

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Eliglustat**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 11. August 2015  
von 11.29 Uhr bis 12.55 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH:**

Frau Jägel

Herr Dr. Schneider

Angemeldeter Teilnehmer für die **Arbeitsgemeinschaft für angeborene Stoffwechselstörungen in der Inneren Medizin (ASIM):**

Herr Prof. Dr. vom Dahl

Angemeldete Teilnehmerin für die **Charité Universitätsmedizin Berlin:**

Frau Prof. Dr. Plöckinger

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

Herr Prof. Dr. Niederau

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Genzyme GmbH:**

Frau Dr. Claes

Frau Dr. Menth

Herr Schinzel

Herr Dr. Schulz

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11.29 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zu unserer Anhörung im Verfahren zur frühen Nutzenbewertung. Zunächst einmal Entschuldigung, dass wir ein bisschen in Zeitverzug sind. Wir hatten vorhin eine Anhörung zur multiplen Sklerose. Das hat wegen der Vielzahl der Teilnehmer an der Anhörung etwas länger als geplant gedauert. Gegenstand der jetzigen mündlichen Anhörung ist ein Orphan zur Behandlung des Morbus Gaucher Typ 1. Basis ist die Dossierbewertung des G-BA vom 1. Juli. Dazu haben Stellung genommen Genzyme GmbH, die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, die Arbeitsgemeinschaft für angeborene Stoffwechselstörungen in der Inneren Medizin, die Charité, Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH und der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Ich begrüße zur heutigen Anhörung – das müssen wir im Protokoll festhalten – Frau Jägel und Herrn Dr. Schneider von Actelion, Herrn Professor Dr. vom Dahl von der Arbeitsgemeinschaft für angeborene Stoffwechselstörungen in der Inneren Medizin, Frau Professor Dr. Plöckinger von der Charité, Herrn Professor Dr. Niederau von der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Frau Dr. Claes, Frau Dr. Menth, Herrn Schinzel und Herrn Dr. Schulz von Genzyme sowie Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner vom vfa. Sind alle aufgerufen? – Wir führen Wortprotokoll. Deshalb benutzen Sie bitte jeweils das Mikrofon und nennen Sie Ihren Namen, wenn Sie das Wort ergreifen.

Wir werden uns heute neben den Fragestellungen, die Sie selbstverständlich frei definieren können, mit der Patientenrelevanz des Endpunktes Reduktion des Milzvolumens und der Blutwerte – das ist ein beliebtes Thema, über das wir hier in anderem Zusammenhang schon lang und breit diskutiert haben – und über das Sicherheitsprofil des hier in Rede stehenden Wirkstoffes, hier insbesondere über das Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen in der ENCORE-Studie, befassen. Das sind zwei Punkte, die ich hier adressieren möchte, weil über diese beiden Punkte auf alle Fälle gesprochen werden muss.

Mein Vorschlag ist, dass zunächst einmal in einem kurzen einleitenden Vortrag wesentliche Punkte aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers kommen. Sie brauchen nicht Ihre gesamte Stellungnahme vorzutragen; wir haben sie alle gelesen. Dann würden wir in eine Diskussion eintreten. Wer möchte beginnen? – Herr Schulz.

**Herr Dr. Schulz (Genzyme):** Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken, für die einleitenden Worte. – Sehr geehrte Damen und Herren, ich möchte zu Beginn meiner Einleitung die Kollegen von Genzyme vorstellen, die heute auf Ihre Fragen im Rahmen der Nutzenbewertung Eliglustat, Handelsname Cerdelga, Antworten geben werden. Zu meiner Rechten sitzt Frau Dr. Claes, verantwortlich für den Bereich Market Access Orphan Drugs. Neben Frau Dr. Claes sitzt Frau Dr. Menth, verantwortlich für den Bereich Medizin, hier im Speziellen Morbus Gaucher. Neben Frau Dr. Menth sitzt Herr Schinzel. Er hat den statistischen Part des Nutzendossiers Eliglustat bearbeitet und verantwortet. Mein Name ist Dr. Hans-Peter Schulz. Ich bin Business Unit Director für Rare Diseases, verantwortlich für den Bereich Orphan Drugs bei Genzyme. Ich bin bei Genzyme seit 2000 tätig. Ich möchte am Rande anmerken: Als ich im Jahre 2000 zur Firma Genzyme kam, gab es bereits das Entwicklungsprogramm Eliglustat. Das heißt, seit 15 Jahren hat Genzyme an diesem Programm festgehalten, trotz vieler Hürden und Schwierigkeiten. Für mich persönlich ist es ganz wichtig, das zu erwähnen, weil es die Verpflichtung der Firma Genzyme gegenüber den Gaucher-Patienten verdeutlicht.

Wir sprechen heute über die Substratreduktionstherapie Eliglustat, ein Arzneimittel zur Erstlinienbehandlung eines seltenen Leidens der vererbaren lysosomalen Speichererkrankung Morbus Gaucher Typ 1. Es handelt sich hierbei um eine chronisch progrediente Erkrankung, die durch einen Mangel eines spezifischen Enzyms, der Glukozerebrosidase, im Körper verursacht wird. Es sind im bisherigen Verfahren aus unserer Sicht Missverständnisse aufgetreten, die wir heute im Rahmen der mündlichen Anhörung klären möchten. Wir haben in der schriftlichen Stellungnahme bereits auf die für Eliglustat relevanten Aspekte hingewiesen, möchten dies hier aber noch einmal tun bzw. diese nennen, um die gleiche Grundlage für das weitere Nutzenbewertungsverfahren zu schaffen.

Es handelt sich hierbei zum Ersten um die Patientenrelevanz der Endpunkte Milzvolumen, Lebervolumen, Thrombozytenzahl und Hämoglobinspiegel, die der G-BA nicht anerkennt, zum Zweiten um die Abgrenzung von Eliglustat, Handelsname Cerdelga, zu Miglustat, Handelsname Zavesca. Es handelt sich bei Miglustat im Gegensatz zu Eliglustat um ein Arzneimittel der zweiten Wahl für Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1. Die Abgrenzung zwischen Eliglustat und Miglustat ist durch das Anwendungsgebiet unmissverständlich gegeben. Zum Dritten: Die negativen Effekte bezüglich Fatigue und unerwünschten Ereignissen sind als irrelevant zu betrachten. So sind die unerwünschten Ereignisse im Rahmen der ENCORE-Studie hoch verzerrt. Die Ereignisse waren vorübergehender und leichter Art. 96 Prozent der Teilnehmer der ENCORE-Studie sind nach Beendigung der primären Phase der randomisierten Studie auf eigenen Wunsch auf Eliglustat gewechselt bzw. sind auf dieser Therapie bis heute geblieben.

Weiterhin möchten wir hier verdeutlichen, dass wir über ein Orphan Drug sprechen, das trotz Therapiealternativen die Orphan Designation durch das Europäische Komitee für Orphan Drugs erteilt bekam. Die Rationale für diese Orphan Drug Designation: Es gibt ein Medical Need für eine orale, nicht unterlegene Therapie im Vergleich zur Enzymsersatztherapie, und dieses kann hiermit gedeckt werden.

Wir möchten weiter verdeutlichen, dass wir unter den gegebenen Limitationen eines Ultra Orphan Drugs diskutieren müssen. An dieser Stelle sei angemerkt, dass dies unter anderem ein Grund für die 15-jährige Forschungsinvestition der Firma Genzyme gewesen ist.

Weiterhin ist es wichtig, dass die Studie für Eliglustat in einem der größten Studienprogramme mit circa 400 Patienten, die an Morbus Gaucher Typ 1 erkrankt sind, durchgeführt worden ist. Dies führte zu einer Zulassung durch die Europäische Zulassungsbehörde als Erstlinientherapie. Dies entspricht im Kontext zur weltweiten Anzahl diagnostizierter Gaucher-Patienten, dass jeder 25. Gaucher-Patient in dieses Studienprogramm eingeschlossen war.

Zum Schluss: In dem von Genzyme erstellten Nutzendossier, welches auf den Ergebnissen aus zwei Phase-III-Studien basiert und zusätzlich unter Verwendung der IQWiG-Methodik erörtert wurde, lässt sich aus unserer Sicht ein beträchtlicher Zusatznutzen für Eliglustat ableiten.

Ich danke für Ihre Aufmerksamkeit. Wir stehen nun gerne für Ihre Fragen zur Verfügung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Schulz. Ich schaue in die Runde: Fragen? – Ich bin erstaunt. – Frau Müller.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich gehe mit meiner Frage auf etwas ein, was Sie in Ihrer Stellungnahme betont haben, und zwar dass Sie Eliglustat in der Erstlinie sehen. Dazu hätte ich zwei Fragen. Die eine ist: Das Studiendesign der ENCORE-Studie ist nach Vortherapie. Sehen Sie das als geeignet, um eine Aussage zur Erstlinie zu machen? Die ENGAGE-Studie wurde zwar bei therapienaiven Patienten vorgenommen, aber es wurde gegen Placebo verglichen. Dazu hätte ich noch eine Frage, vielleicht

an die Fachgesellschaften gerichtet. Sie haben in Ihrer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass vor dem Hintergrund der doch häufig sehr schweren Erkrankung die Lebenserwartung beim unbehandelten Morbus Gaucher Typ 1 deutlich reduziert ist. Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Schulz.

**Herr Dr. Schulz (Genzyme):** Ich würde den ersten Teil Ihrer Frage bezüglich der ENCORE-Studie gerne an meine Kollegin Frau Dr. Claes weiterleiten.

**Frau Dr. Claes (Genzyme):** In der ersten Frage ging es darum, ob es vor dem Hintergrund des Anwendungsgebietes der Erstlinientherapie angemessen ist, therapieerfahrene Patienten in die ENCORE einzuschließen. Bei Morbus Gaucher haben wir zwei Gruppen von Patienten in der Versorgung. Wir haben einmal die Patienten, die auf Enzyersatztherapie sind, die also diagnostiziert und seit Jahren auf Enzyersatztherapie sind. Dann gibt es eine zweite Gruppe, die neu diagnostizierten Patienten, bei denen die Entscheidung ansteht, auf Therapie zu gehen oder nicht. Die ENCORE schließt also diejenigen Patienten ein, die auf Therapie sind, die vorbehandelt sind. Der Grund für den Einschluss dieser Patienten in die ENCORE-Studie war, dass sie ihre Therapieziele gemäß Pastores bereits erreicht hatten. Hier haben wir ein Klientel, einen Großteil der Patienten, in der Indikation, das therapieerfahren ist.

Das ist ein Unterschied bei der Behandlung der Patienten. Bei den ENCORE-Patienten, bei den therapieerfahrenen Patienten, ist sozusagen das gespeicherte Substrat bereits entspeichert. Im Gegensatz dazu liegt bei den therapienaiven Patienten noch eine wesentliche Speicherung des Substrats vor, was mit der Therapie erst entspeichert werden muss. Wir haben also zwei verschiedene Anwendungsgebiete und auch zwei verschiedene Situationen.

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

**Frau Dr. Chr. Müller:** Das ist uns schon klar. Bloß haben Sie selber darauf abgehoben, dass Sie die Position in der Erstlinie sehen. Um es ganz klar zu sagen: Warum in der Erstlinie, und dann ein Vergleich gegen Placebo, wo diese Krankheit zumindest nach dem, was wir recherchiert haben, eigentlich therapiepflichtig ist? Wie sehen Sie den Stellenwert in unserer Versorgungssituation, wo für die Patienten eine wirksame Therapie zur Verfügung steht, und zwar mit Infusion alle zwei Wochen usw.? Das ist die Frage; sie richtet sich, wie gesagt, auch an die Fachgesellschaften, wie die das sehen. Wir haben ja den Vorteil gegenüber Placebo, zumindest beim Milzvolumen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir haben eine Wortmeldung von Herrn Professor vom Dahl, bitte.

**Herr Prof. Dr. vom Dahl (ASIM):** Ich darf mich zunächst vorstellen. Ich bin an der Düsseldorfer Universitätsklinik in der Gastroenterologie tätig. Ich spreche für Sie zwar als Vertreter der Arbeitsgemeinschaft für angeborene Stoffwechselstörungen in der Inneren Medizin, aber auch als Arzt, der von den rund 400 Patienten, die wir in Deutschland meinen zu kennen, ungefähr die Hälfte persönlich kennt oder gekannt hat – viele von diesen Patienten leben nicht mehr – und etwa 50 bis 100 dieser Patienten selbst betreut.

Ich möchte zu Ihrer Frage vielleicht etwas zur Knochenbeteiligung vorausschicken. Das war in dem einleitenden Dossier vielleicht nicht so ganz klar geworden. Der Gaucher ist eine Knochenerkrankung und wird zurzeit weltweit in einem mittleren Alter von etwa 20, 22 Jahren diagnostiziert. Es gibt einen großen Peak in der Kinderzeit, aber dann gibt es einen zweiten, der ist schon deutlich in der Erwach-

senenzeit. Das ist die Zeit der Knochenmanifestation. Die unbehandelte Erkrankung führt dadurch zu einer fortschreitenden Knochenzerstörung, dass die bei der Erkrankung befallenen Makrophagen buchstäblich das Knochenmark entzündlich aktivieren und von inneren heraus zerstören. Das ist die eigentliche Morbidität.

Vielleicht zur konkreten Frage. Der Grund, warum das in der Zulassungsstudie nicht untersucht wurde, diese Patienten buchstäblich herausgenommen wurden, war wahrscheinlich genau der, dass man die Patienten mit leichtem oder so gut wie keinem Knochenbefall – solche Patienten gibt es, unter uns gesagt, so gut wie gar nicht, nur ganz wenige – buchstäblich – das gilt auch für die sehr leicht befallenen Patienten – ein Jahr lang abwartend oder beobachtend behandeln kann, die also rein hämatologisch viszerale Manifestationen hatten. Das ist aber nur ein ganz kleiner Teil. Über 80 Prozent der Gaucher-Patienten haben einen fassbaren Knochenbefall. Den kann man in verschiedene Schweregrade einteilen. Hier haben die verschiedenen Therapien eine erwiesene Wirksamkeit, natürlich nur in gewissen Grenzen, auch auf den Knochenbefall.

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

**Frau Dr. Chr. Müller:** Darf ich vielleicht noch eine Verständnisnachfrage stellen. Aus Ihrer Sicht ist sozusagen in der placebokontrollierten Studie, also in der ENGAGE-Studie, ein Kollektiv untersucht worden, für das der Placebovergleich angemessen war, weil relativ wenig Knochenbefall da war. Sie sagen aber gleichzeitig, das ist eher nicht repräsentativ. Habe ich das richtig verstanden, oder konnte ich Ihnen da im Moment nicht ganz folgen?

**Herr Prof. Dr. vom Dahl (ASIM):** Ich kann zu den Details solcher pharmazeutischen Zulassungsstudien nichts sagen. Sie können das sehr genau nachhalten. Von den 400 Patienten, die wir bekommen, erhalten 320 bis 350 eine Therapie, fast immer eine Enzyersatztherapie, ganz wenige die bis zum April zugelassenen Therapie mit Zavesca.

Wahrscheinlich war es damals eine Auflage, die ganz leicht befallenen Kohorten, in denen der Knochenbefall prognostisch so günstig ist, dass man nicht sofort mit der Enzyersatztherapie beginnen muss, gegen Placebo zu behandeln. Das ist eine relativ leicht befallene Kohorte gewesen; das ist überhaupt keine Frage. Deswegen hat man die auch nicht gegen die Standardtherapie getestet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Aber Sie sagen: wahrscheinlich. Es ist eine Vermutung.

(Herr Prof. Dr. vom Dahl: So ist es, es ist eine Vermutung!)

– Okay. – Frau Menth.

**Frau Dr. Menth (Genzyme):** Die Frage der placebokontrollierten Studie wurde sehr ausführlich mit den Behörden diskutiert. Genzyme hatte zunächst die Auffassung vertreten, eine aktiv kontrollierte Studie durchzuführen. Die Behörden haben ihrerseits darauf bestanden, sowohl die FDA als auch die EMA in den Beratungsterminen 2009, eine placebokontrollierte Studie durchzuführen.

Zu Ihrer Frage, Frau Müller: Ich gebe Ihnen völlig recht, die Sicherheit der Patienten steht an erster Stelle. Es war ausführlich mit den Ethikkommissionen diskutiert. Die Ethikkommissionen haben in jedem Fall das Prüfprotokoll gesehen und hatten jederzeit die Möglichkeit, dies abzulehnen. Wir sprechen bei Morbus Gaucher zwar von einer progredienten Erkrankung, aber die neun Monate Behandlungsdauer wurden von den beteiligten Investigatoren und von der Ethikkommission als ausreichend eingeschätzt. Deshalb wurde das als akzeptabel angesehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Müller noch einmal, ergänzend.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Wenn die Behörden tatsächlich darauf bestanden haben, um überhaupt einen Wirksamkeitsnachweis zu haben – allerdings geht es hier um Phase-III-Studien, ich würde eher erwarten, dass der Nachweis schon in Phase II erbracht ist –, dann wäre eine dreiarmlige Studie für die First Line möglich gewesen; denn Sie sehen das als First-Line-Therapie. – Das nur als Anmerkung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Eine Ergänzung dazu, Herr Schulz.

**Herr Dr. Schulz (Genzyme):** Ich wollte auf Professor Niederau verweisen, dass der sich vielleicht hierzu äußert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Professor.

**Herr Prof. Dr. Niederau (DGVS):** Ich möchte mich auch vorstellen. Ich bin Chefarzt eines normalen katholischen Krankenhauses, betreue Gaucher-Patienten aber seit 25 Jahren und habe in Deutschland mit die meisten gesehen, zumindest der erwachsenen Patienten, um die 200 von denen, die bekannt sind. Ich kenne mich in dem Metier richtig gut aus. Ich bin mit den Sicherheitsaspekten vertraut, weil ich bei der Phase-II-Studie im Safety-Komitee war. Bei der Phase-III-ENCORE-Studie habe ich selber Patienten drin gehabt; da war ich natürlich nicht mehr im Safety-Komitee, ist ja klar.

Zur Placebofrage wurde an die Fachgesellschaften die Frage gestellt: Musste Placebo sein? Ich denke, es ist jetzt schon hinreichend gesagt worden, es ist bei der FDA auch nachzulesen, ich habe das auch zitiert, dass es zunächst ausdrücklicher Wunsch der FDA war, eine Placebogruppe zu haben. Es ist auch ausführlich diskutiert, wie schwierig es war, diese Patienten zu rekrutieren. Es ist in der ENGAGE-Studie auch nicht so, dass alle Patienten richtig gesund waren. Es waren auch moderate Fälle dabei. Wir haben sowohl aus den Phase-II- als auch den Phase-III-Studien gute Hinweise, dass der Knochen unter Eliglustat wahrscheinlich besser wird. Das ist letztlich kontrolliert auch für die Enzyersatztherapien gezeigt worden, nur nach vielen Jahren. Die Eliglustat-Daten sehen, was die Knochen angeht, unerwartet gut aus, muss man sagen. Die Experten haben sogar die Hoffnung, dass Eliglustat bezüglich Knochen noch besser wirkt als die Enzyersatztherapie, die nämlich viele Jahre braucht, bis die Knochen besser werden, dass hier vielleicht sogar ein Vorteil gegenüber der Enzyersatztherapie ist. Aber es wird wahrscheinlich viele Jahre brauchen, bis wir diese Frage beantworten können.

Aber ich glaube, die Placebogruppe war von den Behörden gewünscht. Es ist auch, meine ich, das allererste Mal, dass eine Placebogruppe überhaupt eingeschlossen wurde. Wissenschaftlich ist das von hohem Wert, weil es noch nie gemacht worden ist. Ich weiß nicht, ob es jemals wieder gemacht wird. Von mir aus wäre keine Placebogruppe nötig gewesen. Man sieht, dass unter Placebo nichts besser wird.

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

**Frau Dr. M. Urban:** Ich wollte nachfragen, mit welcher Begründung die Behörden die Testung gegen Placebo gefordert haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Niederau.

**Herr Prof. Dr. Niederau (DGVS):** Als Wirksamkeitsnachweis. Placebo ist in der Medizin immer gewünscht, sage ich einmal. Es ist von Herrn Professor vom Dahl schon gesagt worden: Die Studie ging nur neun Monate. Viele Patienten haben eine diagnostische Odyssee von Jahren hinter sich, bis die Erkrankung erkannt wird. Ich denke, dann sind neun Monate vielleicht gerade akzeptabel, damit man

vernünftige Daten zu Placebo hat. Die haben wir nun. Ich glaube, in der Zukunft wird es eine solche Studie nicht mehr geben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen? – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich habe noch eine Frage zum Endpunkt Milzvolumenreduktion – ich weiß nicht, wer dazu Stellung nehmen will –, vielleicht an die Fachgesellschaften. In der ENGAGE-Studie wurde hier ein Vorteil gesehen. Laut Stellungnahme der Fachgesellschaft ist das unter anderem ein relevanter Endpunkt. Als Beispiel wurden drohende Milzrupturen genannt. Denn in der Lebensqualität konnte in diesem Fall kein Vorteil gezeigt werden. Wie ist da Ihre klinische Erfahrung, wie häufig kommt das vor? Denn es wäre für uns wichtig, zu wissen, wenn ein entsprechend hohes Milzvolumen mit einer Ruptur einhergeht. Eine Ruptur würde man merken, aber dann ist es ein bisschen spät. Vielleicht könnten Sie dazu aus Ihrer Erfahrung noch etwas sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte das machen? – Zunächst Herr vom Dahl.

**Herr Prof. Dr. vom Dahl (ASIM):** Zur Frage nach der klinischen Bedeutung der Milz. Da möchte ich das aufgreifen, was Sie zu Anfang schon gefragt haben: Wie verläuft die Gaucher-Erkrankung? Dazu gibt es Daten aus dem weltweiten Gaucher-Register, dem ich als Chairman vorsitze, in dem fast 7.000 Patienten erfasst sind. Der Gaucher-Patient mit Typ 1 lebt ungefähr 67 Jahre. Wenn die Milz entfernt ist, lebt er nur ungefähr 58 Jahre. Deswegen ist ein Drittel unserer Patienten nach wie vor – es wird weniger – splenektomiert. Denn man hat die Milz aus diagnostischen oder aus therapeutischen Gründen, damit die Thrombozytenzahl ansteigt, irgendwann im Laufe des Lebens, oft vor vielen Jahren, entfernt. Je früher der Zeitpunkt der Milzentfernung, desto schlimmer und destruktivender ist der Knochenbefall. – Das zur terminalen Bedeutung der Milz. Die Milzentfernung durch Vergrößerung verkürzt das Leben. Wir wissen nicht genau, woran es liegt. Vielleicht sind es auch historische Daten. Aber es hat eine bestimmte Bedeutung.

Jetzt zur klinischen Bedeutung der Milzvergrößerung. Die Daten aus den Registern und aus den Zulassungsstudien zeigen etwa Folgendes. Im Mittel ist die Gaucher-Milz 10- bis 15-fach vergrößert. Unsere normale Milz – sie ist wirklich sehr klein – hat 0,2 Prozent des Körpergewichts, sagen wir einmal: 150 ml. Man sieht sie kaum. Man kann sie sowieso nicht tasten. Es gilt klinisch als anerkannt, dass man von einer Milz ab 750 ml von einer Splenomegalie spricht. Sie können das auch sonografisch ausmessen: mit MRT, Volumetrie. Das gilt als bedeutsam. Beim Gaucher-Patienten haben wir im Mittel eine 15-fach vergrößerte Milz, das heißt, wir sind ungefähr bei 2 l. Sie sitzt dann schon ordentlich tastbar unter dem Rippenbogen. Sie wissen es vielleicht aus den Studien oder wenn Sie sich die Daten anschauen konnten: Es gibt einzelne Gaucher-Patienten, bei denen die Milz 6 kg, 7 kg, bis zu 10 kg wiegen kann. Ich glaube, wir brauchen uns nicht darüber zu unterhalten, ob es von klinischer Bedeutung ist, einen Fußball im linken Oberbauch zu haben.

Unter der Enzyersatztherapie schmilzt die Milzgröße – das ist wirklich immer wieder faszinierend – innerhalb von –  $\pi$  x Daumen – drei Jahren auf 50 Prozent zusammen. Alles andere ist ein Therapieversagen, muss man auch sagen. Das gilt – ich weiß jetzt die Daten nicht genau – wahrscheinlich auch für das Eliglustat. Parallel dazu erholen sich die Thrombozyten, deren Anzahl aufgrund der Milzvergrößerung und nur aufgrund der Milzvergrößerung niedrig ist. Die Milz nimmt einen Zustand an, den man als Hypersplenismus ansieht, eine Überfunktion. Sie arbeitet mehr gegen die Thrombozyten, und die Thrombozyten werden weniger. Die Werte sind nicht so furchtbar niedrig wie bei einem leukopenen Tumor, es sind größenordnungsmäßig 20.000, 50.000, aber mit signifikantem Blutungsrisiko.

Sie haben völlig Recht, es hat noch keiner gezeigt, dass der Oberbauchschmerz aufgrund der Milz weniger wird. Aber dass die Milz zusammenschmilzt, ist ganz klar. Ganz klar ist auch, Sie brauchen – das haben wir vorletztes Jahr im *British Journal of Haematology* publiziert – eine Milzgröße von unter 1 l, damit die Thrombozytenzahl über 100.000 geht. Es gibt einen schönen Cut-off, der so ungefähr bei 1 l liegt, sodass die Thrombozytenzahl auf einen Wert von 100.000 ansteigt.

Letzte Frage: Wie häufig treten diese klinischen Symptome auf? Eine Milzruptur ist ein singuläres Ereignis, selten. Sie können sich vorstellen, was viel häufiger auftritt, ist eine Autosplenektomie, das heißt, die Milz vernarbt durch die Vergrößerung so stark, dass sie funktionsunfähig wird. Wer aus dem Fachgebiet stammt, weiß: Dann treten Howell-Jolly-Körperchen im Blutbild auf. Die Milz arbeitet nicht mehr. So jemand ist genauso gefährdet wie jemand, der überhaupt keine Milz mehr hat. Nur merken es diese Patienten nicht. Sie sind oft nicht geimpft. Sie laufen Gefahr, durch eine bakterielle Sepsis sehr schnell zu sterben. Das sehen wir auch immer wieder. Das trägt wahrscheinlich zum hohen Mortalitätsrisiko der Splenektomierten bei. Wie gesagt,  $\pi$  x Daumen sterben die sieben bis zehn Jahre früher als die nicht Splenektomierten. – Entschuldigung, das war ein bisschen lang, aber, wie ich glaube, substanziiert.

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

**Frau Dr. Chr. Müller:** Vielen Dank. Das war eine sehr gute Erläuterung für uns als klinisch nicht Erfahrene in diesem Bereich. Ich möchte direkt daran anknüpfen; denn diese Frage hat uns auch beschäftigt. Sie haben sowohl die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die Safety-Vorteile angesprochen, die sich daraus ergeben sollten, wenn die Milz verkleinert ist, als auch die Lebensqualität. Sie haben gesagt, es ist vorstellbar, wie eine solche Milz stört. Wir machen in Deutschland in der Regel eine Therapie. Wir haben die direkt vergleichende Studie. Sie ist aber offen durchgeführt worden. Ich weiß nicht, ob Sie, Frau Professor Plöckinger, dazu etwas sagen wollen. Es wird diskutiert, ob die Non-Inferiority nachgewiesen ist oder nicht. Aber wir sehen in diesem Bereich auch Safety-Nachteile. Nun haben wir aber die hohe Verzerrung durch das offene Studiendesign. Wie schätzen Sie das ein? Das würde uns interessieren. Denn dann wäre es einfacher, dazu etwas zu sagen, gegenüber der aktiven Standardtherapie, die bei uns Standard ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Professor Plöckinger.

**Frau Prof. Dr. Plöckinger (Charité):** Ich darf mich auch kurz vorstellen. Ich leite das interdisziplinäre Stoffwechselzentrum an der Charité, dort auch das Kompetenzzentrum für erwachsene Patienten mit seltenen Stoffwechselerkrankungen. In diesem Rahmen betreuen wir auch Gaucher-Patienten.

Ich würde ganz gerne, bevor ich Ihre Frage beantworte, auf einen Effekt der Milzverkleinerung eingehen, den man bei den Patienten subjektiv und objektiv messen kann. Eine solch große Milz nimmt Raum im abdominalen Bereich ein. Das führt dazu, dass die Patienten rasch ein Sättigungsgefühl bekommen. Das heißt, es ist nicht genügend Platz, um den Magen ausreichend zu füllen. Ich glaube, das kann man gut nachvollziehen. Das führt dazu, dass mit der chronischen Inflammation, die dieser Erkrankung zugrunde liegt, unbehandelte Gaucher-Patienten wenig Gewicht auf die Waage bringen. Sie sind nicht untergewichtig, aber im unteren Bereich der Norm. Mit der Therapie können Sie zusehen, wie das Körpergewicht steigt. Das ist ein Effekt der Therapie. Mit der Verkleinerung der Milz können diese Patienten wieder essen, und natürlich nimmt auch die Inflammation ab. Ich denke, das ist subjektiv für die Leistungsfähigkeit der Patienten relevant.

Jetzt zu Ihrer Frage: Warum kann man eine solche Studie nicht verblinden? Sie haben den Vergleich einer Infusionstherapie gegenüber einer oralen Medikation. Das hätte bedeutet, dass man eine The-

rapie hätte einführen müssen, wo man doppelt mediziert hätte, nämlich parallel allen Infusionen und allen eine Tablette geben, entweder Verum oder Placebo. Ich habe lange Studienerfahrung, aber ein solches Schema habe ich in meinem ganzen Leben mit über 150 Studien, die wir durchgeführt haben, noch nicht erlebt. Das ist eine Entscheidung, die Sie letztlich mit der Firma besprechen müssen. Aber so ist die Verblindung natürlich schwierig. Infusion gegenüber oraler Medikation können Sie nicht verblinden, wenn Sie nicht ein solch aufwendiges Cross-over-Design machen wollen. Das ist technisch einfach schwierig durchzuführen. Dann müssen Sie bedenken, es sind nicht Patienten wie Sand am Meer; es sind Patienten, denen Sie etwas zumuten. Das hat natürlich seine Grenzen, wenn Sie nur eine beschränkte Anzahl an Patienten haben, die überhaupt zur Verfügung stehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Plöckinger. – Herr Vilbrandt.

**Herr Dr. Vilbrandt:** Ich wollte gerne auf die Patientenrelevanz der Milzvolumenvergrößerung und der Rupturrate zurückkommen. In der Stellungnahme wurde auf die Therapieziele nach Pastores hingewiesen. Darin steht, dass selbst die Enzymersatztherapie, die langjährig bekannt ist, auf die Narbenbildung der Milz, auf die Rupturen und auf intrasplenische Veränderungen, die sich in Richtung Malignom entwickeln können, bisher keinen gesicherten Einfluss hat.

Ein Zweites noch. In der Stellungnahme ist weiterhin – ich nehme an, es ist ein Schreibfehler, es müsste wahrscheinlich „Niederau 2002“ heißen – darauf hingewiesen worden, dass in einer Studie mit 218 Patienten eine Korrelation der Milzgröße mit abdominellen Beschwerden nicht nachgewiesen werden konnte. Insofern stellt sich schon die Relevanz, ob eine Milzvolumenabnahme von 27 Prozent im Median, wie es in der ENGAGE war, glaube ich, wirklich Patientenrelevanz hat in Richtung Symptome, Blutungsereignisse, Transfusionshäufigkeit und solcher Geschichten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Niederau, ich hatte Sie eben übersehen. Sie können dann diese Frage beantworten und anfügen, was Sie zum vorherigen Punkt noch zu sagen haben. – Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Niederau (DGVS):** Es geht jetzt noch einmal um die Relevanz der Milzgröße. Herr vom Dahl hat schon plakativ gezeigt, dass wir nicht über abstrakte Größen reden. Wir reden schon über einige Kilogramm an Tumor weniger. Es gibt Patienten, die tatsächlich 5 kg, 6 kg, 7 kg oder 8 kg haben. Die Reduktion um 27 Prozent – gegen Placebo waren es 30 Prozent – wird nach neun Monaten erreicht. Wir wissen schon aus den Phase-II-Studien, dass, wenn Sie das drei oder vier Jahre machen, die Patienten fast 70 Prozent weniger Milz haben. Die Milzgröße ist relativ einfach zu messen. Neben den Thrombozyten ist das für den klinischen Alltag auch bei der Enzymersatztherapie der Ankerpunkt, weil er einfach zu messen ist, valide ist und praktisch mit allen anderen Daten korreliert. Sie können dann auch die Biomarker messen. Sie können das Lebervolumen messen. Wenn die Milz zurückgeht, ist es gut, und wenn die Milz nicht zurückgeht, stimmt irgendetwas nicht. So machen wir das seit ewigen Zeiten. Bei Gaucher hat sich das sehr bewährt. 30 Prozent ist keine marginale Größe. Das ist etwas, was Sie sofort sehen und messen können, auch mit Ultraschall, ganz einfach, innerhalb von 10 Sekunden. Das muss man einfach dazusagen. Wir wissen auch schon, dass dieser Effekt weitergeht. Das ist ganz sicher keine Frage. Diese 30 Prozent sind – verglichen mit den alten Enzymersatztherapiedaten aus der Literatur – ziemlich gut, muss man sagen. Das können Sie nicht direkt vergleichen, weil es den dritten Arm nicht gegeben hat; das ist schon gesagt worden. Aber im Vergleich der Daten ist das schon ziemlich gut.

Was die Relevanz auf Dauer angeht: Natürlich hat keiner in einer kontrollierten Studie gezeigt, dass die Rupturraten, die Splenektomieraten zurückgehen. Es geht aber so eindeutig aus der Literatur her-

vor – das habe ich in der Stellungnahme der DGVS ganz ausführlich beschrieben –, dass die Splenektomieraten vor Beginn der Enzyersatztherapie im Mittel fast 50 Prozent waren. Das ist gut belegt, auch in ganz großen Kollektiven. Nach Beginn der Enzyersatztherapie ist das irgendwann auf 20 bis 50 Prozent abgesunken. Auch das ist gut belegt. In einer holländischen Studie konnte gezeigt werden, dass in Holland die Splenektomien praktisch verschwunden sind. Das ist auch unsere Erfahrung. Ich kann mich nicht an einen einzigen Gaucher-Patienten in den letzten 15 Jahren erinnern, der splenektomiert werden musste, nicht einen einzigen. Ich weiß nicht, ob Herr vom Dahl andere Erfahrungen hat. Wir übersehen wahrscheinlich locker die Hälfte aller deutschen erwachsenen Gaucher-Patienten. Das gibt es nicht mehr, wenn Sie therapieren, das gibt es einfach nicht mehr. Sie bekommen die Milz so klein und die Thrombozytenzahl so hoch; das ist einfach kein Problem. Dass das Wirken des Eliglustat patientenrelevant ist, wenn Sie keine Splenektomie mehr haben, keine Rupturen, das ist so offensichtlich. Als Kliniker brauche ich nichts weiter zu wissen.

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

**Herr Niemeyer:** Ich würde mich auch gerne erst einmal vorstellen. Ich bin der Vorstandsvorsitzende der einzigen bundesweiten Patientenorganisation für Gaucher-erkrankte Patienten. Ich bin gleichzeitig Direktor der Europäischen Gaucher-Allianz. Das ist ein Dachverband, welcher aus 42 Mitgliedern besteht. Mitglieder sind jeweils die nationalen Patientenorganisationen. Das heißt, wir haben mittlerweile 42 Länder, die bei uns Mitglied sind.

Ich möchte mich gerne zur Patientenrelevanz der Milz äußern. Ich will es auch gerne an einem praktischen eigenen Beispiel für die hier Anwesenden verdeutlichen. Ich selber bin kein Betroffener. Meine Tochter ist im Alter von fünf Jahren an Morbus Gaucher gestorben. Sie ist glücklicherweise relativ früh diagnostiziert worden, im Alter von einem Jahr. Es ist so gewesen, dass meine Tochter damals, als sie auf die Welt gekommen ist, schon einen relativ großen Abdomen hatte. Im Alter von acht Monaten hatte sie einen Bauch, der ungefähr so aussah, als wäre eine Frau im sechsten Monat schwanger, also richtig vorgewölbt. Sie hat in den ersten Monaten ganz normal gegessen, wurde ganz normal gestillt. Im Alter von acht Monaten, als der Bauch so vorgewölbt war, hat sie fast völlig aufgehört zu essen. Es war gar nicht mehr richtig möglich, sie zu füttern. Die Ärzte konnten problemlos die Milz fühlen. Man konnte sie fast schon sehen. Das Mädchen hat im Alter von 14 Monaten die Therapie begonnen. Innerhalb von wenigen Monaten konnte man Ergebnisse sehen, das heißt, dass der Bauch zurückgegangen ist. Sie hat wieder angefangen zu essen. Vorher war es ein regelrechter Kampf gewesen, dass sie überhaupt etwas zu sich genommen hat.

Aus Patientensicht ist das Milzvolumen sehr wohl relevant. Auf der einen Seite haben wir über die Gefahr von Milzrupturen gesprochen. Das ist rein die medizinische Sicht. Aber aus Sicht der Patienten ist das, wenn auch in einer Studie schwer messbar, schmerzhaft. Sie müssen sich vorstellen, wie Herr Professor vom Dahl sagte, wie es ist, wenn Sie einen Ball im Bauch haben. Die Milz drückt auf andere Organe wie die Leber, auf Muskeln, auf Nerven. Es führt sogar dazu, dass Patienten darüber berichten, dass für sie bestimmte Körperhaltungen, Körperstellungen gar nicht möglich sind, weil sie Schmerzen haben. Das heißt beispielsweise, eine normale Bewegung wie sich bücken und etwas aufheben geht bei diesen Patienten überhaupt nicht.

Des Weiteren ist festzustellen – das ist eben auch schon gesagt worden –, dass dadurch, dass die Milz ein solch großes Volumen ausfüllt, gar kein Hungergefühl mehr da ist und die Patienten teilweise dramatisch an Gewicht verlieren, sie nehmen ab.

Was bisher noch gar nicht erwähnt worden ist: Die Milz drückt auch auf das Zwerchfell. Verschiedene Patienten berichten darüber, dass sie Atembeschwerden haben, also Schmerzen, wenn sie richtig tief einatmen.

Deswegen kann man aus Patientensicht wirklich nur sagen: Das Milzvolumen ist sehr relevant. Ich kann nur Herrn Professor Niederau bestätigen: Es ist wirklich einer der Ankerpunkte in der Therapie eines betroffenen Patienten, zu sehen, ob die Therapie erfolgreich ist oder nicht.

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

**Herr Dr. Mayer:** Vielen Dank, Herr Niemeyer, dass Sie das so anschaulich geschildert haben. Ich habe auch von Herrn Niederau die Relevanz der Milzvolumenreduktion mitgenommen. Mich interessiert trotzdem: Was ist an der Studie falsch gelaufen, dass die anderen Morbiditätspunkte wie Lebensqualität, eben Schmerzen, aber auch Mobilität, dies nicht widerspiegeln? War die Studie zu kurz, oder woran liegt es, dass die vielfach geschilderte und mir als Mediziner plausible Erklärung, die Sie gegeben haben, im Rahmen der Studie nicht abbildbar war? Haben Sie dafür Erklärungen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Niederau.

**Herr Prof. Dr. Niederau (DGVS):** Aus klinischer und wissenschaftlicher Sicht sind es genau die beiden Punkte, die Sie genannt haben. Das sind Endpunkte, die sehr schwierig zu messen sind. Wenn das Milzvolumen um ein Drittel sinkt, haben Sie das innerhalb von Sekunden gemessen. Das ist 100 Prozent sicher. Wir reden nicht über Millimeter, sondern über Kilogramm.

Die Lebensqualität oder einen Fatigue-Score zu messen, dazu brauchen Sie große Patientengruppen und einen langen Zeitraum. Diese Patienten haben sich – das wird Herr Niemeyer auch bestätigen – an ihre Beschwerden adaptiert. Wir reden nicht über eine Therapie, die nach neun Monaten zu Ende ist. Wir wissen ja, dass der Effekt weitergeht. Das heißt, nach weiteren zwei bis drei Jahren wird die Milz nochmals um ein Drittel kleiner. Das ist ganz sicher so. Das ist der valide Endpunkt, und deswegen ist der in den Studien auch so gewählt worden. Den benutzen wir auch im klinischen Alltag tagtäglich. Wir messen keine Lebensqualität: das ist so schwierig zu fassen. Ich denke, dafür hätten Sie viel größere Patientenzahlen gebraucht, was Sie bei dieser Krankheit mit dieser Seltenheit nicht machen können. – Das wäre meine Antwort.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich möchte an das anknüpfen, was Herr Mayer gesagt hat. Es ist gerade vom Patientenvertreter eindrucksvoll geschildert worden, Herr vom Dahl hat es auch gesagt: Wenn Sie einen Fußball im Bauch tragen, wenn Sie Probleme beim Bücken haben, wenn Sie appetitlos sind, wenn Sie Schmerzen haben, weil andere Organe durch Druckschmerzen möglicherweise noch zusätzlich belastet werden, muss es sich irgendwo in Lebensqualitätsdaten ausdrücken, wenn es auch nur zu einer 30-prozentigen Verkleinerung kommt, jenseits der klinischen Relevanz. Wir können darüber streiten, ob das für Sie ein belastbarer Indikator ist. Das ist das Mysterium, über das wir heute schon mehrfach diskutiert haben. Dass das für Sie ein relativ sicherer Indikator für das Anschlagen einer Therapie ist, darüber brauchen wir uns gar nicht zu unterhalten. Aber es wird von den Patienten nicht berichtet. Wenn Sie – das sind sicherlich Ausnahmefälle – von 6 l sprechen und davon, dass aus 6 l 3 l werden, muss sich das in irgendeiner Form beim Patienten widerspiegeln. Und da haben wir – darüber haben wir schon mehrfach in ähnlichem Zusammenhang diskutiert – eben keine belastbaren Daten, dass Patienten sagen: Okay, das ist für mich ein signifikanter Vorteil bei der Lebensqualität. – Das ist für mich das Mysterium, auf das auch Herr Mayer anspielt. – Frau Claes, bitte.

**Frau Dr. Claes (Genzyme):** Ich möchte vorwegschicken, dass bei der ENGAGE die Teststärke auf den Endpunkt Milz ausgerichtet wurde. Das heißt im Umkehrschluss, dass nicht krankheitsspezifische Messinstrumente wie beispielsweise der SF-36 nicht für Gaucher validiert ist und auch keine ausreichende Teststärke in dieser Studie dort war. SF-36, der Fatigue Severity Score und auch der BPI sind explorative Endpunkte, die als explorative Endpunkte zum ersten Mal bei Gaucher in eine randomisierte Studie aufgenommen wurden.

Ich kann festhalten: Wir haben nicht ausreichend viele Patienten in dieser Studie, um das zu zeigen. Wir können bei der ENGAGE bei der Körperfunktion leichte Ausschläge sehen, aber das gilt als Subskala. Die Dauer und die Anzahl der Patienten sind nicht ausreichend.

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

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Ich möchte mich dem anschließen und vielleicht versuchen, das Mysterium aufzulösen, das Sie angesprochen haben, Herr Hecken. Es wird in diesem Plenum immer wieder vorausgesetzt, dass die Lebensqualität objektiv und perfekt zu messen ist. Das ist je nach Indikationsgebiet gerade bei seltenen Erkrankungen, auch je nach Verfügbarkeit eines Lebensqualitätsfragebogens nicht immer so. Wir haben uns gewundert, dass gerade bei der Nutzenbewertung des G-BA die festgestellten statistisch signifikanten Vorteile in der Lebensqualität in diesem nicht perfekten SF-36-Fragebogen dennoch festgehalten wären; das ist die körperliche Funktionsfähigkeit. Die ist in der abschließenden Bewertung des G-BA irgendwie unter den Tisch gefallen, lässt sich aber genauso im Modul 4 nachlesen, aber natürlich auch in der Auswertung des G-BA selbst bei der Auswertung der Ergebnisse.

Insofern entspricht die Feststellung, dass die Lebensqualität nicht gezeigt wurde, nicht den Ergebnissen der vorgelegten Studien. Das hätte man auch in anderen Items oder Summenscores sehen können. Das ist, glaube ich, eine sehr interessante Fragestellung, aber da muss man darauf verweisen: Der SF-36 ist ein generischer Lebensqualitätsfragebogen. Inwiefern er hier perfekt geeignet ist, kann man natürlich diskutieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Professor Plöckinger, bitte.

**Frau Prof. Dr. Plöckinger (Charité):** Ich würde gerne zwei Anmerkungen dazu machen. Die eine betrifft die Zeit. Innerhalb dieser neun Monate kommt es sicherlich zu einer Verbesserung der Befindlichkeit. Der Mensch ist offensichtlich so getriggert, dass Verbesserungen in ihrer Auswirkung etwas weniger positiv wahrgenommen werden als Verschlechterungen. Es gibt ein gutes Beispiel aus dem Bereich des Gaucher, als die Infusionstherapie nicht mehr zur Verfügung stand und die Patienten zum Teil keine Therapie mehr bekommen haben. Das ging für einzelne Patienten über einen Zeitraum von anderthalb Jahren. In dieser Gruppe konnten Sie deutlich sehen, wie die subjektive Befindlichkeit abgenommen hat. Das heißt, die Verschlechterung wird stärker wahrgenommen als eine langsam einsetzende Verbesserung.

Der Gaucher ist nicht die einzige Krankheit, an der man das festmachen kann. Aus meinem Bereich gilt das für die Wachstumshormontherapie, das gilt für die Behandlung der Akromegalie, auch seltene Erkrankungen. Erschwerend kommt hinzu, was bereits erwähnt worden ist: dass der SF-36 ein unspezifischer Fragebogen ist. Es gibt keinen krankheitsspezifisch validierten Fragebogen für den Gaucher. Das wird es wahrscheinlich auch nie geben, weil die Anzahl der Patienten zu klein ist, um das entsprechend zu validieren. Der SF-36 erfasst für den Gaucher krankheitsbedingte Veränderungen sicherlich nicht mit der Sensitivität, wie man sich das wünschen würde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Professor Plöckinger. – Herr Niemeyer, bitte.

**Herr Niemeyer:** Ich würde gerne eine Anmerkung zu dem Mysterium wegen Patientenrelevanz und Milz machen. Das ist eine Anmerkung, aber gleichzeitig eine Frage. Ich gehe davon aus, dass in der Studie nach dem, was ich gelesen habe, auch Patienten inkludiert waren, die moderat betroffen sind. Das heißt, wir haben nicht von Patienten gesprochen, die sehr stark betroffen sind, zumal es aus Patientensicht ethisch gesehen anstößig wäre, Patienten in eine solche Studie zu nehmen, die sehr stark betroffen wären, zum Beispiel meine Tochter, bei der man gesehen hätte, dass innerhalb von wenigen Monaten das Milzvolumen so stark zurückgeht.

Dann würde ich gerne noch eine Frage stellen, und zwar zum Thema Verbesserung der Lebensqualität. Auch in dem Dossier ist das ständig an der Verbesserung der körperlichen Funktion festgemacht worden. Man darf auch nicht vergessen, dass wir hier immer mit der intravenösen Therapie vergleichen, die letztendlich einen körperlichen Eingriff beinhaltet. Das bedeutet für die Patienten selber einen wahnsinnigen Aufwand, der Patient plant quasi seinen täglichen oder wöchentlichen Lebensablauf um diese intravenöse Therapie herum. Durch die Möglichkeit einer oralen Erstlinientherapie verbessert sich die Lebensqualität stark. Warum wurde das in dieser Studie nicht erfasst? Ich lese hier von SF-36 mit null Komma ich weiß nicht was. Diese Thematik vermisse ich. Sowohl psychisch als auch physisch ist das ein riesiger Vorteil.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Claes.

**Frau Dr. Claes (Genzyme):** Ich möchte zunächst über den Einschluss der Patienten in die ENGAGE sprechen, also der therapienaiven Patienten. In der Tat waren Patienten mit Knochenbeteiligung, zum Beispiel Schmerzen, ausgeschlossen. Da haben Sie recht. Schwere Knochenbeteiligungen waren in der ENGAGE nicht eingeschlossen. Aber im Nachhinein hat man die Prüfärzte befragt. 10 Prozent der Patienten in der ENGAGE hatten eine mittelschwere oder schwere Knochenerkrankung, basierend auf der Einschätzung der Prüfärzte. Auch die Knochenmarkinfiltration war deutlich, aber sie hat in dem Moment noch nicht zu Schmerz geführt. Alle Studienteilnehmer der ENGAGE hatten mittelschwere oder schwere Splenomegalie. Die Vergrößerung der Leber war über 60 Prozent. Schwere oder mittelschwere Thrombozytopenie war über 90 Prozent. Wir hatten Patienten mit Wachstumsretardierung; es waren sehr junge Patienten, die zu diesem Zeitpunkt in der Wachstumsentwicklung zurücklagen. Die Schwere der Erkrankung steht bei der ENGAGE außer Zweifel. Wir hatten nur nicht die ganz schweren Fälle, die schon einen irreversiblen Knochenschaden hatten. Die waren nicht in der ENGAGE.

Zu der zweiten Frage; da geht es um die Lebensqualität. Wir haben ausgeführt, wir haben leider kein Gaucher-spezifisches Messinstrument. Wir konnten nur auf den SF-36 zurückgreifen. Aber ich möchte jetzt Ihr Augenmerk darauf lenken: Wie haben die Patienten nach der primären Analysephase fortgesetzt? Die Patienten hatten die Möglichkeit, in der offenen Verlängerungsphase auf eigenen Wunsch auf Eliglustat zu bleiben oder, wenn sie in der Kontrollgruppe waren, auf Eliglustat zu gehen. Das haben 95 Prozent aller Studienteilnehmer wahrgenommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** 95 oder 96 Prozent? Denn in der Einführung wurde von Herrn Schulz 96 Prozent genannt.

**Frau Dr. Claes (Genzyme):** Das stimmt; ich möchte ihn da korrigieren: mindestens 95 Prozent, je nach Studienarm. Wir haben vier verschiedene Studienarme.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay.

**Frau Dr. Claes (Genzyme):** Es sind mindestens 95 Prozent. Diese Aussage gilt. Das heißt, die Patienten haben mit den Füßen abgestimmt. Es war auf Wunsch. Die konnten auf Wunsch in die Verlängerungsphase gehen oder sagen: Nein, ich möchte ganz aus der Studie ausscheiden. Aber mindestens 95 Prozent der Patienten haben Eliglustat fortgesetzt oder haben dorthin gewechselt. Das ist eine ganz deutliche Aussage für die Präferenz der Studienteilnehmer.

(Herr Niemeyer: Eine Nachfrage!)

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

**Herr Niemeyer:** In dem Dossier ist die Rede davon, dass noch zwei Studien laufen. Ist in diesen Studien mit Aussagen zur Lebensqualität zu rechnen?

**Frau Dr. Claes (Genzyme):** Derzeit läuft noch die EDGE. Das ist eine Dosierungsstudie. Die pädiatrische Studie ist in Planung; Das kommt erst. Weitere Studien gibt es nicht. In der EDGE sind die Patient Reported Outcomes, die Lebensqualität, nicht enthalten. Die pädiatrische Studie ist noch in Planung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Niederau, noch ergänzend.

**Herr Prof. Dr. Niederau (DGVS):** Mir war bei der Bewertung des G-BA auch aufgefallen, dass dieser ganz offensichtliche Vorteil für den Patienten, einmal eine Tablette einzunehmen, anstatt lebenslang alle zwei Wochen einen halben Tag zu verlieren, gar nicht zur Sprache kommt. Tatsächlich haben die Patienten zumindest in der Studie eindeutig so votiert, dass sie die Tablette bevorzugen würden. Ich kann das nur bestätigen. Wie gesagt, an der ENCORE-Studie habe ich selber teilgenommen, mit drei Patienten aus der Region Oberhausen. Die waren, 1 : 2 randomisiert, in der Enzymtherapie. Alle meine drei Patienten hatten sozusagen das „Pech“, zunächst in die Enzymtherapie zu kommen. Ich kann Ihnen sagen, da war was los. Die waren nämlich total sauer, weil die alle natürlich die Tablette haben wollten. Nach dem Jahr sind sie alle gewechselt und auf die Tablette umgestiegen. Ich denke, es ist für den Patienten ein ganz erheblicher Vorteil, wenn er ähnlich wirksame Therapien hat, sich dann für die zu entscheiden, die sein Leben deutlich leichter macht. Zu diesem Punkt müssen Sie einfach die Patientenvertreter fragen. Ich kann das nur als Beobachter sagen, wie die sich entscheiden werden. Das wird wahrscheinlich relativ klar sein.

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

**Herr Schinzel (Genzyme):** Ich möchte kurz etwas zu der Frage ergänzen, warum sich die Verbesserung im Milzvolumen in einem Instrument wie dem SF-36 nicht niederschlägt. In der Studie ENGAGE hatten die Patienten eine deutlich vergrößerte Milz, weil sie therapienaiv waren. Man darf aber nicht aus den Augen verlieren, dass die Studie ENGAGE mit zweimal 20 Patienten gelaufen ist und dass mit einem nicht spezifischen Instrument wie dem SF-36 einfach die inter- und intraindividuelle Variation der Werte zu groß ist, um da etwas zu zeigen. Die Studie ist also schlicht und ergreifend zu klein.

Die Studie ENCORE ist deutlich größer. Sie hat fast 160 Patienten umfasst. Da ist es aber so, dass die Patienten vortheraapiert sind, das heißt, im Grunde genommen schon mit einem weitgehend normalisierten Milzvolumen starten, sodass da ebenfalls nicht zu erwarten ist, dass sich eine Verkleinerung der Milz im SF-36 niederschlägt.

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

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich wollte auf einen Punkt eingehen, der vorhin ganz kurz angesprochen wurde. Die Unterlegenheitsgrenze in der ENCORE-Studie wurde kontrovers diskutiert. Bei einer vergleichbaren Wirkung haben wir mehr Nebenwirkungen, mehr gastrointestinale Nebenwirkungen als unter der Enzymersatztherapie. Wir haben mehr UEs. Wir haben nicht nur mehr SUEs, wir haben sozusagen überhaupt SUEs, in der Vergleichsgruppe nicht. Vielleicht könnten Sie noch etwas dazu sagen, wie Sie das bewerten. Denn das ist bei der Entscheidung für diese oder jene Therapie wichtig, auch wenn man möglicherweise eine orale Therapie präferiert, weil man damit mobiler sein kann. Wie gesagt, gezeigt wurde es hier nicht. Es wurde ausführlich diskutiert. Muss man das Nebenwirkungsprofil auch in Betracht ziehen? Da gibt es Unterschiede. Wie bewerten Sie das in einer Orphan-Studie mit einer gewissen Verzerrung? Also mal eine Zahl dafür.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dazu Frau Claes.

**Frau Dr. Claes (Genzyme):** Die Frage ist, warum wir nicht eine Herabstufung des Zusatznutzens in Erwägung gezogen haben. Ich möchte vorwegschicken, dass die therapienaiven Patienten in der ENGAGE keinen Unterschied zwischen Eliglustat und Placebo gezeigt haben, bis auf mittelschwere UEs. Wir haben auch kein einziges schweres unerwünschtes Ereignis bei der ENGAGE. Das ist eine doppelblinde Studie. Die hat gezeigt, dass wir keine Unterschiede haben.

Gemäß Fachinformation werden die Nebenwirkungen von der Zulassungsbehörde so eingeschätzt, dass sie im Wesentlichen leichter und vorübergehender Art sind. Was heißt „leicht“, und was heißt „vorübergehend“? Die leichte Art betrifft den Schweregrad, „vorübergehend“ heißt, dass diese Nebenwirkungen nicht lange anhalten, nicht behandlungsbedürftig sind. Es gibt noch einen zweiten Aspekt. Zeitlich nimmt die Anzahl der Nebenwirkungen ab, insbesondere die gastrointestinalen Nebenwirkungen nehmen im Zeitverlauf ab. Wir haben am Anfang der Studie mehr Nebenwirkungen, und dann sackt es ordentlich herunter. Das ist auch der Hinweis in der ENCORE. Die Kontrollgruppe hat das Medikament, die Enzymersatztherapie, weiter genommen. Die Verumgruppe hat eine Umstellung auf eine Kapsel erfahren. Das heißt, sie hatten neu Nebenwirkungen. Das zeigt sich ganz klar in der ENCORE.

Jetzt komme ich auf die schweren Nebenwirkungen zurück. Wir haben keine in der ENGAGE. Wir haben jetzt welche in der ENCORE. Allen SUEs lagen Hospitalisierungen zugrunde, meist waren es interkurrente Erkrankungen, also Begleiterkrankungen wie zum Beispiel Herzinfarkt, die aber nicht im kausalen Zusammenhang mit Eliglustat standen. Die Anzahl der Hospitalisierungen ist von außen betrachtet nicht besonders ungewöhnlich. Ich habe nachgeschlagen, wie häufig deutsche Erwachsene im Krankenhaus sind. Wir haben einen Anteil von 10 Prozent in jungen Altersgruppen, in höheren Altersgruppen entsprechend mehr. Wir sind genau in diesem Level der Hospitalisierung. Jetzt können Sie fragen: Was sind das für Erkrankungen gewesen? Von den elf Fällen waren fünf Blinddarmentzündung, Dickdarmentzündung, Gebärmuttermyom usw., geplante Eingriffe. Drei Hospitalisierungen standen im Zusammenhang mit der Grunderkrankung Morbus Gaucher. Dort haben bestimmte Komorbiditäten eine höhere Wahrscheinlichkeit, zum Beispiel Leberzellkarzinom oder auch Luxationen usw. Wir hatten drei Hospitalisierungen in diesem Zusammenhang. Wir hatten einen Myokardinfarkt. Das waren aber prädisponierende Risikofaktoren. Der Patient hatte erhöhte Triglyzeridwerte und hatte auch Diabetes. Dann gab es zwei schwerwiegende Ereignisse, die auch als Ereignisse von besonderem Interesse herausgestellt wurden. Das sind Synkopen. Die waren vasovagaler Natur. Es bestand also kein Zusammenhang mit Arrhythmien oder mit Herzerkrankungen. – Das zu den schweren unerwünschten Ereignissen. Wie auch die Zulassungsbehörde sagt, sind die unerwünschten Er-

eignisse insgesamt nicht von Bedeutung für die Patienten. Deshalb führen sie auch nicht zu einer Herabstufung des Zusatznutzens.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, noch einmal.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Eine ganz kurze Nachfrage zu dem Grundrauschen, das Sie beschrieben haben. Das sind ungefähr 10 Prozent, aber nur unter Eliglustat – das muss man klar sagen –, nicht unter der Enzymersatztherapie. Es wäre schon eine extrem zufällige Imbalance. Das ist im Prinzip das, was Sie hier beschreiben. Es sind nicht so ganz wenige Patienten in der ENCORE-Studie, es sind über 150. Das sagt ja schon etwas.

**Frau Dr. Claes (Genzyme):** Ich kann es jetzt wirklich nur dem Zufall zuschreiben. Die Verlängerungsphase ist offen, sie ist nicht mehr randomisiert. In beiden Gruppen, bei den Patienten, die Eliglustat weiter nehmen, und den Patienten, die von Imiglucerase auf Eliglustat gewechselt haben, treten schwere unerwünschte Ereignisse auf, in der Eliglustat/Eliglustat-Gruppe weniger, in der anderen etwas mehr. Die gleichen sich wieder an.

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

**Herr Wenzel:** Ich kenne die Milzvergrößerung aus eigener Erfahrung, allerdings aus einer anderen Grunderkrankung. Von daher kann ich die Patientenrelevanz bestätigen. Ich frage mich aber trotzdem, warum sich das nicht in der Lebensqualität ausgewirkt hat. Sicherlich war der SF-36 bei 20 Patienten nicht das richtige Instrument. Warum haben Sie nicht auf Patiententagebücher oder Ähnliches zurückgegriffen, um tatsächlich die Relevanz der vergrößerten Milz belegen zu können? Das wäre für uns sehr hilfreich. Die Frage ist: Warum schieben Sie das jetzt nicht in die neue Studie ein? Es wäre auch denkbar, in der Verlängerungsphase ein anderes Mittel zu wählen, den Vorteil einer verkleinerten Milz und der oralen Therapie zu beschreiben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Claes.

**Frau Dr. Claes (Genzyme):** Wie schon geäußert: Wir haben kein Gaucher-spezifisches Lebensqualitätstestinstrument. Wir haben im Grunde genommen auch kein PRO, also Patient Reported Outcome. Wir können nicht im Nachhinein das Studiendesign ändern, in einer laufenden Studie, und ein zusätzliches Instrument hineinnehmen. Das ist schwierig. Es sind konfirmatorische Studien. Die können wir im Nachhinein nicht ändern. Es wäre eine Aufgabe für die Zukunft, zu untersuchen, ob man dort etwas liefern kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Oder wir müssten mit Hilfe der Redaktion der Zeitschrift *Stern*, die Erfahrungen im Produzieren von Tagebüchern hat, zehn Tagebücher nachträglich anfertigen. – Wir machen in der Reihenfolge der Wortmeldungen weiter, damit wir ein bisschen Struktur hereinbringen. Wir können bis 15 Uhr über Patiententagebücher sprechen, aber das führt uns nicht weiter. Wir haben keine Aussagen. Sie sagen, es ist für die Erhebung klinischer Befunde wichtig. Das wird nicht besser, wenn wir es von vorne nach hinten und von unten nach oben drehen. – Herr Vilbrandt, bitte.

**Herr Dr. Vilbrandt:** Ich habe eine Frage zu der Bewertung der Zulassungsbehörde, und zwar zur Wirksamkeit. Die EMA hat festgestellt, dass in der ENCORE-Studie die Wirksamkeit von Eliglustat geringer ist als die von Imiglucerase, und hat das sogar als „major concern“ betitelt. In der ENGAGE

spricht eine Minderheit nicht auf Eliglustat an. Es wird ein Wechsel der Therapie empfohlen. Haben Sie eine Erklärung dafür?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Schinzel, bitte.

**Herr Schinzel (Genzyme):** Das Problem ist, dass die EMA im Grunde genommen das von uns gesetzte Nichtunterlegenheitsintervall von 25 Prozentpunkten kritisiert hat und gerne wollte, dass wir hinsichtlich dieses Stabilitätskriteriums eine Nichtunterlegenheitsschranke von 20 Prozentpunkten verwenden. Die EMA hat auch kritisiert, dass das von uns gewählte Verfahren zum Nachweis der Nichtunterlegenheit, das Verfahren nach Agresti und Caffo, nicht das geforderte Signifikanzniveau von 2,5 Prozent einhält. Das gründet sich auf bestimmte Literaturstellen, die die EMA zitiert hat. Die EMA hat uns vorgeschlagen, im Rahmen von Sensitivitätsanalysen das 95-Prozent-Konfidenzintervall für die Differenz der Stabilitätsraten nach einem Verfahren von Santner und Snell aus dem Jahre 1980 zu berechnen. Das haben wir gemacht; diesem Vorschlag der EMA sind wir natürlich nachgekommen. Wir haben feststellen müssen, dass die Nichtunterlegenheit bezüglich des von der EMA vorgeschlagenen Verfahrens nicht bestätigt wird. Das ist auch die Kritik, die von Frau Dr. Müller schon angeklungen ist.

Wir haben im Rahmen der Beantwortung der 120-Tage-Fragen eine Literaturrecherche gemacht, was es für Nichtunterlegenheitsnachweise alles an Verfahren gibt. Wir haben in der Literatur 14 verschiedene statistische Verfahren gefunden, um ein Konfidenzintervall für die Differenz der Stabilitätsraten zu berechnen. Wir haben die ENCORE-Studie in einer Monte-Carlo-Simulation simuliert, also auf Grundlage einer 95-prozentigen Stabilitätsrate unter Imiglucerase und unter Verwendung dieser 20-Prozentpunkte-Nichtunterlegenheitsschranke, die uns die EMA empfohlen hatte. Sie müssen sich vorstellen, da simulieren Sie die Studie mit ihrer Fallzahl und mit diesen Stabilitätsraten zigtausend Mal. Jedes Mal können Sie die 14 Verfahren auswerten. Wenn dieser Lauf durch ist, können Sie für jedes dieser Verfahren auszählen, wie oft eine falsch positive Entscheidung gefällt worden ist. Sie können also die de facto bestehenden einseitigen Fehlerraten mit dieser Methode bestimmen.

Das Ergebnis dieser Monte-Carlo-Simulation war, dass wir anerkennen müssen, dass die Methode von Agresti und Caffo, die wir ursprünglich in das Protokoll geschrieben hatten, zu liberal ist. Wir haben in dieser Monte-Carlo-Simulation eine Fehlerrate von 4,11 Prozent gefunden statt, wie angestrebt, knapp unter 2,5 Prozent. Diese 2,5 Prozent gibt ICH in Q9 für einseitige Signifikanztests vor.

Wir haben aber auch gefunden, dass die von der EMA vorgeschlagene Methode nach Santner und Snell extrem konservativ ist. Es hat sich eine einseitige Fehlerrate von 0,06 Prozent ergeben, was weit unter den 2,5 Prozent liegt, die gefordert sind. Wenn man sich von diesen 14 Verfahren all jene Verfahren anschaut, die in dem Sinne statistisch eine gute Qualität haben, dass sie eine einseitige Fehlerwahrscheinlichkeit von knapp unter 2,5 Prozent haben, und wenn man diese Verfahren auf die realen Daten, wie sie sich in ENCORE für die Stabilität ergeben haben, anwendet, dann stellt man fest, dass all diese Verfahren zu einem Konfidenzintervall für die Differenz der Stabilitätsraten führen, das einen Nachteil von Eliglustat von 20 Prozentpunkten oder mehr ausschließt. Das heißt, nach dieser Untersuchung sind wir der Ansicht, dass die Nichtunterlegenheit von Eliglustat in dem Endpunkt Stabilität gezeigt ist, und zwar auch hinsichtlich des von der EMA vorgeschlagenen Kriteriums von 20 Prozentpunkten.

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

**Herr Dr. Ermisch:** Die EMA ist laut EPAR zu dem Schluss gekommen: Nichtunterlegenheit ist nicht belegt, „was not comprehensively demonstrated“. Von daher ist diese Diskussion zwar wissenschaftlich interessant, führt aber nicht zu dem von Ihnen gewünschten Ergebnis. Das bindet alle Beteiligten.

Der zweite Punkt, den ich ansprechen wollte, ist: Herr vom Dahl hatte in einem Nebensatz erwähnt, dass man bei der Milz 50 Prozent Verkleinerung anstrebt. Machen Sie das unter Eliglustat über die Länge der Therapie allein, oder könnte man auf die Idee kommen, zu kombinieren? Gibt es da Hinweise, Überlegungen, Daten? Ich weiß es nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr vom Dahl, bitte.

**Herr Prof. Dr. vom Dahl (ASIM):** Die Verkleinerung der Milz läuft in einer Ordnung; ich glaube, sie heißt „erster Ordnung“. Das heißt mit anderen Worten, Sie haben am Anfang einen relativ schnellen Abfall der Milzgröße, und der verlangsamt sich dann. Es ist eigentlich egal, ob Sie eine Enzymersatztherapie machen oder Eliglustat nehmen; das sieht ähnlich aus. Es gibt überhaupt keinen Grund, zu kombinieren. Das sage ich klipp und klar. Es gibt auch keinen Grund, eine hohe Dosis zu nehmen, um die Milz zu verkleinern; das geht dann nämlich viel schneller. Der einzige Grund, bei der Enzymersatztherapie unterschiedlich zu dosieren, ist der Knochenbefall. Das verläuft relativ uniform, sodass Sie im ersten Jahr – wir haben es eben gesehen, 27 Prozent nach neun Monaten –  $\pi$  x Daumen 30, 40 Prozent haben. Im zweiten Jahr gehen noch einmal 20 Prozent herunter. Dann gehen ganz trödelig jedes Jahr wiederum 5 Prozent herunter. Es ist ganz erstaunlich, die Milz landet irgendwo unter 1 l.

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

**Frau Dr. Claes (Genzyme):** Ich möchte gerne auf die Aussage von Herrn Ermisch eingehen. Die EMA hat nicht gesagt, die Nichtunterlegenheit sei nicht nachgewiesen. Sie hat nur gesagt, die Nichtunterlegenheit sei nicht vollständig nachgewiesen. – Das möchte ich hier darstellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vilbrandt.

**Herr Dr. Vilbrandt:** Meine Frage bezog sich nicht auf die Nichtunterlegenheit und die Nichtunterlegenheitsgrenze von 20 oder 25 Prozentpunkten. Vielmehr hat die EMA festgestellt, dass mit dem kombinierten Endpunkt, den Sie gewählt haben, 85 Prozent unter Eliglustat den stabilen Stand erreicht und gehalten haben und 94 Prozent in der Imiglucerase-Therapie. Das ist für mich ein relevanter Unterschied, und die EMA sieht das auch so. Sie betitelt das wirklich als „major concern“.

Ich wollte jetzt wissen, ob Sie irgendeine klinische Erklärung dafür haben, wieso ein Anteil an Patienten auf Eliglustat anscheinend nicht ausreichend anspricht. Ein bisschen weniger wurde es auch gesagt: „minority“, da wurde in der ENGAGE-Studie das Gleiche festgestellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Claes, bitte.

**Frau Dr. Claes (Genzyme):** Die Rate von 15 Prozent, die nicht ansprechen, kommt aus der seinerzeitigen Phase II. Die hat sich in der ENCORE bestätigt, also ein suboptimales Ansprechen. Allerdings ist in der ENCORE klar zu erkennen, dass im zweiten Jahr, also in der Studie zur offenen Verlängerung, die Nachhaltigkeit nachgewiesen ist. Die Patienten sind keine Therapieversager. Sie haben nur nicht die Nichtunterlegenheit erfüllt. Sie waren durchaus keine Therapieversager. So ist auch die Aufforderung in der Fachinformation zu verstehen, dass ein Monitoring stattfinden muss und dass der behandelnde Arzt entscheiden muss: Spricht der Patient entsprechend an? Gegebenenfalls wird er auf eine Enzymersatztherapie zurückgehen.

In der ENGAGE ist das suboptimale Ansprechen so zu verstehen: Die 20 Prozent, die suboptimal ansprechen, haben die Milzgröße nicht zu 30 Prozent, sondern unter 20 Prozent verkleinert, also verbessert, aber die Verbesserung, der fallende Verlauf setzt sich fort. Es war bei diesen Patienten einfach nur ein Zeitproblem. Es gab auch in der ENGAGE keine Therapieversager. Die Verbesserung, die Verkleinerung der Milz, setzt sich fort. Das Monitoring, wie gesagt, gilt für beide Gruppen, für alle Gaucher-Patienten auf Eliglustat gilt das Monitoring in der Verantwortung des behandelnden Arztes.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Niederau dazu.

**Herr Prof. Dr. Niederau (DGVS):** Wir haben jetzt die Daten der Fortführung der ENCORE-Studie. Nach denselben Stabilitätskriterien steigen die unter Eliglustat an. Es ist nicht so, dass das schlechter wird, sondern es wird eher sogar besser. Das heißt, wenn man sich die Mittelwerte mit den Standardabweichungen für die Thrombozyten anschaut, stellt man fest: Egal was Sie wollen, da sehen Sie nach zwei Jahren überhaupt keine Unterschiede. Die Linie können Sie komplett übereinanderlegen. Man muss die Daten einfach anschauen. Gleicher geht es kaum noch, muss man sagen. Schauen Sie sich die Daten einfach einmal an.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Es wäre hübsch gewesen, wenn wir diese Daten, diese übereinanderliegenden Linien, auch gehabt hätten. Die haben wir eben nicht. – Frau Claes.

**Frau Dr. Claes (Genzyme):** Sorry, dass ich dazwischenrede. Die haben wir mit dem Dossier eingereicht. Es sind Abbildungen im Dossier.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja?

**Frau Dr. Claes (Genzyme):** Da ist der Vergleichsarm aufgehoben. Wir haben keine Vergleiche mehr, wir haben keine Kontrollgruppe mehr. Wir haben nur die Daten bis Woche 52.

**Herr Prof. Dr. Niederau (DGVS):** Es ist natürlich relevant. Wenn Sie weiter therapieren, sind Sie ganz happy, wenn es nicht schlechter, sondern noch besser wird. Diese Daten gibt es ja. Wir hatten alle ein bisschen Sorge, dass Eliglustat schlechter sein könnte, natürlich auch die Kliniker. Aber es sieht gar nicht so aus, überhaupt nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Ich wollte abschließend auf die Entgegnung von Frau Claes bezüglich der SUE-Häufigkeit und der möglicherweise zufallsbedingten Häufung unter Eliglustat zurückkommen. Sie haben gesagt, in der Verlängerung hätte es sich angeglichen. Es spricht aber eigentlich dafür, wenn es sich angleicht. Sie haben gesagt, 95 Prozent steigen vom Vergleichsarm auf Eliglustat um. Dann ist das gerade ein Beleg dafür, dass bei den vormaligen Patienten, die keine SUEs entwickelt haben und sich jetzt unter Eliglustat angleichen, in der Verlängerungsstufe die normale Häufigkeit anscheinend erreicht wird.

**Frau Dr. Claes (Genzyme):** Die SUEs beruhen allesamt auf Hospitalisierungen, die in keinem kausalen Zusammenhang zu Eliglustat stehen.

**Herr Dr. Mayer:** Wie wir schon gelernt haben, ist trotzdem SUE grundsätzlich über die Hospitalisierung per se, unabhängig von der Relationship definiert. Das heißt, es gab mehr unter Eliglustat. Die

Angleichung allein unter Eliglustat spricht dafür, dass auch dort, wo vorher keine aufgetreten sind, jetzt welche auftreten. Es scheint mir eher ein Beleg dafür, dass unter Eliglustat mehr SUEs auftreten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Conrad, bitte.

**Frau Conrad:** Meine Frage bezieht sich auf die Patientengruppe der ENCORE-Studie. Außer dem Bedürfnis, auf eine orale Therapie umzusteigen, das die Patienten haben, zu dem wir meines Wissens keine belastbaren Daten aus den Studien haben, gibt es noch medizinische Gründe, warum gut eingestellte Patientinnen und Patienten auf die orale Therapie mit Eliglustat umgestellt werden sollten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Menth.

**Frau Dr. Menth (Genzyme):** Die Patienten haben sich grundsätzlich entschieden, an der randomisierten Studie teilzunehmen. Das heißt, sie haben sich nicht per se für einen Studienarm entschieden, sondern nur für die Beteiligung an dieser Studie, zwar wissend und in der Hoffnung, die orale Therapie zu bekommen. Aber grundsätzlich ist der Wechsel von einer Therapie zur anderen nur aufgrund des Studiendesigns und aufgrund der Randomisierung und der Zuordnung in der Studie erfolgt. – Ist Ihre Frage damit beantwortet?

(Frau Conrad: Ja!)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr vom Dahl.

**Herr Prof. Dr. vom Dahl (ASIM):** Vielleicht noch zu den medizinischen Gründen. Ich kann das nur aus der Praxis sagen. Wir haben etwa 70 Gaucher-Patienten, ungefähr 15 haben nachgefragt. Da in Deutschland zu nahezu 100 Prozent die Infusionstherapie in den Praxen hervorragend läuft – überall um die Ecke ist eine Praxis oder eine Einrichtung, wo man das machen kann; in anderen Ländern ist die Nachfrage ganz anders, weil die Infrastruktur nicht so gut ist –, gibt es überwiegend soziale, aber ganz viele berufliche Gründe. Vielleicht noch meine Bitte, das auf jeden Fall zu würdigen: Es sind überwiegend die Jungen, Berufstätigen, Aktiven, die sehr froh wären, wenn sie von diesen stigmatisierenden zweiwöchentlichen Terminen – es gibt einen kleinen Prozentsatz, die müssen jede Woche kommen, es gibt auch einen Teil, die müssen nur einmal im Monat kommen – wegstören. π x Daumen sind es 20 Prozent.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Weitere Fragen, Ergänzungen? – Herr Niederau.

**Herr Prof. Dr. Niederau (DGVS):** Es gibt natürlich auch unter der Enzyersatztherapie Patienten, die nicht so gut ansprechen, wie wir das möchten, zum Beispiel was die Knochen angeht. Nach den ersten Knochendaten zu Eliglustat könnte ich mir durchaus vorstellen, dass Patienten, die mit ihren Knochen unter Enzyersatztherapie nicht zufrieden sind, gerne wechseln würden. Dazu gibt es keine richtigen Daten; Sie haben völlig Recht. Aber es mag auch medizinische Gründe geben oder Allergien auf Infusionen. Die gibt es zwar selten, aber es gibt sie. Es mag auch medizinische Gründe geben, warum die eine Therapie gegen eine andere gewechselt wird. Es ist für einen Patienten ein großer Vorteil, wenn grundsätzlich ein Wechsel möglich ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Professor Plöckinger. Dann ist endgültig Feierabend.

**Frau Prof. Dr. Plöckinger (Charité):** Ich würde das gerne bestätigen. Die Enzyersatztherapie per Infusion kann zum Teil existenzgefährdend sein. Wir haben Patienten, die auf eine Therapie verzichten, weil sie durch die Abwesenheit vom Arbeitsplatz diesen gefährden, die kein gesichertes Arbeitsverhältnis haben. Das ist natürlich ein Zustand, wo eine orale Therapie wirklich die absolute Lösung ist. Das ist nicht so selten. Die Patienten werden durch die Infusion arbeitsfähig, was sie vorher nicht waren, möchten auch arbeiten, aber kommen wegen der Art der Therapie nicht in die Lage, das beim Arbeitgeber entsprechend durchzusetzen. Das ist kein seltenes Problem. Ich glaube, das können Sie alle nachvollziehen. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Niemeyer, ein letztes Wort, weil Sie Patientenvertreter sind.

**Herr Niemeyer:** Ganz herzlichen Dank, Herr Hecken. – Ich wollte zum Stichwort medizinische Gründe etwas hinzufügen. Es ist eine psychische Belastung für den Patienten, regelmäßig die intravenöse Behandlung zu bekommen. Oftmals berichten die Patienten von vernarbtem Gewebe, was letztendlich dazu führt – das war auch bei uns der Fall gewesen –, dass die Ärztin, die infundiert hat, irgendwann selber unter Stress gestanden hat. Das hat dazu geführt, dass beide, sowohl Patient als auch Arzt, psychisch wahnsinnig unter Stress gestanden haben. Es gibt genügend Patienten, die, wenn sie regelmäßig die intravenöse Therapie bekommen, einen Wahnsinnshorror vor dieser Infusion haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich glaube, wir haben jetzt den Vorteil der Arzneimitteltherapie durch eine nicht intravenöse Therapie erschöpfend erörtert. Vergessen worden zu erwähnen ist, dass man bei der Hinfahrt zur Infusion auch Opfer eines Verkehrsunfalles werden kann. Das ist, wenn man nur in die Apotheke fährt, seltener, das Risiko ist geringer. – Dass das ein Unterschied ist, ist doch klar. Vor diesem Hintergrund können wir, glaube ich, diesen Themenkomplex an dieser Stelle abschließen. – Herr Schulz, Sie haben das letzte Wort, um aus Ihrer Sicht zusammenzufassen, was heute an wesentlichen Dingen besprochen worden ist.

**Herr Dr. Schulz (Genzyme):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Vielen Dank für die Fragen. Ich habe im Eingangsstatement schon darauf hingewiesen, dass wir heute die Missverständnisse klären wollen, die aus unserer Sicht existieren. Da es keine weiteren Fragen von Ihrer Seite gibt, gehe ich davon aus, dass wir Ihre offenen Fragen beantworten konnten.

Mir ist wichtig, zum Schluss zusammenzufassen, dass wir hoffen, dass wir Ihnen darlegen konnten, dass es sich bei Eliglustat um eine Therapieoption in der Erstlinie handelt, die in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit mit der Enzyersatztherapie absolut vergleichbar ist, dass insbesondere auch in Bezug auf die Therapielast der Patienten, hervorgerufen durch die zweiwöchige Infusion für mehrere Stunden, ein Vorteil durch die orale Gabe gegeben ist. Bei Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz sind wir der Überzeugung, dass Eliglustat einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 hat. Wir freuen uns auf das weitere Verfahren. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für die spannende Diskussion. Nur damit Sie Verständnis haben: Ich habe am Ende ein bisschen auf die Tube gedrückt, weil wir noch eine Truppe vor der Tür sitzen haben, die schon eine ganze Stunde wartet. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, sicherlich zu werten und zu würdigen haben. Wir werden uns mit der Fragestellung beschäftigen müssen: Welche Auswirkungen hat das Milzvolumen auf die Befindlichkeit des Patienten, auf die Lebensqualität? Wir werden uns mit der Form der oralen Darreichung und deren Vor- bzw. Nachteilen oder sonstigen Dingen zu beschäftigen haben.

Danke, dass Sie da waren. Viel Spaß draußen in der Hitze! Wir dürfen im Kühlen bleiben. Bis zum nächsten Mal!

Schluss der Anhörung: 12.55 Uhr