

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Alipogentiparvovec**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 9. März 2015  
von 11.00 Uhr bis 11.55 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Chiesi GmbH**:

Herr Dr. Hövelmann  
Herr Dr. Hendlmeier  
Herr Dr. Vogel  
Herr Dr. Joachimsen

Angemeldete Teilnehmerin für die **Universitätsmedizin Berlin – Forschungsgruppe Geriatrie am Evangelischen Geriatriezentrum Berlin (EGZB)**:

Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V.**:

Herr Prof. Dr. Klör

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

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)**:

Herr Dr. Wilken  
Herr Weiß

Beginn der Anhörung: 11.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zur heutigen mündlichen Anhörung hier im Gemeinsamen Bundesausschuss. Wir befinden uns im frühen Nutzenbewertungsverfahren zu Glybera<sup>®</sup>, einem Orphan Drug, das bekanntermaßen angewendet wird bei Erwachsenen, bei denen eine familiäre LPLD diagnostiziert wurde und bei denen schwere oder multiple Pankreatitisschübe trotz fettarmer Ernährung aufgetreten sind. Nach den Regularien auch der Zulassung muss die Diagnose durch einen Gentest abgesichert sein. Die Anwendung ist beschränkt auf Patienten mit nachweisbaren Mengen an LPL-Protein, und Glybera<sup>®</sup> sollte ausschließlich bei Patienten mit einer LPL-Proteinmasse, die mindestens 5 Prozent des Normalwertes entspricht, angewendet werden. Wir haben es hier insoweit mit einer innovativen Therapie zu tun, als es die erste zugelassene Gentherapie in Europa ist. Sie ist von einer Stellungnehmerin im schriftlichen Stellungnahmeverfahren auch als Ultima-Ratio-Therapie bezeichnet worden.

Basis unserer heutigen Diskussion sollte die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 2. Februar 2015 sein. Wir haben dieser G-BA-Nutzenbewertung die Darstellung der Ergebnisse von drei nicht randomisierten, nicht kontrollierten Interventionsstudien und zwei retrospektiven Datenreview-Studien zugrunde gelegt. Die Zulassung beruht auf einer Datenreview-Studie mit acht Patienten im Label. Dann ist noch eine ergänzende Studie im Dossier dargestellt worden, die zum Zeitpunkt der Zulassung noch nicht abgeschlossen war, sodass wir insgesamt 27 Patienten in den drei Interventionsstudien, davon 19 mit Glybera<sup>®</sup> und 8 mit dem Vorläuferpräparat, betrachten können. Das ist eine Evidenzbasis, die natürlich mit Blick auf die Seltenheit der Erkrankung als solche gesehen werden muss, aber insgesamt doch relativ spärlich ist, sodass sich die Frage stellt – darüber müssen wir eben nachher auch sehr intensiv diskutieren –, ob und inwieweit daraus verlässliche Daten zur Prävalenz und zur Inzidenz abgeleitet werden können.

Ich will zunächst die Teilnehmer begrüßen – ich muss sie namentlich für das Protokoll abfragen –, die zur heutigen Anhörung gekommen sind. Anwesend müssten zum einen vom pharmazeutischen Unternehmen Herr Dr. Hövelmann, Herr Dr. Hendlmeier, Herr Dr. Vogel und Herr Dr. Joachimsen sein, dann Frau Professor Steinhagen-Thiessen und Herr Professor Klör, dann Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner vom vfa sowie Herr Dr. Wilken und Herr Weiß vom BPI. – Jawohl, alle sind da. Seien Sie uns herzlich willkommen!

Im Stellungnahmeverfahren haben Stellungnahmen abgegeben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, dann die Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF, dann Frau Professor Steinhagen-Thiessen, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Geschäftsleitender Hinweis – das ist Ihnen ja allen schon bekannt –: Wir führen wie üblich Wortprotokoll; deshalb jeweils, wenn Sie sich zu Wort melden, Unternehmen oder entsendende Institution nennen, damit das entsprechend ordnungsgemäß protokolliert werden kann.

Die Frage, die wir heute diskutieren müssen, ist – ich hatte es eben schon gesagt –: Welche Validität haben die Daten, die jetzt angeschaut worden sind, mit Blick auf die Nutzenbewertung? Was kann daraus abgeleitet werden? – Auf dieser Basis sollten wir den Schwerpunkt der heutigen Diskussion setzen. Dann müssen wir uns noch über Patientenzahlen unterhalten; das ist ganz klar.

Mein Vorschlag wäre, zunächst einmal dem pharmazeutischen Unternehmer kurz die Gelegenheit zu geben, das, was er in seiner Stellungnahme geschrieben hat, hier zusammenfassend vorzutragen. Dann würden wir in eine Fragerunde gehen und schauen, was vonseiten der Bänke und der Patien-

tenvertretung an Fragestellungen hier zutage tritt. Wer möchte beginnen? – Herr Joachimsen, bitte schön.

**Herr Dr. Joachimsen (Chiesi):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Werte Unterausschussmitglieder! Liebe Mitarbeiter der Geschäftsstelle des G-BA! Vielen Dank für die Einladung zur heutigen Anhörung. Mein Name ist Kai Joachimsen; ich bin Geschäftsführer der Chiesi GmbH in Deutschland. Als Erstes darf ich kurz mein Team vorstellen. Ich beginne von mir aus gesehen ganz außen mit Herrn Dr. med. Raimund Hövelmann, unserem Leiter Medizin, neben ihm sitzt Herr Dr. Roland Hendlmeier, der unseren Bereich Corporate Affairs leitet, zu meiner Rechten sitzt Dr. Dirk Vogel, der bei uns für das Thema Gesundheitspolitik verantwortlich ist.

Ich möchte auch die Gelegenheit nutzen, ganz kurz die Chiesi GmbH vorzustellen. Wir sind ein mittelständisches, international orientiertes Familienunternehmen. Vielleicht kurz ein paar Zahlen: Wir feiern in diesem Jahr unser 80-jähriges Bestehen; wir sind in 27 Ländern weltweit mit eigenen Niederlassungen vertreten; wir haben ungefähr 4.000 Mitarbeiter, die zu einem sehr großen Teil im Bereich der Forschung arbeiten. Forschung ist uns wichtig. Wir forschen und arbeiten insbesondere im Bereich der Neonatologie, also der Frühgeborenenmedizin, wo wir beispielsweise Surfactant-Therapie bearbeiten. Wir kümmern uns um Mukoviszidose. Wir sind ganz bedeutsam tätig im Bereich Asthma/COPD, gelten als eines der führenden Unternehmen im Bereich von Devices, also der Inhalationsgerätechnologie. Seit kurzem sind wir in der Transplantationsmedizin engagiert. Noch einmal: Wir sind ein forschendes italienisches Familienunternehmen. Der Forschungsschwerpunkt sind seltene Erkrankungen mit hohem Unmet Medical Need.

Für uns ist es heute eigentlich ein bedeutender Meilenstein in der Medizin; denn wir sprechen über das erste EU-zugelassene Gentherapeutikum in Deutschland für die extrem seltene Erkrankung Lipoproteinlipasedefizienz, LPLD. Bei dieser genetisch bedingten Erkrankung gibt es ja einen sehr hohen Unmet Medical Need, und es gibt für die wenigen betroffenen Patienten bisher leider keinerlei Therapiemöglichkeiten. Die große Komplikation bei dieser Erkrankung sind potenziell lebensbedrohliche und rezidivierende Pankreatitiden, also Bauchspeicheldrüsenentzündungen. Die stellen ein dramatisches Problem für die Patienten dar: a) weil sie extrem schmerzhaft sind, b) weil sie, wenn sie wiederkehrend auftauchen, auf Dauer zu einer Insuffizienz des Pankreas, also der Bauchspeicheldrüse mit entsprechenden Folgeerkrankungen bis hin zum Diabetes mellitus führen können. In aller Regel geht eine Pankreatitis mit einer Hospitalisierung und dann auch mit einer Aufnahme auf Intensivstationen einher; verbunden damit sind natürlich hohe Kosten. Vor allen Dingen sind aber diese Pankreatitiden potenziell lebensbedrohlich.

Die Ergebnisse des klinischen Prüfprogramms und die darauf basierende positive Nutzen-Risiko-Bewertung von Glybera® im Rahmen der Zulassung zeigen uns, dass mithilfe dieser neuartigen Gentherapie potenziell lebensbedrohliche Pankreatitiden und die damit häufig verbundenen Hospitalisierungen, zumeist intensivmedizinisch, erheblich reduziert werden können. Das ist auch insofern bemerkenswert, als dass Glybera® eine einmalige Therapie ist – once in a lifetime treatment – und dass wir trotz der geringen Patientenzahlen schon zu diesem Zeitpunkt Langzeitdaten zur Wirksamkeit und zur Sicherheit dieses Präparates über mehr als fünf Jahre vorliegen haben.

In Deutschland rechnen wir mit einer Zahl von 17 bis 35 Patienten; das sind weniger Patienten in Deutschland als in diesem Raum im Rahmen dieser Anhörung Personen anwesend sind. Die Behandlungen werden wir ausschließlich in zwei Zentren durchführen; das ist einmal die Charité in Berlin – Frau Dr. Steinhagen-Thiessen ist ja heute hier auch zu Gast –, und weiterhin werden wir in der Asklepios Klinik St. Georg in Hamburg ein weiteres Therapiezentrum etablieren.

Zu den klinischen Studiendaten ist vielleicht ganz interessant zu bemerken, dass in etwa genauso viele Patienten in den klinischen Studien untersucht wurden, wie wir insgesamt in Deutschland an Patienten haben werden. Aus den aufgrund der Seltenheit der Erkrankung vorhandenen verfügbaren Studiendaten und im Kontext sowie natürlich in Beachtung der vom G-BA definierten Studienanforderungen ist aus unserer Sicht keine aussagekräftige Quantifizierung zum Zusatznutzen von Glybera® an dieser Stelle möglich. Von daher und in diesem Wissen folgerichtig haben wir im Rahmen dieser frühen Nutzenbewertung einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen beantragt. Es ist aber gleichzeitig unsere feste Überzeugung, dass die Patienten, die im Label für die Behandlung mit Glybera® sind, einen beträchtlichen Zusatznutzen für sich haben werden. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank für diese einleitenden Worte. – Ich blicke in die Runde. Fragen der Bänke, der Patientenvertretung, der Geschäftsstelle? – Herr Ermisch, bitte.

**Herr Dr. Ermisch:** Sie erwähnten, dass Sie die Behandlung in zwei Zentren planen. Soll die Behandlung ambulant durchgeführt werden, oder wie ist das von der Anwendung her geplant? – Das hat mich bei Durchsicht der Fachinformation doch gewundert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Es spricht jetzt Frau Professor Steinhagen-Thiessen. Danach ist Herr Hövelmann für den pharmazeutischen Unternehmer dran, der ja die Anwendung plant. Aber wir sind da großzügig bei der Reihenfolge. – Bitte schön.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Universitätsmedizin Berlin – EGZB):** Erst einmal ist es natürlich so, dass die Behandlung nach Möglichkeit in einem Zentrum durchgeführt werden sollte, wo man von diesen seltenen Erkrankungen überhaupt Ahnung, Kenntnis usw. und nach Möglichkeit auch ein bisschen Erfahrung hat. Das ist das eine. Das andere ist: Es müssen auch bestimmte Fazilitäten auf der Station vorhanden sein – hier war ja die Frage, ob ambulant oder stationär –, dass man so eine Gentherapie überhaupt machen kann. Dafür hat die Charité die entsprechenden Gegebenheiten. Wir haben in unserer Onkologie bei Herrn Uharek so einen S2-Bereich.

Zur Frage, ob ambulant oder stationär: Die Patienten bekommen ja eine Reihe von Injektionen in die Muskulatur. Eine Injektion ist ja schon nicht ganz ohne Schmerzen, aber über die Dauer der Behandlung macht das natürlich Schmerzen. Deshalb wird man diese Patienten entsprechend anästhesieren müssen. Auch aus dem Grunde bleiben sie vielleicht zwei oder drei Tage auf der Station. Um das ganz klar zu beantworten: Ich würde das nicht ambulant machen. Ich denke, das geht nicht, um das ganz klar zu sagen.

**Herr Dr. Hövelmann (Chiesi):** Um das vielleicht zu ergänzen. Herr Ermisch, Sie haben recht, in der Fachinformation ist das nicht eindeutig geklärt. Die Fachinformation lässt prinzipiell sowohl eine ambulante wie eine stationäre Therapie zu. Da ist beides möglich. Die Empfehlung deckt sich im Moment aber ganz eindeutig mit dem, was Frau Professor Steinhagen-Thiessen gesagt hat, nämlich dass die Patienten initial zu der Therapie in den spezialisierten Zentren aufgenommen werden und zumindest über Nacht nachbeobachtet werden. Das ist auch die Erfahrung aus den klinischen Studien, sodass wir im Moment in der Initialphase sicherlich von einer stationären Behandlung, mindestens aber einer teilstationären, wie immer das dann definiert sein mag, ausgehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Ermisch, Nachfrage?

**Herr Dr. Ermisch:** Das heißt, Sie rechnen eigentlich gar nicht mit Verordnungen auf Muster 16, also einer ganz normalen vertragsärztlichen Versorgung?

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Universitätsmedizin Berlin – EGZB):** Rezept ausfüllen, und dann kriegt der Patient das? – Nein, ich denke, das müssen wir über die Krankenhausapotheke einkaufen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist eine Information, die insoweit erstaunlich ist, als sie die Frage aufwirft, ob Sie der Nutzenbewertung nach § 35a unterliegen; denn der Nutzenbewertung nach § 35a unterliegen ja, wie Sie wissen, nur die Wirkstoffe und Arzneimittel, die zwar nicht vordringlich, aber auch im ambulanten Bereich eingesetzt werden, Arzneimittel, die ausschließlich im stationären Kontext eingesetzt werden, unterliegen nicht der Nutzenbewertung. Insofern ist das eine sehr spannende Frage, die auch von Ihnen jetzt hier mit Bedacht – das sage ich ausdrücklich – beantwortet werden sollte. – Herr Hendlmeier, bitte.

**Herr Dr. Hendlmeier (Chiesi):** Diese Frage, ob ambulante oder stationäre Anwendung, ist in zwei Scientific-Advice-Meetings hier im Hause sehr intensiv diskutiert worden. Letztendlich wurde aber, weil, wie schon gesagt, in der Fachinformation keine präzise Definition einer nur stationär durchzuführenden Behandlung vorhanden war, beschlossen: Dossierpflicht; unterfällt der Nutzenbewertung nach § 35a ohne Ausschluss.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Weitere Fragen? – Bitte schön, Frau Dr. Grell, und dann Herr Rodewyk.

**Frau Dr. Grell:** Sie hatten gesagt, dass Sie zwei Zentren bilden. Meinen Sie zwei Standorte oder zwei Zentren? Wenn Sie zwei Standorte haben, ist das für mich in Ordnung, aber wenn Sie von Zentren reden, würde ich gerne Ihre Definition von Zentrum und Qualitätsanforderungen haben. Also das müssten ja dann Sie als Unternehmen entscheiden, welche Anforderungen Sie haben wollen. Frau Steinhagen-Thiessen hatte eben etwas erwähnt, was jedes Krankenhaus machen kann.

**Herr Dr. Hövelmann (Chiesi):** Zentrum oder Klinik ist an der Stelle wahrscheinlich wirklich eine Frage der Semantik. Wir gehen im Moment davon aus: Das sind zwei unabhängige Kliniken – Asklepios Klinik und Charité –, die beide über entsprechend geschultes Personal wie eben auch apparative Ausstattung verfügen.

Wir reden – Frau Steinhagen-Thiessen hat es angesprochen – über ein S2-Labor, wir reden über bestimmte Sicherheitsmaßnahmen, wir reden über bestimmte logistische Vorgänge, die einfach auch sichergestellt sein müssen, inklusive Kühlkette usw. Das sind also zwei völlig unabhängige – aus unserer Definition – Zentren, die aber natürlich auch entsprechend eigenständig agieren, die aber alle auf demselben Stand geschult sind. – Ich weiß nicht, ob das die Frage beantwortet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Grell, beantwortet das Ihre Frage?

**Frau Dr. Grell:** Also das, was die EMA vorgibt, und nichts darüber hinaus. – Habe ich das richtig verstanden?

**Herr Dr. Hövelmann (Chiesi):** Ja.

**Frau Dr. Grell:** Gut.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann haben wir Herrn Rodewyk und dann Frau Passon.

**Herr Dr. Rodewyk:** Erste Frage: Was ist ein S2-Labor? – Ich muss mich outen: Ich habe keine Ahnung.

Die zweite Frage hätte ich bezüglich der Lungenembolie, die aufgetreten ist. Eine Lungenembolie ist bei 50 Injektionen – das kann man sich vorstellen – theoretisch möglich. Wenn Sie sagen, der Patient bleibt auch noch zwei Tage liegen, dann kann es da durchaus zu Gewebszerstörung gekommen sein. Frage: War es eine Fettembolie? War es eine intravasale Injektion? Können Sie mir dazu etwas sagen? Vielleicht noch zusätzlich: War es eine tödliche bzw. war es eine komplizierte Lungenembolie oder nicht?

**Herr Dr. Hövelmann (Chiesi):** Zum Thema S2-Labor – Sie, Frau Professor, sind jetzt in den Details drin, vielleicht wollen Sie es gleich noch ergänzen –: Letztendlich ist es eine Definition des Sicherheitsstandards, der in dem Labor gegeben ist. „Labor“ ist ein großes Wort; eigentlich ist es in dem Zusammenhang ein Untersuchungs- und Behandlungsraum, der einfach gewissen Sicherheitsstandards unterliegt, die deutlich höher liegen als bei einem normalen Operationsraum, was das Schleusensystem, was das Abwassersystem und solche Aspekte betrifft.

Zum zweiten Aspekt: Die Lungenembolie wurde als nicht im Zusammenhang stehend einklassifiziert. Es war keine tödliche Lungenembolie. Die genaue Genese ist nach meinem Kenntnisstand nie wirklich eruiert worden, konnte nicht eruiert werden. Es gab keinen Hinweis darauf, dass es eine intravasale Injektion oder so etwas gewesen ist. Letztendlich sind die behandelnden Kollegen zu der Einschätzung gekommen: kein Zusammenhang. Und es war auch, wie gesagt, ein passageres Ereignis, von dem kein deutliches Sicherheitssignal in irgendeine Richtung weiter ausgegangen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Professor Steinhagen-Thiessen zum S2-Labor.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Universitätsmedizin Berlin – EGZB):** Ja, ich versuche das noch einmal ganz einfach zu erklären. Sie können sich doch sicher vorstellen, dass wir viele Leute an der Charité haben, die eine Knochenmarkstransplantation bekommen. Ich glaube, das ist so etwas, das man im Volksmund mehr kennt. Da muss man natürlich sehr steril arbeiten – das ist ganz klar –, und die entsprechenden Patienten müssen auch unter einer besonderen Hygieneobhut, um das einmal salopp auszudrücken, sein. Da sind besondere Vorkehrungen nötig. In diesem Fall, aber auch in anderen Fällen ist es zum Beispiel besonders wichtig, wie man mit dem Müll, der da entsteht, umgeht. Also, die Einwegspritze, in der das Präparat drin war, muss ja entsorgt werden, und die können wir nicht in so einem normalen Container entsorgen, wie wir das sonst normalerweise machen. Das geht da nicht; die ist ja kontaminiert. Die Müllentsorgung ist da deshalb ganz besonders geregelt, Abwasser, das haben wir eben schon gehört, auch usw. usf.

Ich weiß nicht, ob Sie aus Berlin sind, aber Sie können sich gerne einmal bei uns in der Charité auf dem Campus Virchow den Bereich angucken: Der ist abgetrennt auch von allen anderen Stationen. Der ist in einem Bereich, wo Sie das gar nicht erwarten, vielleicht so eine Station zu haben. Und da sind erst einmal ganz viele Sicherheitsmaßnahmen. Da kommen Sie auch nicht so normal rein, um das noch einmal ein bisschen zu erklären.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wobei Herr Rodewyk immer sauber ist; also der kommt da auch so rein.

(Heiterkeit)

Frau Müller, hatten Sie eine Nachfrage direkt dazu, oder war das nur eine normale Wortmeldung? Dann kommt Frau Passon vorher.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich habe eine Nachfrage zu der Lungenembolie. Soll ich das dann vorziehen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, dann machen Sie das bitte.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich wollte nur ganz kurz ansprechen, weil Sie das eben erwähnt hatten: Sie haben ja jetzt gesagt, dass diese Lungenembolie von den behandelnden Ärzten als nicht related eingestuft wurde. Aber davor haben Sie gesagt, man wisse eigentlich nicht, welcher Genese die war. Das finde ich etwas ungewöhnlich, weil man im Zweifelsfall ja davon ausgeht, dass ein Zusammenhang nicht auszuschließen ist. Ich wollte nur noch einmal fragen, wie Sie da so sicher sein können. Also, ich würde mich das nicht trauen. Ich würde sagen, im Zweifel geht man davon aus, dass es related ist, was ja auch möglicherweise plausibel wäre von der Genese her. Wenn Sie dazu etwas sagen könnten.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Universitätsmedizin Berlin – EGZB):** Ich denke, einigen von Ihnen ist die Fettstoffwechselstörung Lipoprotein(a) gut bekannt; es ist ja schon ein paar Jahre her, wo wir da zusammengesessen haben. Mit der Lipoprotein(a)-Krankheit zum Beispiel geht in einem Drittel der Fälle einher, dass diese Patienten noch eine angeborene Gerinnungsstörung haben, an einem sogenannten Faktor 5 leiden. Wenn man im Zusammenhang damit so etwas hat, dann ist das related, hat das natürlich etwas miteinander zu tun. Aber in diesem Fall, bei dieser genetischen Erkrankung, ist das nicht vorhanden. Da gibt es keine Häufung von eben solchen Gerinnungsstörungen mit der Fettstoffwechselstörung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Müller? – Ja, bitte schön.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Kurze Nachfrage. Also: Kein Zusammenhang zur Grunderkrankung. Das ist sozusagen die Aussage. Ich hatte das eben fälschlicherweise so verstanden, dass ein Zusammenhang zur Medikation ausgeschlossen wurde. Das ist aber nicht ausgeschlossen worden?

**Herr Dr. Hövelmann (Chiesi):** Um es vielleicht klarer zu machen: Ich würde Ihnen recht geben, eine Lungenembolie könnte bei einer längeren Hospitalisierung, Liegezeit oder so etwas relativ nah im zeitlichen Ablauf zu einer Behandlung vorkommen, völlig klar. In dem Fall war es ja so, dass diese Lungenembolie Wochen nach der Behandlung aufgetreten ist, Wochen danach. Das heißt, es gab keinerlei Zusammenhang zu der Frage, dass der Patient länger gelegen hat oder nach der Behandlung nicht laufen können oder was auch immer. Es gab überhaupt keinen Anhaltspunkt dafür, um anzunehmen, dass diese Lungenembolie mit der Applikation des Medikamentes im Zusammenhang steht. Und das wäre der einzige Zusammenhang, den man sich denken kann.

Das Medikament selber hat sicherlich überhaupt kein thrombogenes Potenzial, wie man das nennt, also keine Möglichkeit, eine Embolie zu machen. Wenn, dann würde es sich ja ausschließlich auf die Frage der Liegezeit beziehen. Und dadurch, dass das ja Wochen danach aufgetreten ist, kann da eigentlich in dem Sinne gar kein Zusammenhang bestanden haben. Ich müsste mir im Dossier noch einmal genau die Details anschauen, um sicherzugehen, ob das auch wirklich der Grund war, warum die Kollegen zu der Einschätzung gekommen sind: not related. Aber von dem zeitlichen Ablauf her, jetzt aus rein medizinischer Sicht, aus meiner Sicht gesehen, kann da überhaupt kein Zusammenhang bestanden haben.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Also der zeitliche Abstand war groß, einmalige Applikation. – Okay, das ist eine Möglichkeit. Keine sichere, um ganz sicher zu sein, dass es nicht vorher passiert ist, aber eine relative. – Okay, danke schön.



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Passon und dann Herr Müller.

**Frau Passon:** Sie hatten in den Interventionsstudien als primären Endpunkt die Veränderung der Triglyceride gewählt und hatten dann im Laufe der Studie festgestellt, dass die Senkung der Triglyceridwerte nicht so erreicht werden kann, wie Sie das anfangs aufgrund der erwarteten Ergebnisse vermutet hatten. Dann hat sich herausgestellt, dass es möglicherweise einen Zusammenhang mit Chylomikronwerten gibt. Da würde ich gerne nachfragen, inwiefern Sie erklären können, dass sich keine Änderung der Triglyceridwerte eingestellt hat, was das bedeutet, und inwiefern es plausibel ist, dass eine Änderung der Chylomikronwerte eine Auswirkung auf die Pankreatitiden hat, die Triglyceridwerte aber nicht.

Eine andere Frage, die ich habe, bezieht sich auf den Follow-up-Zeitraum, den wir haben, also diese Vor- und Nachbeobachtung. Sie haben ja für die Patienten gezeigt, wie viele Pankreatitiden sie in einer vergleichbaren Zeitvorgabe unter Glybera<sup>®</sup> und in der Zeit danach hatten. Jetzt zielt meine Frage darauf, wie regelmäßig Pankreatitiden im Krankheitsverlauf der Patienten auftreten. Ist es in der Regel so, dass man tatsächlich sagen kann, die Patienten bekommen einmal im Jahr oder zweimal im Jahr eine Pankreatitis, oder sind das sehr unterschiedliche Häufigkeiten, also mal zehn Jahre nicht und dann in zwei Jahren fünfmal?

**Herr Prof. Dr. Klör (DGFF – Lipid-Liga):** Mein klinisches Spezialgebiet ist Gastroenterologie und da wiederum Pankreasforschung. Ich habe mich sehr intensiv über viele Jahre, beginnend 1970 mit einem Brüderpaar, mit Lipoproteinlipasemangel beschäftigt. Man sollte natürlich immer – das habe ich auch in meinen schriftlichen Ausführungen dargelegt – nach Co-Faktoren schauen. Also der Co-Faktor Nummer eins, den man vermeiden muss, ist Alkohol; das ist auch klar.

Ansonsten: Eine Kausalität zwischen den Spiegeln und der Pankreatitis ist sehr schwer herzustellen. Es gibt offenbar persönliche Empfindlichkeiten. Manche Patienten haben sehr lange diese Werte, wie Sie eben selbst sagten, und dann kommt plötzlich eine Attacke. Das versteht man leider überhaupt nicht. Aber man kann auch nicht sagen: Die Regel ist eine Pankreatitis pro Jahr. Es gibt eine Patientin, die möglicherweise jetzt als Erste therapiert werden soll, die hatte bereits 30-mal eine Pankreatitis. Sie schwebte dreimal zwischen Leben und Tod; das ist jetzt keine Übertreibung. Es sind mir persönlich auch Fälle bekannt, bei denen die erste Pankreatitis die letzte war. Das heißt, es war sofort eine tödliche nekrotisierende Pankreatitis.

Auch heutzutage, im Zeitalter von Intensivmedizin und guter Betreuung, rechnet man bis zu 20 Prozent Mortalität bei einer nekrotisierenden Pankreatitis. Die Gefahr, dass da eine tödliche Komplikation eintritt, ist einfach enorm groß, und die ist nicht wirklich vorherzusehen. Das ist nahezu unmöglich. Daher muss man eigentlich davon ausgehen, dass es, wenn jemand in der Vergangenheit relativ häufig eine Pankreatitis hatte, unabhängig davon, welche Zeiträume da eine Rolle spielen, dann wieder passiert. Daher auch diese Indikationseinschränkung auf die Pankreatitis, was sicherlich initial sinnvoll ist. Im Zuge der weiteren Entwicklung dieser Therapie kann man dann natürlich auch überlegen, ob man nicht eine einmalige Pankreatitis verhindern sollte, die dann eventuell tödlich sein kann. Das ist eine andere Frage. Aber es gibt leider gar kein Kriterium, nach dem man wirklich gehen kann.

Man muss davon ausgehen, dass eine Verminderung der Häufigkeit, die man bei einem Patientenkollektiv gesehen hat, das man über eine gewisse Zeit verfolgt, wie das hier geschehen ist, schon ein Effekt der Therapie ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Beantwortet das Ihre Fragen, Frau Passon? – Ja. Dann habe ich jetzt Herrn Müller und dann Frau Bickel. Bitte.

**Herr Müller:** Auch ich habe Fragen an die Kliniker. Können Sie konkret sagen, wie viele Patienten Sie mit dieser Erkrankung in Ihren Zentren behandelt oder betreut haben, ob Sie die auch in Ihrer Klinik dann mit der Pankreatitis aufgenommen haben und wie Ihre Erfahrungen zum Einfluss der Diät-Compliance oder auch Alkohol-Compliance sind? Es ist ja auffällig in den Studien, dass die Patienten auch nach dieser Behandlung offensichtlich noch Pankreatitiden entwickeln. Die Frage für uns ist ja, wie wir auseinanderhalten können, ob die Effekte, die wir sehen, Betreuungseffekte oder Effekte der Therapie sind.

**Herr Prof. Dr. Klör (DGFF – Lipid-Liga):** Ich bekomme als derjenige, den man identifiziert hat als einen, der etwas darüber weiß, so alle 14 Tage einen Anruf von einem Kollegen – das sind jetzt nicht LPLD-Patienten, aber Patienten mit sehr schwerer Hypertriglyceridämie, häufig auch Pankreatitisfälle –, der mich fragt: Was mache ich mit dem Patienten? – Dann muss man natürlich versuchen, mit allen zur Verfügung stehenden Mitteln das Triglycerid unter 1.000 mg pro Deziliter oder 10 mmol herabzudrücken. Das ist so in etwa die Schwelle, die sich historisch herausgestellt hat und über der man mit einer Pankreatitis rechnen muss und unter der es nicht so wahrscheinlich ist, dass das die Ursache ist.

Die Pankreatitis kann eben, wie schon gesagt, sehr unterschiedlich verlaufen. Sie ist manchmal sehr schwer, manchmal auch relativ leicht; das ist sehr unterschiedlich. Und in welchen zeitlichen Abständen das kommt, das ist eben die Frage. Es ist ein sehr schwer klinisch einzuschätzender Zustand. Aber wenn man jetzt ein Kollektiv hat von Patienten und sieht, dass eine Maßnahme, die man ergriffen hat, tatsächlich in einer überschaubaren Zeit zu einer gewissen Änderung der Situation geführt hat, muss man sagen, es hat sichtlich einen Effekt.

Idealerweise – da komme ich auf einen Teil Ihrer Frage zurück – müssen natürlich alle anderen Maßnahmen, die man ergreifen kann, um Chylomikronproduktion und -abbau zu steigern, auch ergriffen werden. Das ist unbedingt etwas, was als Begleittherapie gemacht werden muss. Man hat mit der LPL-Therapie doch immerhin die Aussicht, dass man diese Patienten in ein – ich nenne es mal so – relativ normales Fahrwasser bringen kann, womit dann das Risiko einer eventuell tödlichen Pankreatitis doch sehr stark reduziert werden kann.

**Herr Müller:** Wie viele Patienten haben Sie konkret identifiziert, die auch diesen Gendefekt haben?

**Herr Prof. Dr. Klör (DGFF – Lipid-Liga):** Das wurde in der Vergangenheit nicht so konsequent gemacht, einfach weil die Gendiagnostik noch in den Kinderschuhen stand. Sie wissen, es ist erst seit ein paar Jahren möglich, das wirklich schnell und vor allen Dingen auch kostengünstig zu machen. Wie gesagt, die beiden Kinder, die ich damals betreut habe – das ist jetzt 35 Jahre her –, hatten mit Sicherheit einen solchen Gendefekt. Aber bei vielen erwachsenen Patienten ist sicherlich eine eher komplexe Situation vorhanden. Deshalb muss eben die Diagnostik sehr gut laufen, damit man wirklich weiß, woran das liegt. Das ist ja auch in den entsprechenden Vorschriften niedergelegt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend dazu Frau Professor Steinhagen-Thiessen.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Universitätsmedizin Berlin – EGZB):** Ich denke, es ist heute unabdingbar, dass man die molekulargenetische Diagnostik im Vorhinein macht, sonst braucht man sich überhaupt gar keine Gedanken darüber zu machen. Es gibt ja noch andere Erkrankungen, die auch mit Hypertriglyceridämie einhergehen und auch mit akuten Pankreatitiden. Hier ist es aber so,

dass es sich meistens um sehr schwer betroffene Patienten handelt. Ich habe in der Ambulanz in Berlin eine Patientin, die möglicherweise jetzt dafür infrage kommt bzw. – man kann es auch so sagen – in den Startlöchern steht. Wir haben einen weiteren jungen Mann in Mecklenburg-Vorpommern, der gerade ausgelernt und seine Elektrolehre abgeschlossen hat; den kennen wir seit seinem 6. Lebensjahr. Ich habe noch zwei weitere Patienten, die wir aber noch nicht in unser Register aufgenommen haben. Sie wissen vielleicht auch, dass wir dafür ein Register gestartet haben, weil es, wie ich denke, ganz essenziell für so etwas ist.

Ich möchte aber gerne an dieser Stelle noch als Ergänzung zu dem, was Herr Klör gesagt hat, hinzufügen: Wenn Patienten, die so etwas haben, das erste Mal auf die Intensivstation kommen, dann wird typischerweise eine Anamnese gemacht und man fragt: Ja, was haben Sie denn gestern gegessen und gemacht usw.? Und dann wird ganz schnell gesagt: Ja, der hat ja irgendwie Alkohol getrunken oder hat da ein bisschen zu opulent gegessen. Der bekommt zwei, drei Tage Nulldiät usw., und dann ist das irgendwie erst einmal wieder gut. – Wenn diese Patienten dann das zweite und das dritte Mal kommen, dann wird man schon hellhörig. Die akute Pankreatitis ist nämlich beim zweiten und dritten Mal so unendlich viel schwerer für den Patienten, und er geht auch sozusagen mit einem sehr schlechten Ergebnis; dann ist der Diabetes manifest usw. usf.

Ich habe schon einen Patienten mit einem Platzbauch, der uns aus Buch zugewiesen war, verloren. Wir haben eine weitere Patientin aus Cottbus, die immer noch einen Platzbauch hat, der nicht zu ist. Und wir haben eine junge Studentin von 26 Jahren mit einem ausgeprägten Platzbauch, von der ich auch noch nicht sagen kann, wie die molekulargenetische Diagnostik ausgeht. Das sind wirklich dramatische Fälle. Auch diese junge Studentin mit ihren 26 Jahren hat schon viele Krankenhausaufenthalte hinter sich.

**Herr Prof. Dr. Klör (DGFF – Lipid-Liga):** Ich möchte das noch ergänzen. Wir haben jetzt nicht unbedingt zentriert auf die LPLD. Wir haben vor einigen Jahren mal eine große Zusammenstellung gemacht von Fällen mit einem Triglyceridmittelwert von 3.000. Da war bei sehr hohen Triglyceridwerten, die LPLD-Patienten eigentlich immer haben, in nahezu jedem Fall ein Diabetes vorhanden, also die Entwicklung eines Diabetes. Das ist eines der wesentlichen Probleme, auf die man auch gucken muss. Je häufiger also eine Pankreatitis auftritt, desto eher ist dann das Risiko, dass Inselzellversagen aufgrund der immer kleiner werdenden Inselzellmasse auftritt. Dann sind die Patienten auf Dauer auch noch in der Diabetesecke. Das ist natürlich etwas, was man unbedingt vermeiden sollte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Ich will nun allerdings den Fokus darauf richten, dass wir hier im Speziellen – das ist Gegenstand der Nutzenbewertung – über die LPLD-Patienten sprechen. Dass Pankreatitis schwere Verläufe hat, wissen wir. Dass Pankreatitis über die hier in Rede stehende Population hinaus eine weitere Verbreitung hat und dass es da auch bestimmte Faktoren gibt, die das begünstigen, ist auch ganz klar. Aber wir sollten hier jetzt versuchen, den Zusatznutzen bezogen auf dieses 17, 18, 19 Patienten herauszuarbeiten. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Im Jahr 2011 hat ja die EMA, wenn ich richtig informiert bin, erst einmal mit der Zulassung gezögert. Könnten Sie noch einmal begründen, was die EMA dann doch dazu verleitet hat, die Zulassung auszusprechen?

Dann ist es nach meinem Kenntnisstand ja ein Conditional Approval, das heißt, Ihnen wurde auferlegt, dass Sie weitere Studien durchführen müssen. Was sind das für Studien, sind die gestartet? Dazu hätte ich gerne auch noch weitere Informationen. – Vielen Dank.

**Herr Dr. Hendlmeier (Chiesi):** Zur Zulassungssituation: Sie haben vollkommen recht. Zunächst hat der Antragsteller die Zulassung für eine wesentlich weiter gefasste Indikation beantragt, nämlich LPLD-Mangel bei erwachsenen Patienten. Um diese Zulassung zu gewähren, hat der EMA die Datenlage nicht ausgereicht, aber man hat gesehen, dass es bei der Subgruppe der Patienten, die bereits eine schwere Pankreatitis oder Mehrfachpankreatitiden hatten, durchaus Effekte gibt. So hat die EU-Kommission den Antragsteller aufgefordert, die Daten noch einmal in einem Datenreview speziell für diese sehr eng gefasste Indikation zu analysieren. Und für diese eng gefasste Gruppe an Patienten, die bereits eine schwere Pankreatitis oder Mehrfachpankreatitiden hatten, trotz einer eher strikten Diät, ist letztendlich die Zulassung ausgesprochen worden. Es war also eine Frage der Eingrenzung der Indikation für dieses Produkt.

Zum Conditional Approval: Ja, es ist eine Zulassung „under exceptional circumstances“, also unter Berücksichtigung der besonderen Situation, die durch die Seltenheit der Erkrankung gegeben ist. Aber Sie haben recht, wir haben auch einige Auflagen hinsichtlich zusätzlicher Studien zu erfüllen. Eine bezieht sich – das ist schon angesprochen worden – auf den Chylomikronenmetabolismus, um das biochemische Äquivalent tatsächlich zwischen Senkung der Pankreatitishäufigkeit und Einfluss auf den Lipidstoffwechsel in einer Studie zu klären. Auflage ist auch eine weitere Studie zur Immunlage bei diesen Patienten. Die Registerstudie hat Frau Steinhagen-Thiessen schon angesprochen. – Ich hoffe, das beantwortet Ihre Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Dr. Grell, bitte.

**Frau Dr. Grell:** Ich habe noch eine Frage zu der Messung der Antikörper. Was hat der Patient davon?

**Herr Dr. Hövelmann (Chiesi):** Ich nehme an, Sie meinen jetzt die Messung nach der Applikation von Glybera®. – Letztendlich handelt es sich hier um eine – sagen wir einmal – Sicherheitsmaßnahme, die zusätzlich eingeführt wurde. In den ersten Studien wurde das Produkt ohne Immunsuppression appliziert. Es gab, wenn man etwas in der Historie zurückgeht – Sie hatten es angedeutet, Frau Passon –, wechselnde Effekte. Bei dem einen Patienten gab es gute Effekte auf die Laborchemie, bei dem anderen weniger gute. Es wurde damals gemutmaßt, dass es ein Immuneffekt sein könnte, dass der Körper sozusagen selber gegen dieses Enzym, was neu bei dem Patienten angefangen hat zu arbeiten, angegangen ist. Deswegen wurde die Immunsuppression durchgeführt. Was jetzt im Nachgang geschieht, ist, dass man diesen Verlauf trackt, dass man sich wirklich genau anschaut, wie die Immunlage bei dem Patienten ist, ob er Antikörper bildet. Aus den Daten, die vorliegen, haben wir im Moment keinen Hinweis darauf, dass da etwas passiert. Aber ich würde es letztendlich als eine Sicherheitsmaßnahme klassifizieren, um zu schauen, wie der Körper sich im Endeffekt mit der Virushülle, mit dem AAV-Virus als Hülle auseinandersetzt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Welche Konsequenzen werden für den Patienten daraus gezogen? Was ändert sich in der Therapie?

**Herr Dr. Hövelmann (Chiesi):** Das ist, glaube ich, zum jetzigen Zeitpunkt nicht abzuschätzen. Im Moment gibt es keinen Patienten, bei dem dokumentiert Anstiege aus der Immunlage gesehen wurden. Dementsprechend gibt es auch noch keine Protokolle, die abgeleitet wurden, wie man damit umgehen würde. Mutmaßlich würde man sich, wenn die Patienten anfangen, da zu reagieren, das

Thema der Immunsuppression anschauen. Das ist aber, glaube ich, zum jetzigen Zeitpunkt Spekulation; dafür sind wir noch zu früh.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Erneute Nachfrage, Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Aber es steht in der Fachinformation mit „soll“ drin. Und da stellt sich die Frage auch der Kostenträgerschaft. Wenn das null Relevanz hat, dann ist das keine Krankenbehandlung. Deswegen meine nochmalige Nachfrage: Gibt es eine therapeutische Schlussfolgerung daraus, oder ist das allein Updatesicherheit Ihrer Firma?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Hövelmann, jetzt muss Ihnen etwas einfallen.

(Heiterkeit bei Herrn Dr. Hövelmann (Chiesi))

– Ich sehe die Ratlosigkeit, die wir damit auch protokolliert haben.

**Herr Dr. Hövelmann (Chiesi):** Ich glaube, Ratlosigkeit trifft es nicht ganz, Herr Professor Hecken; es ist mehr die Frage, wie wir als pharmazeutischer Unternehmer ein Stück weit gefangen sind zwischen der behördlichen Auflage, die wir sicherlich umsetzen müssen, und der Frage der Kostenträger, die damit jetzt vielleicht von der Perzeption her in Kontrast steht. Zum jetzigen Zeitpunkt kann ich darauf keine wirklich substanziierte Antwort geben. Wir würden uns in dem Moment, wo es ein Signal gibt – das Register ist angesprochen worden; da werden die Daten alle erfasst –, mit den Experten, die das Register wissenschaftlich begleiten, zusammensetzen und dann schauen, inwieweit man daraus Schlüsse ableiten könnte. Zum jetzigen Zeitpunkt kann ich aber nicht empfehlen, von der Fachinformation abzuweichen und diese Maßnahme nicht durchzuführen.

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

**Herr Wenzel:** Ich habe eine Frage zur Lebensqualität. Da haben wir ja nur sehr, sehr wenige Daten, eigentlich nur fünf. Auffällig ist – das sieht man sofort –, dass sich in Woche 14 die Lebensqualität verschlechtert hat. Das wird wohl auch auf die Applikation zurückgeführt. Meine Frage ist aber: Wieso sind die Lebensqualitätsdaten in Woche 52, wenn die Behandlung ja eigentlich abgeschlossen ist, zumindest bei diesen fünf Patienten auch schlechter als vorher?

**Herr Dr. Vogel (Chiesi):** Vielen Dank für Ihre Frage. – Zum Thema Lebensqualität möchte ich ausführen, dass wir relativ wenige verfügbare Daten haben, die eigentlich keine belastbaren Aussagen zulassen. Sie sprachen die Studie 011-02 an, in der fünf Patienten im Vergleich zur Baseline zwei Wochen vor Therapie im Prinzip anhand des SF-36 untersucht wurden, einmal Referenzwoche 14 und einmal Referenzwoche 52. Der Effekt geht nicht in eine eindeutige Richtung. In der Woche 14 berichteten drei Patienten über eine Verschlechterung, zwei dagegen über eine Verbesserung. In Woche 52, sozusagen vor einem Jahr, sagten zwei Patienten: „verschlechtert“, einer: „verbessert“.

Insgesamt muss man sagen, eine valide Bewertung ist bei einer derart geringen Stichprobengröße nicht möglich. Aber Sie haben völlig recht, dass es absolut notwendig und wichtig ist, dass wir mehr Daten zur Lebensqualität der Patienten erheben. Im Register, das jetzt schon mehrfach angesprochen wurde, europäisch, aber durchaus auch außereuropäisch, werden wichtige Aspekte der Lebensqualität beinhaltet sein.

Gestatten Sie mir kurz den Hinweis: Da geht es auch um das Thema Patientenergebnistagebücher, wo zum Beispiel gerade noch einmal die Abdominalschmerzen, die Pankreatitiden erfasst werden,

um das Thema Ernährungstagebuch, aber auch neben standardisierten um möglichst krankheitsbezogene Parameter der Lebensqualität. – Ich hoffe, Ihre Frage damit beantwortet zu haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Herr Wenzel.

**Herr Wenzel:** Können Sie einen Zeitpunkt nennen, wann mit solchen weiteren Daten zu rechnen ist?

**Herr Dr. Hövelmann (Chiesi):** Das Register ist jetzt gerade angelaufen. Es sind jetzt die ersten drei Patienten aufgenommen worden, bislang noch ohne Therapie. Im nächsten Schritt werden dann die gegebenenfalls therapierten Patienten mit aufgenommen. Wir planen im Moment jährliche Zwischenbewertungen aus dem Register. Bei diesen jährlichen Zwischenbewertungen würden sich dann auch die Daten angeschaut, die zum Thema Lebensqualität erhoben wurden. Es ist ein bisschen schwer vorauszusagen, wann genügend therapierte Patienten da sind, sodass dann die Aussage belastbarer ist. Wie gesagt – das wurde angesprochen –, europäisches im engeren Sinne und weltweites Register, sodass wir dann auch auf Daten von anderen Patienten außerhalb von Deutschland zurückgreifen können. Ob es nach dem ersten Jahr ist, darauf wage ich mich nicht festzulegen. Das hängt natürlich ein bisschen vom Einschluss der Patienten ab.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Die Frage ist also beantwortet. – Ich persönlich halte es für eigentümlich, dass bei den 17 Patienten, die gelaufen sind, eben diese Daten nicht komplett erhoben worden sind. Man hätte ja neben jeden einen Viertelmitarbeiter Ihres Unternehmens stellen können angesichts eines möglicherweise finanziellen Outputs, den dieses Produkt bringen könnte, um dann eben auch verlässliche Lebensqualitätsdaten zu erheben. Wenn wir jetzt hier 2 haben, die nach 52 Wochen sagen, wir sehen unsere Lebensqualität als schlechter an, 1 sie für besser hält, dann ist das hübsch – Entschuldigung, das ist jetzt keine juristische Kategorie –, aber es wäre, glaube ich, auch leistbar gewesen, von allen 17 Patienten solche Daten abzufragen.

Insofern ist es in allen Ehren hier zu Protokoll genommen, dass Sie sich jetzt darum bemühen, das bei beginnenden Therapien flächendeckend zu erheben. Aber es ist, glaube ich, ein sehr großer Mangel angesichts der sehr geringen Patientenzahl und der auch schon sehr lange in Behandlung befindlichen Patienten, dass man das nicht in so valider Form erhoben hat, dass es heute zum Gegenstand der Nutzenbewertung gemacht werden kann. So hat man außer Fragmenten, die man so oder so sehen kann oder am besten gar nicht betrachtet, gar nichts. Denn aus 3 Patienten kann ich keine Folgerungen ableiten nach 52 Wochen, da gilt Prinzip Zufall. Und dann stelle ich mir die Frage: Wieso haben wir gerade nur die 3, wieso nicht die anderen 14? Das ist aus meiner Sicht schon ein bisschen merkwürdig. – Herr Vogel, bitte.

**Herr Dr. Vogel (Chiesi):** Sie haben völlig recht, Herr Professor Hecken. Im Verlauf des Studienprogramms war der Schwerpunkt halt in der ersten Phase – ich nenne ich es mal so – das Thema der Laborparameter. Wir haben vorhin über die Thematik Triglyceridstoffwechsel, dann Chylomikron gesprochen; das kam ja auch erst später. Wir werden jetzt alles daransetzen, valide Informationen, spezifische Informationen zu dem Thema Lebensqualität zu bekommen.

Zu der Frage, warum nur 5 von 17: Das ist wirklich der Historie, dem Verlauf geschuldet. Als man die Hypothese verändert hat, hat man auch begonnen, noch diese Daten zu erheben, aber da sind, wie gesagt, erst sehr wenige vorhanden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich schaue in die Runde. Weitere Fragen? – Frau Dr. Grell, bitte.

**Frau Dr. Grell:** Ich habe noch eine Frage zum Ciclosporin. Sie schreiben, dass das liposomale Ciclosporin hier nicht notwendig sei. Ich habe nicht so richtig gefunden, mit was eigentlich die Patienten, die beobachtet wurden, behandelt wurden. War das durchgängig liposomales oder nichtliposomales Ciclosporin? Es gibt da ja so Glaubenskämpfe unter den Immunsuppressivanwendern zum liposomalen und nichtliposomalen.

**Herr Dr. Hendlmeier (Chiesi):** Die ersten Studien mit Immunsuppressionen liefen im Jahr 2006, da wurden die ersten Patienten eingeschlossen. Ich kann Ihnen im Moment nicht aus dem Stand sagen, ob sie damals mit liposomalem Ciclosporin oder, ich sage einmal, normalem Ciclosporin behandelt wurden. Meines Wissens gab es damals noch kein liposomenverpacktes Ciclosporin; das ist eine jüngere Entwicklung. Wir sind auf diese Frage nur gestoßen, weil sich die IQWiG-Berechnung der gesamten Kosten eigentlich nur mit der Verwendung von liposomalem Ciclosporin erklären lässt.

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

**Frau Mostardt:** Direkt dazu. – Die Veränderung der Kosten lässt sich, glaube ich, dadurch erklären, dass wir den Festbetrag genommen haben; also nicht durch dieses bestimmte Ciclosporin, sondern nur durch den Festbetrag lässt sich die Änderung der Kosten erklären.

**Herr Dr. Hendlmeier (Chiesi):** Ja, da haben Sie sicherlich recht. Es sind, glaube ich, zwei Faktoren gewesen. Sie haben auch ein anderes Durchschnittsgewicht unterstellt, nämlich 76,3 kg nach Zensus. Es ist ja eine gewichtsabhängige Dosierung, und wir sind in unserem Dossier von einem Durchschnittsgewicht von 75 kg ausgegangen. Das erklärt auch einen Teil dieser Unterschiede. Aber die sind eigentlich letztlich nicht erheblich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Weitere Fragen? – Sehe ich nicht. Dann würde ich Ihnen noch einmal die Möglichkeit geben, auch den Stellungnehmern, die sich noch nicht geäußert haben, zusammenfassend darzustellen, welche Veränderungen sich aus Ihrer Sicht jetzt auch im Lichte des heutigen Diskurses hier möglicherweise ergeben haben bzw. was Ihr Fazit aus dem heutigen Tag und der letzten Stunde ist. – Herr Joachimsen.

**Herr Dr. Joachimsen (Chiesi):** Ich möchte mich zunächst einmal ganz herzlich dafür bedanken, dass Sie sich in die Daten begeben und das gründlich analysiert haben. Ich möchte im Prinzip noch einmal mein Eingangsstatement untermauern und sagen, dass wir uns in einer privilegierten Situation befinden, einer sehr überschaubaren Anzahl von Patienten, denen bisher bei einer potenziell lebensbedrohlichen Komplikation ihrer Erkrankung nicht geholfen werden konnte, nun eine therapeutische Hilfe zu geben. Ich glaube, Professor Klör, Frau Professor Steinhagen-Thiessen haben eindrucksvoll Beispiele genannt von Patienten, die wirklich von einer Therapie mit Glybera<sup>®</sup> profitieren werden. Wir können froh sein, denke ich, dass wir für diese Patienten einen beträchtlichen Zusatznutzen haben werden. Gleichwohl sind wir natürlich weiterhin wie Sie der Ansicht, dass wir über ein insgesamt in grosso modo nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Glybera<sup>®</sup> sprechen.

Wir sind sehr froh, dass wir nicht nur über die Daten, die wir aus den letzten fünf Jahren und noch länger zurück zur Wirksamkeit und Sicherheit haben, sondern – das haben wir heute ja ausführlich besprochen – auch über die Register in Zukunft viel Transparenz und Licht in die Behandlung von Patienten mit LPLD geben und dass wir über die nächsten 15 Jahre unser Krankheitswissen deutlich erhöhen werden. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Sonst noch jemand? BPI, vfa, Sie hatten sich noch nicht geäußert. – Sie verweisen auf Ihre schriftlichen Stellungnahmen.

Dann kann auch ich Ihnen ganz herzlich dafür danken, dass Sie hier waren und sich unseren Fragen gestellt haben. Ich beende diese Anhörung. – Danke. Schönen Tag noch! Guten Heimweg!

Schluss der Anhörung: 11.55 Uhr