



Mündliche Anhörung

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

hier: Olezarsen (D-1278)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. April 2026
von 12:17 Uhr bis 12:52 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Lehle

Herr Dr. Mechelke

Frau Dr. Dippel

Frau Groetsch

Angemeldete Teilnehmende der **D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf Erkrankungen**:

Frau Dr. Brandts

Herr Prof. Dr. Klose

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)**:

Herr Prof. Dr. Merkel

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Lipidologie e. V. (DGFL)**:

Frau Dr. Vogt

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Arrowhead Pharmaceuticals Ireland Limited**:

Frau Hoedl-Ott

Herr Prof. Dr. Neubauer

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

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 12:17 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Entschuldigen Sie bitte, wir sind 17 Minuten zu spät, aber die Anhörungen vorher haben länger gedauert. Wir beschäftigen uns jetzt mit Olezarsen, ein Orphan, Markteinführung.

Basis der heutigen Anhörung sind die Dossierbewertung der Fachberatung Medizin vom 20. Februar dieses Jahres und das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Wir haben Stellungnahmen zum einen vom pU Swedish Orphan Biovitrum, der DACH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, der Deutschen Gesellschaft für Lipidologie und der Lipid-Liga und der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie in einer gemeinsamen Stellungnahme, von Arrowhead Pharmaceuticals Ireland Limited als weiteren pharmazeutischen Unternehmer sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller erhalten.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Swedish Orphan Biovitrum müssten anwesend sein Frau Dr. Lehle, Herr Dr. Mechelke, Frau Dr. Dippel und Frau Groetsch, für die DACH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen Frau Dr. Brandts und Herr Professor Dr. Klose – Fragezeichen –, für die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie Herr Professor Dr. Merkel und Herr Professor Dr. Müller-Wieland, für die Deutsche Gesellschaft für Lipidologie Frau Dr. Vogt, für Arrowhead Pharmaceuticals Ireland Limited Fr. Hoedl-Ott und Herr Professor Dr. Neubauer sowie für den vfa Herr Herden. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU? – Herr Mechelke, bitte.

Herr Dr. Mechelke (Swedish Orphan Biovitrum): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen herzlichen Dank für die freundliche Begrüßung und Ihre einleitenden Worte zur heutigen Anhörung. Wenn Sie erlauben, Herr Professor Hecken, würden wir mit einer kurzen Vorstellung des Sobi-Teams für die heutige Anhörung beginnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Herr Dr. Mechelke (Swedish Orphan Biovitrum): Dafür werde ich direkt an meine Kollegen übergeben. Frau Anne Groetsch, bitte.

Frau Groetsch (Swedish Orphan Biovitrum): Hallo, guten Tag, mein Name ist Anne Groetsch, und ich bin Market Access Managerin und für die Dossiererstellung verantwortlich.

Herr Dr. Mechelke (Swedish Orphan Biovitrum): Frau Dr. Anna Lehle, bitte.

Frau Dr. Lehle (Swedish Orphan Biovitrum): Guten Tag, mein Name ist Dr. Anna Lehle, und ich bin Senior Medical Advisor bei Sobi.

Herr Dr. Mechelke (Swedish Orphan Biovitrum): Frau Dr. Michaela Dippel, bitte.

Frau Dr. Dippel (Swedish Orphan Biovitrum): Hallo, mein Name ist Michaela Dippel, und ich bin auch für die Medizin bei Sobi zuständig.

Herr Dr. Mechelke (Swedish Orphan Biovitrum): Mein Name ist Matthias Mechelke. Ich verantworte bei Sobi den Bereich der Nutzenbewertung. Zu Beginn möchte ich kurz auf Sobi eingehen: Wie der Name Swedish Orphan Biovitrum, kurz Sobi, beinhaltet, liegt unser Fokus auf der Entwicklung von Medikamenten für seltene oder sehr seltene Erkrankungen. Genau

um eine solche sehr seltene Erkrankung, nämlich das Familiäre Chylomikronämie-Syndrom, kurz FCS, geht es heute.

FCS ist eine schwerwiegende genetisch bedingte Störung des Stoffwechsels. Ursache ist eine stark eingeschränkte oder vollständig fehlende Aktivität der Lipoproteinlipase, ein Enzym, das für den Abbau von Chylomikronen, also triglyceridreichen Lipoproteinen, verantwortlich ist. Die Folge der Störung ist eine massive Anreicherung dieser Lipoproteine im Blutplasma. Das führt zu extrem hohen Triglycerid-Werten, häufig weit über 1.000 Milligramm pro Deziliter – im Vergleich zu lediglich unter 150 Milligramm pro Deziliter bei einer gesunden Person.

Diese extremen Triglycerid-Konzentrationen führen zu einem sehr stark erhöhten Risiko für akute Pankreatitiden, die wiederholt auftreten können. Akute Pankreatitiden führen bei Patienten zu starken abdominellen Schmerzen, die meist über mehrere Tage hinweg stationär behandelt werden müssen, teilweise auf der Intensivstation. Jede akute Pankreatitis stellt für den Patienten dabei eine lebensbedrohliche Komplikation dar. Die Mortalitätsrate bei akuter Pankreatitis liegt durchschnittlich bei 8 Prozent und führt zu einem insgesamt dreifach höheren Mortalitätsrisiko für einen FCS-Patienten im Vergleich zur normalen Bevölkerung. Die Krankenhausaufenthalte sind für die Betroffenen nicht nur körperlich belastend, sondern auch psychisch sehr einschneidend. Sie unterbrechen das tägliche Leben abrupt, führen zu Arbeitsausfällen und hinterlassen oft eine anhaltende Angst vor dem nächsten Schub.

Die therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung der FCS sind bislang sehr begrenzt. Neben einer extrem fettarmen und kohlenhydratreduzierten Diät, die für die Betroffenen eine erhebliche Alltagsbelastung darstellt, steht derzeit lediglich ein zugelassener Wirkstoff zur Verfügung: Volanesorsen. Mit Olezarsen liegt nun eine gezielte Weiterentwicklung dieses Moleküls mit einem zusätzlichen triantennäres N-Acetyl-D-Galactosamin ovalent konjugiert vor. Dieser sogenannte Leberanker führt zu einer gezielteren Aufnahme des Wirkstoffs in die Leberzelle und ermöglicht dadurch eine niedrigere und seltenere Dosierung, was zu einem verbesserten Sicherheitsprofil führt.

In der Zulassungsstudie wurde eindrücklich gezeigt, dass unter der Behandlung mit Olezarsen im Vergleich zu Placebo die Krankheitskontrolle grundlegend und anhaltend verbessert wird. So wurden die nüchternen Triglycerid-Werte nach sechs Monaten und nach zwölf Monaten signifikant und klinisch relevant gesenkt. Diese erhebliche Verbesserung der Triglyceridwertkontrolle führt zu statistisch signifikanten Vorteilen bei zahlreichen patientenrelevanten Endpunkten, welche jede für sich einen Zusatznutzen rechtfertigen, insbesondere eine Reduktion der Anzahl an Patienten mit Pankreatitis-Ereignissen, eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines Pankreatitis-Ereignisses, seltenere Hospitalisierung sowie seltenere Pankreatitis-assoziierte Hospitalisierung, abgerundet durch statistisch signifikante Vorteile bei den Sicherheitsendpunkten.

Aus unserer Sicht sind alle diese Endpunkte für die Quantifizierung des Zusatznutzens heranzuziehen. In der Nutzenbewertung des G-BA wurden Fragen zur Operationalisierung, Validität und Übertragbarkeit der einzelnen Endpunkte auf den deutschen Versorgungskontext gestellt, insbesondere der Bewertung der Pankreatitis-Ereignisse und Hospitalisierung.

Im Rahmen der Stellungnahme sind wir transparent und im Detail auf diese Punkte eingegangen. Bei den für die Beurteilung eines Pankreatitis-Ereignisses herangezogenen modifizierten Atlanta-Kriterien handelt es sich gemäß gültiger S3-Leitlinie der DGVS um einen in Deutschland etablierten diagnostischen Standard. Weiterhin wurde die Bewertung im Rahmen eines unabhängigen Komitees durch jeweils zwei unabhängige Mitglieder anhand spezifizierter Kriterien beurteilt.

Kurz zur Hospitalisierung, weil es auch hier Fragen gab: Die minimale Dauer der Hospitalisierung betrug je nach Studienarm zwei bis drei Tage, sodass es sich auch hier stets um stationäre Aufenthalte handeln musste. Aus unserer Sicht sind somit die vom G-BA

adressierten Unklarheiten ausgeräumt und die dargestellten Endpunkte zu Pankreatitiden und Hospitalisierung als methodisch valide und mit sehr hoher Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext anzusehen. Wir plädieren daher für die Anerkennung dieser Endpunkte und somit die Anerkennung eines beträchtlichen Zusatznutzens von Olezarsen in der Indikation FCS.

Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Meine Damen und Herren! Ich danke Ihnen herzlich für die Gelegenheit, unsere zentralen Punkte zu Beginn dieser Anhörung vorlegen zu dürfen. Wir stehen nun gerne für Ihre Rückfragen zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Mechelke, für diese Einführung. – Ich beginne mit den Klinikern. Sie haben in Ihrer Stellungnahme deutlich auf die Relevanz der Triglycerid-Werte im Hinblick auf die Pankreatitis-Risiken bei FCS hingewiesen. Wie bewerten Sie grundsätzlich den Effekt durch den hierzu bewertenden Wirkstoff, insbesondere hinsichtlich der Vermeidung von Pankreatitiden – Herr Mechelke hat nachdrücklich geschildert, welche Bedeutung die haben –, auch im Vergleich zu weiteren Therapiemöglichkeiten bei der FCS?

Herr Mechelke hat am Schluss ausgeführt, was mit der Stellungnahme nachgereicht worden ist, welche Ereignisse, die ursprünglich herausgerechnet worden waren, jetzt validiert nachgereicht wurden. Vor diesem Hintergrund interessiert mich, wie Sie dazu stehen, ob es vorliegend möglicherweise noch weitere UE-Ereignisse gibt, die als Symptome der Grunderkrankung zugeschrieben werden könnten und die damit gegebenenfalls auch aus den Sicherheitsereignissen herausgerechnet werden sollten? Darüber müssten wir vielleicht etwas vertieft diskutieren, aber zunächst Bedeutung und Relevanz der Triglycerid-Werte. Wer möchte beginnen? – Herr Professor Müller-Wieland, bitte.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DGE): Vielen Dank für die klinische Nachfrage zu der Hypertriglyceridämie. Ich glaube, es sind zwei Punkte, die zu beachten sind. Wir wissen seit Jahrzehnten, dass die Hypertriglyceridämie klinisch gesehen ein Risikofaktor für das Auftreten einer akuten Pankreatitis ist. Das Problem ist, wenn man eine breite Patientenpopulation nimmt, dass die Hypertyrosinämie für die akute Pankreatitis zwar ein Risikofaktor ist, aber ein schwer zu definierender patientenindividueller Faktor.

Das ist komplett anders bei der Hypertriglyceridämie aufgrund der genetischen Konstellation, die den Abbau im Wesentlichen beeinträchtigt, wie bei der FCS. Genau in diesem Zusammenhang ist es das Paradebeispiel, dass die Hypertriglyceridämie der kausale Trigger für die akute Pankreatitis ist.

Das Wichtige aus klinischer Sicht in der Balance-Studie ist, dass hier, auch wenn es der sekundäre Endpunkt war, eindrucklich gezeigt werden konnte, dass man, wenn man in dieser spezifischen klinischen Situation medikamentös die Hypertriglyceridämie wirklich senkt, eine beeindruckende Beobachtung von 1 versus 11 über diese kurze Zeit Reduktion der Patienten für die akute Pankreatitis hat. Der Punkt, warum wir sagen, die Hypertriglyceridämie ist wichtig bei der FCS, ist, weil es der pathophysiologische und klinische Trigger und damit kausale Faktor für die akute Pankreatitis ist. Die Relevanz durch die therapeutische Senkung zu belegen, dass weniger Pankreatitiden aufgetreten sind, ist gerade der klinische Stellenwert, deshalb auch sehr hochrangig publiziert für die Balance-Studie. Das sind Hypertriglyceride.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Müller-Wieland. – Ich sehe Herrn Professor Klose. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Klose (D•A•CH): Ich möchte das unterstreichen, was Professor Müller-Wieland angesprochen hat: die Kausalität dieser massiven Hypertriglyceridämie für die Pathogenese der Pankreatitis. Wenn man sich vor Augen führt, dass bis zu 90 Prozent der FCS, familiäres Chylomikronämie-Syndrom, Patienten eine Pankreatitis bekommen und wenn man davon ausgeht, dass bei einer Inzidenz von 1 bis 2 zu einer Million in Deutschland bei sicherlich 100 Patienten mit einer Pankreatitis im Jahr gerechnet werden muss, wenn man überlegt,

dass Pankreatitiden tödlich verlaufen können und dass das beim Chylomikronämie-Syndrom schon vorgekommen ist, hat man einen sehr dringenden Bedarf, mit dieser pivotalen Erneuerung, dieser neuen Möglichkeit der Therapie, die mit der Apolipoprotein C-III-Hemmung einmalig ist, diese Pankreatitiden zu verhindern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Klose. – Frau Dr. Vogt von der DGFL, bitte.

Frau Dr. Vogt (DGFL): Ich möchte sagen, dass wir wahnsinnig froh sind und froh sein können, dass wir so einen etablierten Laborwert haben, an dem wir die Gefahr einer Pankreatitis festmachen können. Das ist keine komplexe Untersuchung, das ist ein Laborwert, den wir jeden Tag machen könnten. Das ist, ganz positiv formuliert, ein großer Luxus, dass wir das mit so einem einfachen etablierten Wert abbilden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Vogt. – Herr Professor Merkel, bitte.

Herr Prof. Dr. Merkel (DGE): Ich möchte zu dem bisher Gesagten ergänzend betonen, dass wir hier über die schwere Chylomikronämie des FCS sprechen und nicht über multifaktorielle Hypertriglyceridämien. Die FCS ist lediglich durch Medikamente dieser Art behandelbar. Vor einigen Jahren gab es sogar eine Gentherapie, die nicht mehr zur Verfügung steht. Diese Erkrankung ist so schwer und nicht ausreichend mit Lebensstilmaßnahmen, diätetischen Mitteln etc. pp zu behandeln. Wir stehen als Ärztinnen und Ärzte mit dem Rücken an der Wand.

Dies ist ganz anders bei der multifaktoriellen Erhöhung der Triglyceride, wo man viel darüber diskutieren kann, wie tief man da ins Medikamentenkästchen greifen sollte. Hier reden wir über eine seltene, eine Orphan-Erkrankung, 1 auf 500.000 oder so, die sehr spezifisch therapiert werden kann und – das wiederhole ich nicht – mit den entsprechenden lebensgefährlichen Komplikationen einhergeht. Das sind wirklich schwerkranke Leute.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Merkel. – Das war der erste Teil der Frage, Triglycerid-Werte und Bedeutung bezogen auf die Pankreatitis-Risiken bei der FCS sage ich ausdrücklich, weil wir darüber sprechen, nicht bei den unspezifischeren Situationen.

Aber jetzt die Frage an Herrn Mechelke, Sie haben es im Eingangsstatement kurz erwähnt, aber damit wir darauf noch intensiver eingehen: Sie haben in Ihrer Stellungnahme, das haben Sie gesagt, Ergebnisse zu UE nachgereicht, in denen verschiedene Pankreatitis-Ereignisse herausgerechnet worden sind. Deshalb gibt es vorliegend noch weitere UE-Ereignisse, die als Symptome der Grunderkrankung zugeschrieben werden könnten und die gegebenenfalls aus den Sicherheitsereignissen herausgerechnet werden sollten. Jetzt bitte die Sichtweise des pU, aber auch die Sichtweise der Kliniker, weil es dazu in der Dossierbewertung Anmerkungen gab. Zunächst der pU, Frau Groetsch, bitte.

Frau Groetsch (Swedish Orphan Biovitrum): Ich möchte auf die Gesamtraten der schweren unerwünschten Ereignisse eingehen. Dazu haben wir in der Stellungnahme spezifisch eine zweite Auswertung eingereicht, weil die Frage aufkam, ob die Gesamtraten der schweren UE ausschließlich auf Pankreatitis zurückzuführen sind. Das konnten wir damit zeigen. Die Vorteile von Olezarsen im Sicherheitsprofil sind nicht nur ausschließlich aufgrund von Pankreatitis-Ereignissen verbessert, sondern auch aufgrund anderer Dinge. Aber ob andere Dinge der Grunderkrankung dahinter stecken, dazu können, denke ich, die klinischen Experten am besten etwas sagen. Das können sie aus ihrer Expertise einordnen. Aber grundsätzlich zeigt sich auf jeden Fall der Vorteil von Olezarsen auf mehreren Ebenen. Das ist definitiv an der Stelle herauszustellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön Frau Groetsch. – Wer kann von den Klinikern ergänzend etwas zu dem sagen, was Frau Groetsch gerade ausgeführt hat? – Herr Professor Müller-Wieland, bitte.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DGE): Ich möchte dazu zwei Anmerkungen machen, soweit wir das beurteilen können. Der erste Punkt ist: Die Operationalisierung und die klinische Definition der akuten Pankreatitis entsprechen klar allen internationalen und nationalen in Deutschland – die Deutsche Gesellschaft für Verdauung und Stoffwechselkrankheiten hat sich ihr angeschlossen – Kriterien. Das ist federführend durch den Abdominalschmerz, zweitens die Lipaseerhöhung und die Bildgebung, und in zwei von drei Fällen steht klinisch die Diagnose. Hinzu kommt, wie spezifisch die Schmerzsymptomatik nur bei einem Höchstrisikopatienten ist, wie dem Patienten mit einem FCS, der zum großen Teil auch bei der Patientenpopulation der Studie bereits eine akute Pankreatitis in der Vorgeschichte gehabt hat? Ist das pathognomonisch für die akute Pankreatitis?

Wir haben uns mit den Anmerkungen und Gedanken sehr intensiv auseinandergesetzt, aber aus klinischer Sicht würden wir sagen, die wesentlichen Punkte zur Operationalisierung der akuten Pankreatitis und dem Schweregrad, der zur Hospitalisierung geführt hat, sind aus unserer Sicht absolut nachvollziehbar, oder ich würde sagen, aus klinischer Sicht unterliegen wir da nicht dem Fehler einer „falschen Verdünnung“ – in Anführungsstrichen.

Zweiter Punkt: Bei der Hospitalisierung ist gezeigt worden, dass der Krankenhausaufenthalt im Durchschnitt mehr als zwei Tage gewesen ist. Das heißt, es waren definitiv, auch wenn es rückblickend gemacht ist, klare Hospitalisierungen. Es war immer in diesem Zusammenhang, sodass wir davon ausgehen, dass es im Rahmen der akuten Pankreatitis gewesen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Müller-Wieland. – Herr Professor Klose, bitte.

Herr Prof. Dr. Klose (D•A•CH): Ich wollte noch darauf hinweisen, was nicht völlig bewusst sein kann, dass man vor allem rezidivierende Pankreatitiden verhindert. Es geht nicht darum, dass man eine Pankreatitis verhindert, sondern diese armen Patienten mit dem FCS sind von rezidivierenden bedroht. Es sind in der Regel drei bis fünf pro Jahr, die solche Patienten durchmachen. Es ist ein sehr hoher Bedarf. Dann gibt es noch eine Situation, das sind abdominelle Beschwerden, die nicht mit einer erfassbaren Amylaseerhöhung einhergehen, aber auch eine große klinische Relevanz haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Klose. – ich schaue in die Runde. Gibt es Fragen, Anmerkungen oder Kritik? Ich sehe keine. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer, ich nehme an, Sie machen das wieder, Herr Dr. Mechelke, die Gelegenheit, kurz die letzte halbe Stunde zusammenzufassen. – Entschuldigung, ich sehe Herrn Mejda von der Fachberatung Medizin, der noch Fragen hat.

Herr Mejda: Vielen Dank, Herr Hecken. Entschuldigung, das haben wir falsch aufgefasst. Wir haben einige Fragen. Wir haben verstanden, dass es jetzt genau um diesen Punkt ging, haben dazu aber auch noch Fragen an den pU. Zum einen haben Sie in Ihrer schriftlichen Stellungnahme angegeben, dass die Nachbeobachtung abgeschlossen sei, und Sie berichten die finalen Sicherheitsdaten. Könnten Sie uns diesbezüglich bitte das Datum des finalen Datenschnitts mitteilen? Zudem bitten wir um die Nachreichung der Angaben zur Sicherheitsnachbeobachtungsdauer in beiden Armen, insbesondere da einige Personen frühzeitig in eine Anschlussstudie übergehen konnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann vom pU dazu etwas sagen? – Frau Groetsch, bitte.

Frau Groetsch (Swedish Orphan Biovitrum): Wir können prüfen, ob wir die Dauer der Nachbeobachtung nachreichen können. Was sich aber auf jeden Fall sagen lässt, ist, dass relativ viele Patienten die Nachbeobachtung aufgrund dessen abgebrochen haben, dass sie in die Open-Label-Extensionsstudie übergegangen sind. Das ist der Grund, warum nicht alle Patienten vollständig nachbeobachtet werden konnten. Das Datum liegt mir nicht vor. Ich meine aber, dass die Nachbeobachtung im November abgeschlossen wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Groetsch. – Herr Mejda.

Herr Mejda: Vielen Dank. Aufgrund dieses Übergangs wäre es wichtig für uns zu wissen, wie lange die nachbeobachtet wurden. Wenn Sie das prüfen könnten, dann können Sie in einem uns vielleicht auch das genaue Datum für den Datenschnitt mitteilen.

Ich würde an meinen Kollegen, Herrn Fleischer übergeben, wenn das in Ordnung ist, Herr Hecken, der die weiteren Fragen stellt.

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

Herr Fleischer: Ich habe weitere Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer. Die erste Frage ist: Wir haben in der Nutzenbewertung angemerkt, dass bei diesen geringen Populationsgrößen bzw. Ereignisraten exakte Tests zur Berechnung des relativen Risikos und des dazugehörigen p-Werts als statistisch sinnvoll erachtet werden. Entsprechende Auswertungen wurden noch nicht nachgereicht. Wir bitten darum, insbesondere bei Auswertungen hinsichtlich jeglicher Hospitalisierung exakte Tests nachgereicht zu bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Was sagt der pU dazu? Geht das? – Frau Groetsch, bitte.

Frau Groetsch (Swedish Orphan Biovitrum): Wir können prüfen, ob das geht.

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

Herr Fleischer: Ich habe weitere Fragen hinsichtlich der Hospitalisierungen. Die wurden im Zuge der Sicherheit beobachtet. Hier ist die Frage: Wurden diese mit Ende der Sicherheitsbeobachtung ausgewertet oder bis Ende der Behandlungsphase zum Monat 12?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Groetsch, bitte.

Frau Groetsch (Swedish Orphan Biovitrum): Die Daten wurden einmal zum Monat 6 und einmal zum Monat 12 ausgewertet. Die Analysen für beide Zeiträume wurden im Dossier dargelegt. Ich hoffe, das beantwortet Ihre Frage.

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

Herr Fleischer: Bis Monat 12, mit Ende der Behandlungsphase. Vielen Dank. Ich habe noch zwei weitere Fragen. Die erste: In der schriftlichen Stellungnahme finden sich auch nachgereichte Responderanalysen hinsichtlich der Verschlechterung des PGIS zum Monat 12. Hier wurde Monat 12 zwölf als ein Mittelwert der Wochen 51 und 53 definiert, das heißt über zwei Erhebungszeitpunkte. Meine Frage ist: Ist diese Anzahl der Responder über beide Erhebungszeitpunkte konsistent gegenüber Baseline, bzw. wie viele Responder zeigen eine Verschlechterung der genannten mehr als 0 Punkte von Baseline nur zu Woche 53, also nur einen Erhebungszeitpunkt?

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

Frau Groetsch (Swedish Orphan Biovitrum): Uns liegt nicht vor, ob beide Erhebungszeitpunkte diesen Unterschied erhoben haben. Es war aber das präspezifizierte Vorgehen, dass zu Monat 6 und zu Monat 12 über die letzten Erhebungswochen der Mittelwert genommen wurde, also zu Monat 6 die Wochen 23 bis 27 und zu Monat 12 die letzten beiden Wochen. Das war das Vorgehen über die gesamte Studie und die gesamten Analysen hinweg.

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

Herr Fleischer: Dazu habe ich eine Rückfrage: Wäre es eventuell möglich, die deskriptiven Daten zu Woche 51 und 53 nachzureichen, sodass wir schauen können, ob die zwischen den beiden Erhebungszeitpunkten konsistent sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Groetsch, bitte.

Frau Groetsch (Swedish Orphan Biovitrum): Auch hier können wir prüfen, ob das möglich ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Die Daten zum Nachreichen brauchen wir bis Freitag. – Herr Fleischer, bitte.

Herr Fleischer: Das Letzte, das ich gerne nachfragen möchte, ist: Uns ist aufgefallen, dass in der nachgereichten Darstellung hinsichtlich der Gesamtraten der UE bei der vollständigen Sicherheitsnachbeobachtung, das ist Tabelle 10, die jeglichen UE moderaten Schweregrades weniger Ereignisse aufweisen, als die moderaten UE unter Herausrechnung der Pankreatitis-Ereignisse. Hier konnten wir nicht nachvollziehen, wie das sein kann. Könnten Sie bitte dazu kurz Stellung nehmen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Groetsch, bitte.

Frau Groetsch (Swedish Orphan Biovitrum): Warum das so ist, dazu müsste ich jetzt im Detail in die Daten gehen. Das kann ich so hier nicht beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist eigentlich unlogisch. – Frau Dr. Vogt hat sich dazu gemeldet.

Frau Dr. Vogt (DGFL): Ich möchte gerne, nicht zu dem Punkt, sondern mit einem klinischen Aspekt – Sollen wir das vielleicht verschieben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Hier müsste man noch einmal schauen. Wenn Sie noch eine plausible Ratio für dieses eigentlich Unlogische finden, dann bitte auch bis Freitag beschreiben. Das war es, Herr Fleischer?

Herr Fleischer: Das war es. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Vogt, bitte.

Frau Dr. Vogt (DGFL): Ich wollte kurz betonen, dass diese Patienten mit FCS massiv im täglichen Leben beeinträchtigt sind und Gefahr laufen, auf der Intensivstation mit einer Pankreatitis zu landen, wenn sie ihre Diät an Silvester oder Weihnachten nicht zu 100 Prozent einhalten. Das verlangt den Menschen sehr viel ab. Wir sind sehr froh, dass wir das Volanesorsen zur Verfügung haben, mit dem wir die Krankheit auch behandeln können. Das verlangt uns und den Patienten aber viel ab, weil wir sehr viele Kontrolluntersuchungen machen müssen. Das ist etwas, was erfreulicherweise unter dem neuen Präparat wegfällt, weil es deutlich sicherer ist. Das ist etwas, das uns und den Patienten den Alltag deutlich erleichtern würde. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Vogt. – Herr Mejda von der Fb Med, bitte.

Herr Mejda: Basierend auf den Ausführungen von Frau Vogt möchten wir an den pU nachfragen, ob Sie mehr Informationen zur Einhaltung der Diät bei den Patienten und Patientinnen in den beiden Studienarmen für uns haben, als Sie bisher dargelegt haben, da das nach den Ausführungen von Frau Vogt ein sehr wichtiger Punkt ist. Uns interessiert, wie das in den beiden Behandlungsarmen eingehalten wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Frau Dr. Dippel, bitte.

Frau Dr. Dippel (Swedish Orphan Biovitrum): Dass die Diät in der Studie eingehalten wurde, wurde folgendermaßen gewährleistet: Erstmals wurden die Patienten darüber aufgeklärt, dass die Diät einzuhalten sei. Das wurde am Anfang und bei jeder Visite gemacht. Das Zweite war, dass sie ein Diättagebuch geführt, also jeden Tag dokumentiert haben, ob sie weniger als 20 Gramm Fett pro Tag zu sich genommen haben. Wir haben eine Auswertung hierzu durchgeführt und gesehen, dass in beiden Armen eine Diät-Adhärenz von über 90 Prozent gesehen werden konnte, sodass wir, denke ich, unter Studienbedingungen sichergestellt haben, dass die Diät bestmöglichst von einem Großteil der Patienten und vor allem vergleichbar in beiden Armen eingehalten wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dippel. – Herr Mejda, Nachfrage oder Kenntnisnahme?

Herr Mejda: Gehen diese Auswertungen über das Bisherige hinaus? Dann wäre es toll, wenn Sie uns diese auch bis Freitag vorlegen könnten.

Frau Dr. Dippel (Swedish Orphan Biovitrum): Wir prüfen das.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? Ich sehe keine mehr. Herr Dr. Mechelke, Sie haben das Wort für die Zusammenfassung. Bitte schön.

Herr Dr. Mechelke (Swedish Orphan Biovitrum): Vielen Dank, sehr gern. Herr Professor Hecken! Meine Damen und Herren! Ich möchte mich zunächst herzlich für die Fragen und die engagierte Diskussion bedanken. Mein besonderer Dank gilt hierbei den klinischen Expertinnen und Experten, die durch ihre Antworten und Erfahrungen die heutige Diskussion wesentlich bereichert haben.

Im Zusammenhang mit der Diskussion zur Studie möchte ich abschließend noch einmal hervorheben, wie von Herrn Klose bereits erwähnt, dass es sich bei FCS um eine sehr seltene Erkrankung im Ultra-Orphan-Bereich handelt, mit den bekannten Herausforderungen in der Patientenrekrutierungsstudiengröße. Dennoch wurde mit der Balance-Studie eine hochwertige Studie vorgelegt, die die hohen methodischen Anforderungen des G-BA erfüllt. Die Studie zeigt signifikante Vorteile bei einer Vielzahl patientenrelevanter Endpunkte und dies bei einem sehr guten Sicherheitsprofil.

Zu den Datennachreichungen kam einiges zusammen. Ich würde mich freuen, wenn Sie uns die konkreten Fragen schriftlich zusenden können. Dann würden wir bei allen Fragen prüfen, was genau wir nachreichen können. Das würde uns sehr helfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, gern.

Herr Dr. Mechelke (Swedish Orphan Biovitrum): Mit der Zulassung von Olezarsen steht eine Weiterentwicklung des bisherigen Therapiestandards Volanesorsen zur Verfügung, der neue und verbesserte Behandlungsmöglichkeiten für Patientinnen und Patienten mit FCS eröffnet. Gerade für diese kleine Patientengruppe mit besonders hohem Leidensdruck bedeutet das einen wichtigen Fortschritt hin zu einer noch wirksameren und sichereren Therapie. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Mechelke, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an die Klinikerinnen und Kliniker. Wir werden das zu wägen haben. Sie bekommen eine kurze Auflistung der Dinge, die adressiert worden sind, die wir gerne noch hätten, sofern bei Ihnen verfügbar. Ich bedanke mich. Damit ist diese Anhörung beendet, und ich unterbreche die Sitzung bis 13:30 Uhr. Danke schön und bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 12:52 Uhr