTRS): Wie Sie aus den Patientenzahlen entnehmen können, ist die Prävalenz sehr gering. Dementsprechend ist eigentlich keine Datenbasis da, um auf geographische Verteilungen zu schließen. Aber so, wie es natürlich bei allen genetischen Erkrankungen der Fall ist, ist Konsanguinität in gewissen Populationsgruppen ein Faktor, der zur Prävalenz oder Inzidenz beiträgt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Da sehe ich einen kleinen Widerspruch, vielleicht habe ich es auch falsch verstanden. Im Dossier gehen wir von 0,6 auf 100.000 aus. Wenn ich Sie richtig verstanden habe, Herr Professor Sauerbruch, war ihre Prognose, dass, wenn man ein Neugeborenen-Screening implementieren würde, man auf 4 von 10.000 kommen könnte.

Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGVS, DGIM): Das sind die Untersuchungen von Setchell in Amerika, der versucht hat, systematisch Urinuntersuchungen zu machen. Man findet diese Metabolite bei dem Stoffwechseldefekt im Urin. Das ist etwas höher als diese Angaben.

Herr Hecken (Vorsitzender): „Etwas“ ist gut.

Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGVS, DGIM): Wir wissen es nicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Vogel, bitte.

Herr Dr. Vogel (Laboratoires CTRS): Zu den Zahlen. Die Daten sind tatsächlich da. In die Waagschale zu legen ist, dass in dem Behandlungszentrum, in dem Professor Setchell arbeitet, der diese Publikationen verfasst hat, durchaus nicht diese Inzidenz mit tatsächlichen Fällen festgestellt wird. Sie haben in ihren Publikationen nicht eine entsprechende Patientenzahl, die einer derartigen Prävalenz folgen würde.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen? – Herr Nell, bitte.

Herr Dr. Nell: Sie haben eben von der Behandlungsdatenbank gesprochen. Mich würde interessieren – hier liegt jetzt keine Studie vor, wie das sonst „klassisch“ so der Fall ist –: Was haben Sie denn jetzt weiter geplant? Wird es vielleicht eine Dosisoptimierung oder so etwas geben? Denn bei der Pruritus und der Diarrhö als Nebenwirkungen wird zumindest diskutiert, dass es mit der Dosierung zu tun hat. Gibt es jetzt weitere Pläne Ihrerseits?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Vogel, bitte.

Herr Dr. Vogel (Laboratoires CTRS): Die Dosisoptimierung – um auf diesen Teil der Frage einzugehen – findet individuell für jeden Patienten statt. Sie ist von dem Stoffwechselstatus eines jeden einzelnen Patienten abhängig. Das hat mit dem Alter – vielleicht mit dem Gendefekt; man weiß dazu noch nicht genug –, auch mit dem Gewicht des Patienten zu tun, denn die Dosis wird gewichtsabhängig eingestellt. Insofern ist die Ermittlung einer korrekten Dosis verstanden und auch entsprechend in den Fachinformationen beschrieben. Das Ziel der Behandlungsdatenbank ist, vor allen Dingen systematischere Langzeitdaten zu erfassen. Das ist Teil des Risikomanagementplans. Es dient also auch dazu, langfristig seltene oder versteckte Nebenwirkungen zu finden und natürlich auch besser zu verstehen, wie die Therapie optimal eingesetzt wird.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen, Anregungen? – Bitte, Herr Kulig.

Herr Dr. Kulig: Es ist vielleicht eher ein Kommentar oder eine Anregung als eine Rückfrage. Das bezieht sich nochmals – wir haben die Nutzenbewertung gemacht – auf etwas unklare bzw. unvollständige Angaben hinsichtlich der Verlaufs- und Überlebenszeitdaten, auf die wir im Dossier hingewiesen haben. Sie haben versucht, den Effekt mit einer Überlebenszeitanalyse darzustellen. Das ist natürlich schwierig. Man muss das aktuelle Alter der Kinder kennen. Wir haben ein Lost-to-Follow-up. Es war schwierig, diese Daten für manche Fälle herauszubekommen. Wir haben dann eine Arbeit gefunden, bei der wir vermutet haben, dass sie daraus stammen. Es war eine Doktorarbeit von Gonzalez. Sie haben in Ihrer schriftlichen Stellungnahme bestätigt, dass ein Teil der Daten daraus stammt. Dass Sie das nicht im Dossier angeführt haben, haben Sie dann so begründet:

Da den zuständigen behandelnden Prüfärzten gemäß der guten wissenschaftlichen Praxis der Publikationsvorrang gewährt werden soll, ist eine Veröffentlichung der zusätzlichen Daten aus Modul 5 derzeit leider nicht möglich.

Auch in anderem Zusammenhang möchte ich auf gute wissenschaftliche Praxis eingehen. Mich hat etwas ein bisschen gewundert. Zum einen haben wir noch einmal adressiert, wir hätten gern, wie es wissenschaftliche gute Praxis ist, in einer Überlebenszeitanalyse die unter Risiko Stehenden, auch die Anzahl der Ereignisse in der Kurve gesehen. Darauf sind Sie leider auch in der schriftlichen Stellungnahme nicht eingegangen. Auch dies wäre gute wissenschaftliche Praxis gewesen. Das hätte uns die Interpretation der Kurve erleichtert.

Zur guten wissenschaftlichen Praxis gehört meines Erachtens auch, dass man im Interesse der Patienten die besten Daten zur Verfügung stellt. Deswegen war ich über den Vorrang der Publikation von Daten vor der Bewertung eines Medikaments etwas verwundert. Ich weiß nicht, ob Sie da noch einmal kommentieren möchten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Möchte sich jemand dazu äußern? – Herr Kulp.

Herr Dr. Kulp (Laboratoires CTRS): Wir haben die Überlebensanalyse auf Grundlage der uns zur Verfügung stehenden Daten durchgeführt, selbstverständlich. Aus unserer Sicht enthält sie alle Informationen, die wirklich zur in diesem Rahmen sicheren Interpretation der Daten notwendig sind. Ereignisse sind insofern klassischerweise in der Kaplan-Meier-Kurve durch Absinken der Kurve dargestellt. Die Daten zur Zensurierung: Wenn ein vormals unbehandelter Patient eine Behandlung bekam, wurde er zensuriert und ging dann in die Kohorte der behandelten Patienten über. Ich denke, das ist transparent dargestellt worden. Bei einigen Patienten fehlte das Geburtsdatum. Das hat der G-BA in der Stellungnahme entsprechend adressiert. Aus unserer Sicht ist es nicht erforderlich, bei einer Überlebensanalyse das tatsächliche Geburtsdatum zur Kenntnis zu haben, sondern vielmehr die Lebensdauer oder die Zeitspanne. Des Weiteren fehlten Ihnen zum Teil noch Angaben zum Zeitpunkt der Therapie. Das ist – das gebe ich zu – natürlich eine gewisse Unsicherheit. Hier wurde angenommen, dass Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose behandelt worden sind. Insofern gehen wir davon aus, dass die Überlebenszeitanalyse lege artis durchgeführt worden ist und auch interpretierbar ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kulp. – Möchten Sie darauf replizieren, Herr Kulig, oder nehmen Sie es zur Kenntnis? Ich würde eine kleine Replik machen.

Herr Dr. Kulig: Ob ich für das Alter oder den Zeitpunkt des Lost-to-Follow-up das genaue Alter oder, was weiß ich, die Geburt, einsetze, ist davon eigentlich unbelassen. Der Zeitraum muss eigentlich stimmen. Meine andere Bemerkung von vorhin zur Datenvollständigkeit haben Sie jetzt nicht weiter kommentiert.

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

Frau Dr. Nahnauer: Wie darf ich mir das Behandlungsregister organisatorisch vorstellen? Es wird ein europäisches Register sein, in dem Sie dann die behandelnden Ärzte irgendwie vorher ziehen, weil es in Deutschland keine Zentren gibt, wie wir wissen?

Herr Dr. Vogel (Laboratoires CTRS): Das Behandlungsregister bzw. die Behandlungsdatenbank, um klar zu sein, basiert auf der freiwilligen Teilnahme der behandelnden Ärzte, die Daten aus ihren Patientenbeobachtungen in ein elektronisches Interface eingeben können. Es ist eine webbasierte Oberfläche, die im Prinzip ein eCRF ist, also ein klassisches Modell, wie es auch in klinischen Studien verwendet wird. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind Daten aus der französischen Patientenkohorte in der Behandlungsdatenbank, die Patienten, die teilweise seit über 20 Jahren mit Cholsäure behandelt werden. Die erfasst dann im Prinzip alles, was krankheitsrelevant in den Patientenakten erfasst ist. Es ist eine Option. Die Ärzte können all diese Informationen eingeben, sie müssen aber nicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer: Sie haben einen Exceptional Approval. Das heißt, Sie brauchen Daten. Dann verwundert mich, dass das auf einer freiwilligen Basis passiert und nicht mit Registrierten. Sie wissen gar nicht, wer der Behandler ist. Wenn das so freiwillig bleibt, wissen Sie nicht wirklich, was mit den Patienten passiert.

Herr Dr. Vogel (Laboratoires CTRS): Um klarzustellen: Die Ärzte registrieren sich als Teilnehmer der Datenbank. Wir haben es auf jeden Fall mit registrierten Patienten zu tun. Aber wir haben auch keine Handhabe, einen Arzt dazu zu verpflichten oder zu zwingen, Behandlungsdaten einzugeben. Wir brauchen natürlich auch das jeweilige Einverständnis des Datenschutzes und solche Sachen, um die wir uns selbstverständlich kümmern. Aber wir haben keine regulatorische oder juristische Handhabe, um eine systematische Erfassung der Daten zu erreichen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ist Ihre Frage damit beantwortet, Frau Nahnauer?

Frau Dr. Nahnauer: Ja und nein.

Herr Hecken (Vorsitzender): Man hätte vielleicht eine juristische Handhabe, wenn der Conditional Approval oder der Zulassungsstatus hier mit Unwägbarkeiten oder Risiken behaftet wäre und die Zulassungsbehörde eben gesagt hätte, alles ist zu melden. Aber er hat eben zu Recht gesagt, es sind Patienten seit über 20 Jahren mit Cholsäure behandelt. Das, was wir hier als Fallserie vorliegen haben, ist im Prinzip eine Dokumentation dessen, was sich in den letzten 20 Jahren unter Cholsäure mit Patienten ereignet hat. Vor diesem Hintergrund sind möglicherweise für die Zulassungsbehörden bestimmte Risikoprofile nicht so wichtig, als dass man das so adressiert hätte, dass man gesagt hätte, ihr müsst jetzt jeden einzelnen Patienten dokumentieren; das hätte man als Auflage machen können. Da stellt sich dann die Frage, die aber nicht die Frage ist, die ich zu stellen habe – hier ist ja eine Orphan-Zulassung erteilt –, wo die Innovation ist. Aber, wie gesagt, wir haben eine Zulassung, und die müssen wir zunächst einmal zur Kenntnis nehmen. – Bitte schön, Frau Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer: Das ist richtig. Wir nehmen die Zulassung zur Kenntnis. Sie ist zweifelsohne exceptional, also kurz vor gar nicht. Es hat eine Zulassung, Sie müssen Ihre Daten jährlich aktualisieren. Es verwundert schon ein bisschen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich schaue in die Runde. – Herr Dr. Schneider, Herr Kroll, Frau Orben, Herr Rasch, haben Sie noch etwas zu dem beizutragen, was bislang diskutiert worden ist? – Aus Ihrer Sicht auch nicht. Sie verweisen auf Ihre schriftlichen Stellungnahmen. – Herr Nell, noch einmal.

Herr Dr. Nell: Ich habe eine kurze Frage noch zu den Patientenzahlen. Sie haben 9 bis 24 angegeben. Ich habe auch verstanden, dass Sie das aus den Daten aus Frankreich und Großbritannien errechnet haben. Im EPAR habe ich gelesen, dass die EMA eine Prävalenz von 0,06 auf 10.000 im EWR kalkuliert. Das passt nicht so ganz zusammen. Vielleicht könnten Sie das kurz erläutern.

Herr Dr. Vogel (Laboratoires CTRS): Um klarzustellen: Das ist die Gesamtprävalenz von allen angeborenen Störungen des Gallensäurestoffwechsels, was ungefähr zehn Krankheiten umfasst.

Herr Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Keine. Herr Professor Sauerbruch.

Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGVS, DGIM): Ich wollte nur darauf hinweisen, dass nach unserer Durchsicht dieser Unterlagen und den Ergebnissen aus der klinischen Forschung es wenig Medikamente gibt, die so wenig toxisch so viel bei Kindern erzielen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für den erneuten Hinweis auf die geringe Toxizität. Das hatten wir eben schon einmal. Jetzt hat, falls Sie es wünschen, der pharmazeutische Unternehmer die Gelegenheit, zwei, drei Sätze zur Zusammenfassung zu sagen. Bitte schön.

Herr Dr. Vogel (Laboratoires CTRS): Vielen Dank für diese Gelegenheit. Im Namen des ganzen Teams möchte ich mich herzlich dafür bedanken, dass wir die Gelegenheit hatten, hier Stellung zu nehmen. Es ist für uns wirklich wichtig, noch einmal darauf hinzuweisen – wir sind auch ein bisschen stolz –, dass wir ein Medikament zur Behandlung der genetisch bedingten Gallensäuresynthesedefekte haben. Wir sind auch sehr froh, dass wir das von Herrn Professor Sauerbruch im Prinzip so gerade bestätigt bekommen haben. Wir sind der Überzeugung, dass Orphacol eine Therapielücke für Patienten schließt, für die bislang die Lebertransplantation die einzige Alternative war. Natürlich ist die Datenlage sehr begrenzt, begründet durch die Natur der Erkrankungen, die sehr selten sind. Ich denke, wir haben verdeutlichen können, dass die dokumentierten Fälle aus Europa einen dramatischen Effekt unter Cholsäure bestätigen können. Daher möchte ich unsere Position, dass ein erheblicher Zusatznutzen vorliegt, gerne aufrechterhalten. Wir sind davon überzeugt, einen echten Fortschritt in der Therapie für die Patienten zur Verfügung stellen zu können. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank allen, die sich an dieser Anhörung beteiligt haben. Wir werden das jetzt zu wägen und in unsere Entscheidungen einzubeziehen haben. Danke, dass Sie da waren. Sie waren heute das erste Mal da. Vielleicht kommen Sie mit einem anderen Orphan wieder. Man sieht sich hier beim Gemeinsamen Bundesausschuss häufiger. Danke schön und einen guten Heimweg.

Schluss der Anhörung: 14.15 Uhr