



Mündliche Anhörung

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

hier: Eliglustat (D-1136)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. Mai 2025
von 10:30 Uhr bis 11:05 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Kienitz

Frau Dr. Kube

Frau Dr. Menz

Herr Dr. Dos Santos Capelo

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)**:

Herr Dr. Tuncel

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

Frau Dr. Oppenheim

Frau Dr. Novotny

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:30 Uhr

Herr Niemann (stellv. Vors.): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und ich begrüße Sie herzlich zu unserer ersten Anhörung heute Morgen. Mein Name ist Jörg Niemann. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied im Gemeinsamen Bundesausschuss und stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel. Ich vertrete heute Herrn Professor Hecken.

Unsere heutige Anhörung bezieht sich auf die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Eliglustat. Es handelt sich um ein Orphan, hier in einem neuen Anwendungsgebiet, und zwar für Kinder und Jugendliche mit Morbus Gaucher im Alter von sechs Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 15 Kilogramm.

Basis der heutigen Anhörung sind die Dossierbewertung der Fachberatung Medizin vom 1. April 2025 und das zugrunde liegende Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Stellungnahmen sind eingegangen vom pharmazeutischen Unternehmer Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, von der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ) und von einem weiteren pharmazeutischen Unternehmer, der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Sanofi-Aventis müssten anwesend sein Herr Dr. Kienitz, Frau Dr. Kube, Frau Dr. Menz und Herr Dr. Dos Santos Capelo, für die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin Herr Dr. Tuncel, für Takeda Pharma Frau Dr. Oppenheim und Frau Dr. Novotny

(Frau Dr. Oppenheim, Takeda: Ich bin anwesend, meine Kollegin ist leider kurzfristig erkrankt.)

– okay, Frau Novotny ist nicht anwesend – sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Damit erhält zunächst der pharmazeutische Unternehmer Gelegenheit, in das Thema einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer?

Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis): Das mache ich, Herr Niemann.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Bitte schön.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis): Sehr geehrter Herr Niemann! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst einmal vielen Dank für die einleitenden Worte und die Gelegenheit, heute die Nutzenbewertung von Eliglustat im Anwendungsgebiet der Behandlung des Morbus Gaucher bei Kindern und Jugendlichen mit Ihnen erörtern und auf offene Fragen eingehen zu können. Zu Beginn möchte ich Ihnen allerdings das anwesende Team von Sanofi vorstellen, das für den heutigen Austausch zur Verfügung steht: Herr Dr. Dos Santos Capelo aus dem Bereich Market Access, der Hauptverantwortliche für die Erstellung des Nutzendossiers. Weiterhin sind Frau Dr. Kube, ebenfalls aus dem Bereich Market Access, sowie unsere medizinische Expertin Frau Dr. Menz dabei. Mein Name ist Dr. Kienitz, und ich bin bei Sanofi Leiter des Bereichs EbM HEOR für den Bereich Onkologie und seltene Erkrankungen.

Wie erwähnt, sprechen wir heute über die Nutzenbewertung unseres Orphan Drugs Eliglustat, Handelsname Cerdelga, zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Morbus Gaucher Typ 1, kurz GD1, im Alter von sechs Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens

15 Kilogramm, die mit einer Enzyersatztherapie, kurz ERT, stabilisiert und in Bezug auf Cytochrom-P450 Typ 2D6 langsame, intermediäre oder schnelle Metabolisierer sind. Im Folgenden möchte ich den hohen ungedeckten medizinischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet aufzeigen und den Mehrwert von Eliglustat als neue Therapieoption für die betroffenen Kinder und Jugendlichen mit diesem seltenen Leiden erörtern.

Der Morbus Gaucher ist die häufigste Erkrankung aus der Gruppe der sogenannten lysosomalen Speicherkrankheiten. Im Fall des Morbus Gaucher führt eine Genmutation zu einer stark reduzierten Aktivität des körpereigenen Enzyms Beta-Glukozerebrosidase, wodurch es zu einer intrazellulären Anreicherung von Glukozerebrosid kommt. Folge dieser Akkumulation ist eine Multisystemerkrankung, die insbesondere von viszeralen, hämatologischen und ossären Manifestationen geprägt ist. Insbesondere für pädiatrische Patienten stehen dabei Oberbauchbeschwerden im Vordergrund des klinischen Bildes. Darüber hinaus kommt es bei Kindern häufig zu Wachstumsretardierungen, wodurch diese, insbesondere auch in der Pubertät, einer erheblichen psychischen Belastung ausgesetzt sind.

Unbehandelt nimmt die Erkrankung bei nahezu allen Patienten einen chronisch progredienten Verlauf, der unter anderem zu irreversiblen Knochenschäden führen kann – mit entsprechend schwerwiegenden Folgen für die weitere Entwicklung. Man unterscheidet drei Typen des Morbus Gaucher, wobei der hier diskutierte, nicht-neuropathische Typ 1 über 90 Prozent aller Fälle ausmacht. Für die kausale Behandlung von pädiatrischen GD1-Patienten waren mit Imiglucerase und Velaglucerase alpha bisher lediglich Enzyersatztherapien zugelassen. Wie diese Bezeichnung bereits verrät, basiert hierbei das Wirkprinzip darauf, den notwendigen Abbau des Glukozerebrosids durch die externe Zuführung alternativer Enzyme zu gewährleisten. Diese Therapien erfordern jedoch regelmäßige intravenöse Infusionen, typischerweise alle zwei Wochen, die jeweils mehrere Stunden in Anspruch nehmen und damit für die jungen Patienten eine hohe Therapielast darstellen.

Demgegenüber handelt es sich bei Eliglustat um eine Substratreduktionstherapie, SRT. Hierbei wird durch die Hemmung der Glucosylceramid-Synthase die Bildung von Glukozerebrosid selbst reduziert. Eliglustat bietet dabei den Vorteil der oralen Verfügbarkeit, wodurch die hohe Therapielast der ERT von den Kindern und Jugendlichen mit GD1 genommen werden kann; denn durch den Wegfall der regelmäßigen und zeitaufwendigen Infusionstermine wird eine kindes- und jugendübliche Teilnahme am Schulunterricht und an Freizeitaktivitäten ermöglicht, was die psychosoziale Belastung langfristig deutlich reduziert. Auch können durch die perorale Einnahme von Eliglustat infusionsbedingte Nebenwirkungen bzw. Komplikationen vermieden werden. Insgesamt wird durch Eliglustat also eine deutliche Verbesserung der Versorgungssituation in der GD1-Therapie erreicht. Dies stellt einen erheblichen Wert dar, der für die Betroffenen sowie deren Familien nicht zu unterschätzen ist.

Da keine kurativen Behandlungsmöglichkeiten für GD1 existieren, fokussieren sich die Therapieziele, speziell auch für pädiatrische Patienten, vorrangig auf eine Senkung der Symptomlast und eine Vermeidung von langfristigen sowie möglicherweise irreversiblen Komplikationen. Dabei wird ein Rückgang bzw. eine dauerhafte Normalisierung der Krankheitsmanifestation angestrebt und damit eine normale Entwicklung der betroffenen Kinder und Jugendlichen sowie eine Verbesserung des allgemeinen Wohlbefindens. Die formulierten Therapieziele sind unter klinischen Experten Konsens und werden sowohl von diesen als auch von Patientenorganisationen gleichermaßen als patientenrelevant angesehen.

Eliglustat ist geeignet, die soeben beschriebenen Behandlungsziele zu erreichen. Das zeigt sich eindrücklich in den Ergebnissen der zulassungsbegründenden ELIKIDS Studie, in die überwiegend Kinder und Jugendliche mit GD1 eingeschlossen wurden und in der mit Studienbeginn ein Therapiewechsel von einer intravenösen Therapie, ERT-Therapie, auf die orale SRT mit Eliglustat stattfand. Die ELIKIDS Studie zeigte, dass unter der oralen Eliglustat-Therapie bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase nach zwei Jahren hinsichtlich

viszeraler und hämatologischer Manifestation keine klinisch relevante Verschlechterung gegenüber der mehrjährigen Vorbehandlung mit einer ERT eintrat. Schon die Stabilisierung dieser Parameter ist bei einer progredienten Erkrankung wie Morbus Gaucher als therapeutischer Erfolg zu werten.

Spezifisch für das Milzvolumen, eines der Hauptsymptome der GD1, ist hervorzuheben, dass in schweren Fällen eine Vergrößerung über das 15-fache der Norm auftreten kann. Dies birgt neben massiven Beschwerden einschließlich Schmerzen im Oberbauch zusätzlich das Risiko der Notwendigkeit einer Splenektomie oder des Auftretens einer Milzruptur. Die Stabilisierung bzw. Reduktion des Milzvolumens ist daher gemäß Konsens internationaler Experten ein zentrales Therapieziel. Darüber hinaus dürfte sich eine Verkleinerung der Milz im Besonderen bei Kindern und Jugendlichen unmittelbar positiv auf das Wohlbefinden und die Lebensqualität der Patienten auswirken. Insofern ist dieser Endpunkt unserer Einschätzung nach als höchst patientenrelevant einzustufen.

Auch hinsichtlich ossärer Manifestationen konnten im Wesentlichen keine Verschlechterungen beobachtet werden, obwohl die Studienpopulation zu Baseline trotz Vortherapie mit einer ERT weitgehend bereits eine Knochenmarkinfiltration im mittelschweren bis schweren Bereich und eine verringerte Knochendichte aufwies. Dies ist besonders bedeutsam, da Knochenmanifestationen zu den schwerwiegendsten und am schwersten behandelbaren Aspekten der Erkrankung gehören und irreversible Schäden verursachen können.

Gleichermaßen konnte im Pediatric Quality of Life Inventory keine klinisch relevante Verschlechterung festgestellt werden, was die Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität trotz Wechsel der Therapieform belegt. Darüber hinaus zeigten die Kinder und Jugendlichen in der Studie ELIKIDS eine regelgerechte körperliche Entwicklung in Bezug auf das Körpergewicht, die Körpergröße und den Pubertätsstatus. Dies ist ein entscheidender Aspekt bei der Behandlung pädiatrischer Patienten mit Morbus Gaucher, da Wachstumsstörungen und eine verzögerte Pubertät zu den charakteristischen Merkmalen der Erkrankung gehören und eine erhebliche psychosoziale Belastung für die betroffenen Kinder und Jugendlichen darstellen können. Bezüglich des Sicherheitsprofils von Eliglustat konnten in der ELIKIDS Studie keine abweichenden Signale im Vergleich zur Erwachsenenpopulation festgestellt werden, sodass dies insgesamt auch für pädiatrische Patienten als günstig eingestuft werden kann.

Damit möchte ich schließen und zusammenfassend festhalten, dass aus unserer Sicht mit Eliglustat nunmehr auch für Kinder und Jugendliche mit GD1 eine wirksame, gut verträgliche und aufgrund der oralen Applikation auch einfach zu handhabende Therapieoption zur Verfügung steht, die geeignet ist, zentrale Therapieziele bei gleichzeitiger Reduktion der Therapielast zu erreichen. Damit bedanke ich mich für Ihre Aufmerksamkeit und stehe jetzt mit meinem Team für Ihre Fragen zur Verfügung.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Vielen Dank, Herr Dr. Kienitz. Ich beginne mit einer Frage an die Kliniker: Können Sie uns den typischen Krankheitsverlauf von Kindern und Jugendlichen mit Morbus Gaucher Typ 1 unter Enzyersatztherapie beschreiben? Welche Therapieziele sind nach einem Wechsel auf eine Substratreduktionstherapie anzustreben? Welche Symptome und klinische Ereignisse stehen bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Gaucher Typ 1 im Vordergrund? Die Frage richtet sich wohl an Herrn Dr. Tuncel.

Herr Dr. Tuncel (DGKJ): Bin ich der einzige Kliniker? – Herzlichen Dank für die Einladung. Der typische Verlauf von Morbus Gaucher nach Beginn der Enzyersatztherapie ist so, dass die Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose bei uns in Deutschland oft eine ausgeprägte Hepatomegalie und eine Splenomegalie aufweisen. Im Blutbild sind auch oft eine Anämie und Thrombozytopenie zu sehen. Was den Eltern oft auffällt, ist zusätzlich, dass die Kinder im Vergleich zu ihren Altersgenossen kleinwüchsig sind. Nach Beginn der Enzyersatztherapie erholt sich innerhalb sechs bis zwölf Monaten die Hepatosplenomegalie. Also das Volumen

der Milz und der Leber reduziert sich drastisch. Die Anämie und die Thrombozytopenie normalisieren sich in der Regel bei einer Großzahl der Patienten. Das Ziel mit Eliglustat soll wohl sein, dass das dann aufrechterhalten wird, was durch die Enzyersatztherapie erreicht wurde. Das heißt, Eliglustat wird nicht als Initialtherapie begonnen, sondern die Kinder müssen erst einmal mit der Enzyersatztherapie stabilisiert werden. Es müssen eine gleichmäßige oder eine kontinuierliche Milzvolumenreduktion, Lebervolumenreduktion, eine Normalisierung von Hämoglobin und Thrombozytenzahl erreicht werden. Daraufhin soll dann mit Eliglustat begonnen und das dann aufrechterhalten werden.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Vielen Dank. Die Fragerunde ist eröffnet. Wer möchte? – Frau Keuntje von der KBV, bitte.

Frau Keuntje (KBV): Schönen guten Tag! Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar geht es dabei um die Dosierung. Es wurde von der Fachberatung Medizin kritisch angemerkt, dass bei 22 der 51 Patienten zu Beginn die Eliglustat-Dosis etwas zu niedrig war und dass es hier keine Angaben gab, wann und bei wie vielen Patienten letztendlich die Dosis angepasst worden ist, die der Fachinformation entspricht. Vielleicht kann der pU dazu noch Angaben machen und sich äußern. Das wäre sehr nett.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke, Frau Keuntje. – Wer möchte für den pU antworten? – Frau Dr. Menz.

Frau Dr. Menz (Sanofi-Aventis): Zunächst ist hervorzuheben, dass bei Studien mit pädiatrischen Patienten eine Anpassung der Dosierung im Studienverlauf basierend auf der Pharmakokinetik nicht unüblich ist und auch dem wissenschaftlichen Standard entspricht. Dies ist insbesondere bei seltenen Erkrankungen mit begrenzter Patientenzahl von Bedeutung, um die bestmögliche Evidenz zu generieren. Eliglustat wurde in der Studie ELIKIDS als Hartkapsel in verschiedenen Dosierungen verabreicht, wobei sich die individuelle Dosis nach dem CYP2D6-Metabolisierungsstatus, dem Alter und dem Körpergewicht der Patienten richtete. So ist es auch in der Fachinformation beschrieben.

Weiterhin war die Dosierung abhängig von den Ergebnissen einer präspezifizierten Pharmakokinetik (PK)-Analyse. Es wurde eine PK-Analyse der ersten zehn Extensive Mobilizers in den beiden Altersgruppen 2 bis 12 Jahre, 12 bis 18 Jahre durchgeführt, um die Eliglustat-Exposition zu bewerten und festzustellen, ob das Dosierungsschema geeignet war, die Zieleexposition von Eliglustat zu erreichen. Dies war definiert als die Exposition von Eliglustat, die den von der Physiologie-basierten Pharmakokinetik-Modellierung hergeleiteten PK-Parametern für Erwachsene auf Grundlage des CYP2D6-Metabolisierungsstatus entsprach.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Frau Keuntje, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Keuntje: Nicht so ganz. Vielleicht habe ich mich auch unklar ausgedrückt. Ab welchem Zeitpunkt waren diese Patienten, die zunächst unterdosiert waren, in der Hauptbehandlungsphase auf der korrekten, auf der Zieldosis der Studie eingestellt?

Herr Niemann (stellv. Vors.): Frau Dr. Menz.

Frau Dr. Menz (Sanofi-Aventis): Das ist mir nicht bekannt. Es tut mir leid.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis): Ich möchte ergänzen.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Herr Kienitz.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis): Aufgrund des Clinical Study Reports (CSR) oder der Daten, die wir zu der Studie haben, haben wir tatsächlich keine Kenntnis.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Okay. Frau Keuntje, die Frage ist beantwortet.

Frau Keuntje (KBV): Ja. Vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Hälbig vom GKV-Spitzenverband, bitte.

Herr PD Dr. Hälbig: Ich habe eine Frage zu dem Aspekt, der eben von dem klinischen Experten, Herrn Dr. Tuncel, schon kurz beleuchtet wurde, und zwar betrifft das die Stabilisierung unter Enzyersatztherapie. Tatsächlich ist es so, dass die Fachinformation als notwendige Bedingung für den Einsatz von Eliglustat diese Stabilisierung fordert, und einige Kriterien wurden schon genannt. Für uns ist die Frage, ob diese Kriterien in der Studie hinreichend berücksichtigt wurden. Man kann auch übersetzen: Entspricht die Studienpopulation an der Stelle der Zielpopulation, wie sie sich in der Versorgung darstellt und wie das auch medizinisch wissenschaftlich sinnvoll wäre.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer antworten?

Herr Dr. Dos Santos Capelo (Sanofi-Aventis): Ich meine, die Frage war an den Kliniker gerichtet.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Sie haben recht, das stimmt. – Herr Tuncel.

Herr Dr. Tuncel (DGKJ): Ich kann gerne anfangen, aber ich glaube, die Kollegen von Sanofi können auch helfen. Es gibt keine Publikation zu der ELIKIDS Studie. Bin ich richtig? Ich habe im „PubMed“ nichts gefunden, kann aber aus eigener Erfahrung etwas sagen. Ich war bei dem letzten World Congress in San Diego, der im Februar stattgefunden hat. Dort wurden die Studienergebnisse ausführlich präsentiert. Die Kinder wurden in zwei Kohorten aufgeteilt. In der ersten Kohorte haben die Kinder zwei Jahre lang eine Enzyersatztherapie bekommen und in der zweiten Kohorte drei Jahre lang. Da hat man ganz gut nachweisen oder zeigen können, dass diese Parameter, also Milzvolumen, Lebertvolumen, Hämoglobin-Konzentration und Thrombozytenzahl, tatsächlich über die Jahre stabil waren, sodass die auf Eliglustat umgeschwitcht worden sind, und man hat auch Rescue-Mechanismen in der Studie eingebaut. Wenn die Kinder auf Eliglustat umgestellt wurden und sich verschlechtert hätten, dann hätte man wieder zurück zur Enzyersatztherapie switchen können.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Herr Hälbig, ist das soweit beantwortet?

Herr PD Dr. Hälbig: Vielleicht könnte der pharmazeutische Unternehmer dazu auch noch Stellung nehmen? Vielen Dank erst einmal. Ich verstehe jetzt, dass sozusagen die Milz-Parameter und die hämatologischen Parameter, die Sie als relevant erachten, hier abgebildet waren und damit gewährleistet war, dass die Patienten tatsächlich stabilisiert waren und somit für die Eliglustat-Therapie infrage kamen.

Herr Dr. Tuncel (DGKJ): Kurz noch eine Anmerkung: Sorry, dass ich dazwischenrede.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Ja. Herr Tuncel.

Herr Dr. Tuncel (DGKJ): Es gibt auch noch die Speichersubstanz Lyso-Gb1, was bei Morbus Gaucher gespeichert wird. Das war genauso stabil. Das sehen wir bei den Patienten mit Morbus Gaucher. Die sind vor einer Therapie exorbitant erhöht, und nach einer Therapie geht das dann peu a peu herunter, und irgendwann erreicht man einen Steady State. Wir wissen zum Beispiel, wenn ich das sechs bis zwölf Monate habe, dass der Krankheitsverlauf stabilisiert ist. Das ist noch mal ein Marker, der in der Studie gezeigt wurde.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke. Dann wäre jetzt der pharmazeutische Unternehmer an der Reihe.

Frau Dr. Menz (Sanofi-Aventis): Für die erwachsenen Patienten liegen auch Langzeitdaten über einen Zeitraum von bis zu acht Jahren vor, die eine anhaltende Wirksamkeit und Sicherheit von Eliglustat belegen. Die Phase-II-Studie, hier mit behandlungsnaiven erwachsenen Patienten, zeigt nach acht Jahren eine anhaltende Verbesserung oder Stabilisierung aller klinisch relevanten Parameter. Basierend auf dem gleichen Wirkmechanismus und ähnlichen pharmakokinetischen Eigenschaften bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten ist eigentlich davon auszugehen, dass die Langzeitwirksamkeit bei pädiatrischen Patienten ähnlich gut sein wird.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke schön, Frau Dr. Menz. Gibt es weitere Fragen? – Frau Keuntje noch einmal.

Frau Keuntje (KBV): Ich hätte noch eine Frage zum Milzvolumen, und zwar an die Kliniker gerichtet: Wie beurteilen Sie das Milzvolumen bei den Patienten in der vorliegenden Studie in der Versorgung? Welche praktische Relevanz hat das?

Herr Dr. Tuncel (DGKJ): Ich kann die Frage gerne beantworten, aber ich bin nicht Teil der Studie. Das muss man einmal sagen. Ich weiß nicht, wie die das in der Studie gemacht haben. In der Klinik machen wir das mit Sonographie. Das ist das Kostengünstigste, sage ich einmal, und am Einfachsten durchzuführen. Es gibt Zentren, die initial ein MRT des Abdomens machen, damit die das besser darstellen können. Das ist aber bei uns nicht die Regel. Das machen wir sozusagen nur bei Komplikationen. In der Regel ist Sonographie der Verlauf.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke schön, Herr Tuncel. Ist die Frage beantwortet? – Frau Menz.

Frau Dr. Menz (Sanofi-Aventis): Ich hätte noch hinzugefügt, die Patientenrelevanz der Endpunkte ist durch internationale Konsensusleitlinien belegt und spiegelt sich auch in den etablierten Therapiezielen, die publiziert wurden, wider: Pastores 2004, Biegstraaten 2018 und Weinreb 2022. Aufgrund der progredienten Infiltration von Gaucherzellen im Milzgewebe zählt die Splenomegalie zu den vorrangigen klinischen Befunden von Gaucher Typ 1, wobei das Milzvolumen in schweren Fällen, wie Herr Kienitz im Eingangsstatement ausgeführt hat, über das 15-fache der Norm vergrößert sein kann. Das birgt neben massiven Beschwerden des Oberbauchs zusätzlich das Risiko einer Milzruptur, und im weiteren Verlauf kann es zu irreversiblen Veränderungen der Milz durch Infarkte, Nekrosen, Fibrosen und in der Folge auch abdominelle Symptome mit leichten Schmerzen und sogar akutem Abdomen mit Fieber kommen.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke, Frau Menz. – Frau Keuntje, ist die Frage beantwortet?

Frau Keuntje (KBV): Könnte sich dazu vielleicht noch ein Kliniker äußern, wie das in der Versorgung gesehen wird?

Herr Niemann (stellv. Vors.): Herr Tuncel, es läuft alles auf Sie hinaus.

Herr Dr. Tuncel (DGKJ): Ich verstehe Ihre Frage nicht, tut mir leid. Können Sie sie noch einmal wiederholen?

Frau Keuntje (KBV): Welche Relevanz hat ein vergrößertes Milzvolumen in der Versorgung in Bezug auf die Patienten und auf den Verlauf der Erkrankung?

Herr Dr. Tuncel (DGKJ): Wir sehen sehr viele Patienten im ersten oder zweiten Lebensjahr mit einem Morbus Gaucher Typ 1. Die haben ein distendiertes Abdomen. Es ist nicht nur die Milz, sondern auch die Leber. Wenn das längere Zeit anhält, schränkt es das Kind von der Motorik her ein. Wie wir wissen, lernen die Kinder in den ersten zwei, drei Jahren zum Beispiel sehr viel durch Exploration. Dadurch kommt es zu einer motorischen Entwicklungsstörung. Wenn ältere Kinder eine Milzvergrößerung haben, auch wenn wir jetzt über sechs Jahre reden, dürfen sie keine Sportarten wie Fußball machen, was fast jedes Kind macht. Das heißt, alltägliche Aktivitäten, auch in der Schule etc., sind extremst eingeschränkt. Wenn wir mit der Enzyersatztherapie anfangen, Stand heute, dann reduziert sich dieses Volumen massiv, sodass die dann am Alltag wieder ganz gut teilnehmen können.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Vielen Dank, Herr Tuncel. – Frau Keuntje, ist die Frage damit beantwortet?

Frau Keuntje (KBV): Ja.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Prima. Frau Ziegler, bitte.

Frau Ziegler: Wir hätten insgesamt noch zu vier Themen Fragen. Ich würde die nacheinander stellen. Die erste Frage bezieht sich auf den Datenschnitt. In dem uns vorliegenden Datenschnitt vom 21. Juni 2023 befanden sich noch sieben Teilnehmende in der Langzeitbehandlungsphase unter Eliglustat Monotherapie. Laut Angaben in den eingereichten Studienunterlagen könnten inzwischen potenziell alle Teilnehmenden diese Langzeitbehandlungsphase abgeschlossen haben. Deshalb wollten wir wissen, ob mittlerweile ein aktuellerer Datenschnitt mit vollständigen Daten bis Woche 104 vorliegt.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke, Frau Ziegler. Wer möchte zu der ersten Frage etwas sagen?

Herr Dr. Dos Santos Capelo (Sanofi-Aventis): Hierzu würde ich etwas sagen. Frau Ziegler, de facto liegen uns jetzt keine weiteren Daten vor.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Zweite Frage, Frau Ziegler.

Frau Ziegler: Die zweite Frage bezieht sich auf den Endpunkt Körpergröße. Wir würden gerne wissen, auf welcher Referenzpopulation die Normwerte basieren, die zur Berechnung der Z-Werte für den Endpunkt Körpergröße herangezogen wurden. Könnten Sie bitte auch noch darauf eingehen, und wie sich die extrem hohen Maximalwerte der z-standardisierten Ergebnisse erklären?

Herr Niemann (stellv. Vors.): Herr Capelo.

Herr Dr. Dos Santos Capelo (Sanofi-Aventis): Wir haben uns auf die WHO-Standardgröße referenziert. Die zweite Frage war?

Frau Ziegler: Wir hatten festgestellt, dass bei der Körpergröße für die z-Werte sehr hohe Extremwerte – – Die lagen teilweise bei 45 oder 42 maximal für die z-Werte, wie die zustande gekommen sind.

Herr Dr. Dos Santos Capelo (Sanofi-Aventis): Dazu können wir nichts sagen, weil die aus dem CSR auch nicht hervorgehen.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Okay. Nächste Frage, bitte.

Frau Ziegler: Zum Endpunkt Mobilität: Für uns war die Operationalisierung des Endpunktes Mobilität noch nicht vollständig nachvollziehbar. Insbesondere war uns unklar, welche konkrete Frage den Patientinnen und Patienten gestellt wurde, welcher Bezugszeitraum da zugrunde lag und ob das Vorgehen einfach generell standardisiert wurde. Könnten Sie hierzu noch ausführen?

Herr Dr. Dos Santos Capelo (Sanofi-Aventis): Auch hierzu kann ich etwas ausführen. Das hatten wir in der Stellungnahme bereits angeführt. Es ist so, dass die Antwortmöglichkeiten, Frau Ziegler, standardisiert waren. Das heißt, es gab fünf Antwortmöglichkeiten, sprich: eine uneingeschränkte Mobilität, eine eingeschränkte beim Gehen, bettlägerig, Notwendigkeit eines Rollstuhls oder Gehen unter Zuhilfenahme einer orthopädischen Hilfe. Das heißt, dies war vorgegeben, und der Erhebungszeitraum war immer alle 13 Wochen plus/minus 14 Tage.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke, Herr Dos Santos Capelo. – Jetzt wieder Frau Ziegler.

Frau Ziegler: Wenn ich es richtig verstehe: Die Frage selbst war nicht standardisiert, nur die Antwortmöglichkeiten.

Herr Dr. Dos Santos Capelo (Sanofi-Aventis): Die Frage war standardisiert, es war nicht als Frage formuliert, sondern es war sozusagen als Item, und dann waren die Antwortmöglichkeiten standardisiert. Es war keine Frage in dem Sinn, es war wirklich ein Item, und es war standardisiert.

Frau Ziegler: Okay.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis): Ich würde noch ergänzen: Wie Herr Capelo schon sagte, die Frage war quasi nur: Wie ist der Mobilitätsstatus? Dann gab es diese fünf Antwortmöglichkeiten. Es ist auch im Prinzip mehr ein explorativer Endpunkt gewesen. Insofern ist kein standardisierter oder validierter Fragebogen oder so etwas in der Hinsicht verwendet worden. Es war einfach Bestandteil des erhobenen Fragebogens, und der wurde immer bei den Besuchen, bei den Visitationen abgefragt.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke, Herr Kienitz. – Frau Ziegler?

Frau Ziegler: Beim Bezugszeitraum wurde sich quasi der Zustand zum Zeitpunkt der Visite angeschaut und jetzt nicht der der letzten Woche.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis): Ja, genau. Das bezog sich auf den aktuellen Ist-Zustand des Patienten, wenn er vor dem Investigator saß, wie seine Mobilität zu dem Zeitpunkt war.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke, Herr Kienitz. – Frau Ziegler?

Frau Ziegler: Dann noch die letzte Frage zu den PedsQL-Fragebögen: Und zwar wurden laut den Angaben in Modul 4 für die PedsQL-Fatigue und die PedsQL-Generic Core Scales jeweils 47 Teilnehmende befragt, während für den PedsQL-Pediatric Pain 49 Teilnehmende befragt wurden, was eine Abweichung zu dem FAS ergibt. Das wären jeweils zwei Personen oder vier Personen, die nicht befragt wurden. Könnten Sie noch einmal darauf eingehen, warum die Personen nicht befragt wurden?

Herr Niemann (stellv. Vors.): Herr Capelo.

Herr Dr. Dos Santos Capelo (Sanofi-Aventis): Hier können wir tatsächlich nur eine Mutmaßung anstellen. Aus dem CSR geht es nicht hervor. Es ist aber so, dass wir uns das auch angesehen haben, und Sie haben recht, es sind zwei Patienten bzw. vier, die aber aufgrund dessen, dass es, sage ich mal, weniger als 10 Prozent sind, nicht wirklich ins Gewicht fallen, was die Aussagekraft angeht. Frau Ziegler, das ist uns definitiv auch aufgefallen.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Frau Ziegler, ist das soweit erledigt?

Frau Ziegler: Ja, vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Gibt es weitere Fragen? – Frau Keuntje.

Frau Keuntje (KBV): Ich habe noch eine Frage zur Begleitmedikation: Im Studienverlauf haben circa 86 Prozent der Patienten eine Begleitmedikation erhalten und 45 Prozent darunter Schmerzmittel oder topische Präparate. Haben Sie erfasst, wie die Begleitmedikation unter der vorangegangenen Enzyersatztherapie war, also insbesondere zu Baseline?

Herr Dr. Dos Santos Capelo (Sanofi-Aventis): Dazu, Frau Keuntje, gibt es keine Daten.

Frau Keuntje (KBV): Dürfte ich in dem Zusammenhang noch eine Frage an Herrn Tuncel stellen?

Herr Niemann (stellv. Vors.): Selbstverständlich.

Frau Keuntje (KBV): Danke schön. Wie sieht das in der Praxis unter der Enzyersatztherapie aus? Ist es durchaus üblich, dass auch unter der Enzyersatztherapie solche Begleitmedikamente gegeben werden, also sprich: die Analgetika oder auch die topischen Präparate zur Behandlung von Gelenk- und Muskelschmerzen?

Herr Niemann (stellv. Vors.): Herr Tuncel.

Herr Dr. Tuncel (DGKJ): Bei Kindern sehen wir das eher weniger, aber wenn die Patienten ins Erwachsenenalter kommen, können sie Knochenschmerzen, Knochenödeme oder Knochennekrosen haben, sodass die Begleitmedikation nichts Unübliches ist.

Frau Keuntje (KBV): Also auch jetzt, so wie in der Studie dargestellt, wie sich das gezeigt hat im Studienverlauf? Das sagen Sie, das ist – –

Herr Dr. Tuncel (DGKJ): Ich habe keine Studienergebnisse, deshalb kann ich Ihnen dazu nichts sagen. Da muss Sanofi Stellung nehmen. Aber es ist üblich, dass die Patienten wegen Knochenauffälligkeiten Begleitmedikamente nehmen.

Frau Keuntje (KBV): Okay, das auch unter der Enzyersatztherapie?

Herr Dr. Tuncel (DGKJ): Auch Vitamin D, auch Calcium, das auch unter Enzyersatztherapie. Ja.

Herr Dr. Dos Santos Capelo (Sanofi-Aventis): Ich würde hier kurz ergänzen: Wie Sie bereits erwähnt haben, haben 50 Prozent während der Studie, sage ich einmal, eine Begleitmedikation erhalten, und das ist, Herr Tuncel, Sie haben es gesagt, vor allem im heranwachsenden Alter nichts Ungewöhnliches.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Frau Keuntje, ist das soweit okay? – Gut. Gibt es weitere Fragen? – Das scheint nicht der Fall zu sein. Es sind alle gut vorbereitet, es wurde intensiv diskutiert. Letzter Aufruf. Wenn es jetzt keine weiteren Fragen gibt, dann erst einmal vielen Dank an die Fragesteller und vor allem an Herrn Tuncel, dass Sie hier aus klinischer Sicht Stellung genommen haben. Damit soll jetzt der pharmazeutische Unternehmer die Gelegenheit haben, zusammenfassend das Schlusswort zu sprechen.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis): Vielen Dank, Herr Niemann. Das würde ich auch wieder machen. – Sehr geehrter Herr Niemann! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich hoffe, wir konnten bezüglich der noch offenen Fragen etwas Klarheit bringen, soweit sich das anhand der Studiendaten beantworten lässt. Ich denke, es wurde deutlich, dass gerade das Thema Milzvolumen von klinischer Relevanz ist, sodass es sehr gut und wichtig ist, dass wir mit einer Therapie wie Eliglustat, die oral verfügbar und damit für die Patienten leichter handhabbar ist, diesen wichtigen Parameter letztendlich weitergehend eindämmen können. Herr Tuncel hat dargestellt, wie das für die Kinder ist, wenn sie viele Aktivitäten nicht mehr machen können. Insofern hoffe ich, wie gesagt, dass wir allen gute Antworten geben konnten und dass der Stellenwert von Eliglustat deutlich geworden ist. Das wäre es von meiner Seite.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Vielen Dank. Damit sind wir am Ende der Anhörung. Ich bedanke mich noch einmal bei allen Beteiligten. Wir werden im Unterausschuss das heute Gehörte werten und diskutieren, was vorgetragen wurde, und dann zu einem entsprechenden Ergebnis kommen. Damit schließe ich die Anhörung, wünsche Ihnen allen noch einen schönen Start in die Woche; sonnig, fröhlich und engagiert. Frohes Schaffen! Danke. Tschüss.

Schluss der Anhörung: 11:05 Uhr