

Mündliche Anhörung



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

hier: Idebenon

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. Februar 2016
von 10.04 Uhr bis 11.14 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Santhera Pharmaceuticals GmbH**:

Herr Dr. Weber
Herr Dr. Schupp
Herr Dr. Meier
Herr Dr. Volmer

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e. V. (DOG)**:

Herr Prof. Dr. Ziemssen
Herr Prof. Dr. Rütger

Angemeldeter Teilnehmer für das **Klinikum der Universität München**:

Herr Prof. Dr. Klopstock

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.04 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Herren – es ist ja keine Dame heute bei den Gästen dabei –, herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Raxone®. Wir haben es hier mit einem Orphan Drug, das unter „exceptional circumstances“ von der EMA zugelassen worden ist, zu tun.

Basis des heutigen mündlichen Anhörungsverfahrens ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 4. Januar 2016. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Santhera Pharmaceuticals, dann die DOG und der Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (BVA), dann Herr Professor Dr. Klopstock vom Klinikum der Universität München und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss für das Protokoll auch die Teilnahme an der heutigen Anhörung festhalten. Ich begrüße zum einen Herrn Dr. Weber, Herrn Dr. Schupp, Herrn Dr. Meier und Herrn Dr. Volmer von Santhera, dann Herrn Professor Ziemssen und Herrn Professor Rüther, dann Herrn Professor Klopstock sowie Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner. – Ansonsten ist keiner mehr da, der nicht aufgerufen worden ist.

Wir führen Wortprotokoll; dieser Hinweis muss erfolgen. Vor diesem Hintergrund würde ich ganz herzlich darum bitten, dass Sie jeweils Ihren Namen sowie entsendendes Unternehmen bzw. Institution benennen, bevor Sie das Wort ergreifen, und auch das Mikrofon benutzen.

Bevor ich dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort gebe, um einige zusammenfassende Bemerkungen zur Dossierbewertung des G-BA zu machen, möchte ich zunächst einige Punkte adressieren, die für uns heute von besonderer Bedeutung sind. Da stellt sich zum einen die Frage, ob und inwieweit die Ergebnisse aus der modifizierten ITT-Population hier Berücksichtigung finden können bzw. sollen, dann, welche Bedeutung die supportiven Ergebnisse für die Nutzenbewertung haben, und schließlich ist für uns natürlich die Frage des Stellenwertes des Wirkstoffes in der Therapie interessant, weil wir es hier ja mit einem – wir sprechen üblicherweise über neue Wirkstoffe – doch sehr früh in die Versorgung gekommenen Wirkstoff zu tun haben. Die EMA hat ja die Zulassung mit einigen Auflagen versehen. Es sollen weitere Langzeitdaten zur Sicherheit und Wirksamkeit in Form eines Registers erhoben werden, einer offenen Interventionsstudie, und die Patienten aus dem Expanded-Access-Programm sollen nachverfolgt, ihre Daten aufbereitet und dann auch wieder vorgelegt werden. Jährlich will die EMA auch eine Neubewertung der Zulassung, basierend auf der Auflagenerfüllung, erteilen. Das zeigt, dass wir uns hier wirklich noch in einem sehr frühen Stadium befinden. Entsprechend groß ist natürlich auch unser Interesse, möglicherweise die Evidenz, die nur Basis unserer Bewertungen hier sein kann, im Rahmen der heutigen Anhörung noch ein Stück weit auf eine bessere und breitere Grundlage zu stellen.

Ich schlage vor, dass zunächst der pharmazeutische Unternehmer Gelegenheit erhält, die aus seiner Sicht wichtigen Punkte – also bitte nicht komplett die Stellungnahme zur Dossierbewertung noch einmal vortragen – hier in den Fokus zu rücken, damit wir dann in einer Frage-Antwort-Runde die noch offenen Fragen klären können. Wer möchte beginnen? – Herr Meier, bitte.

Herr Dr. Meier (Santhera Pharmaceuticals): Meine sehr verehrten Damen und Herren, guten Morgen! Als Gründer und CEO des Unternehmens freut es mich außerordentlich, heute an dieser Sitzung teilnehmen zu dürfen. Nach einer mehr als zehnjährigen Entwicklungsarbeit hat die Europäische Arzneimittelbehörde EMA im vergangenen Spätsommer das Medikament Idebenon als erstes Arzneimittel unter außergewöhnlichen Umständen zur Behandlung von LHON zugelassen.

Idebenon ist ein Orphan-Arzneimittel und das erste und derzeit einzige Medikament, das den Verlauf der Krankheit, die unbehandelt zur dauernden Erblindung führt, positiv beeinflussen kann. Die EMA hat in ihrer Beurteilung die Gesamtheit aller verfügbaren Daten zur Nutzen-Risiko-Bewertung herangezogen, als da sind: die derzeit einzige randomisiert kontrollierte Studie RHODOS, Wirksamkeitsdaten aus einem Early-Access-Programm, das das CHMP gleichbedeutend mit einer offenen Studie einstufte, und drittens die größte Fallzahlsammlung, die bisher erhoben wurde.

Unter Berücksichtigung aller vorhandenen Daten votierte das CHMP einstimmig für eine positive Nutzen-Risiko-Einschätzung von Idebenon zur Behandlung des Sehschärfeverlustes von LHON-Patienten. Dabei wurden zwei therapeutische Aspekte herausgestellt, nämlich dass Idebenon erstens bei neu diagnostizierten Patienten weiteren Sehverlust verhindern kann und zweitens bei bereits stark betroffenen Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der zentralen Sehschärfe bewirken kann.

Ich möchte mich schon jetzt an dieser Stelle bei Ihnen bedanken, dass Sie uns die Möglichkeit geben, Fragen zu beantworten, und zwar sowohl Ihre Fragen als auch die der anwesenden Interessensgruppenvertreter. – Besten Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Ich schaue in die Runde: Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Herr Dr. Heckemann.

Herr Dr. Heckemann: Hinsichtlich der zweiten Gruppe, die Sie gerade genannt haben, würde mich interessieren: Gibt es irgendwelche zu erwartenden Unterschiede oder schon beobachtete Unterschiede bei dieser Erkrankung, die ja progredient verläuft, aber wohl relativ schnell zu einem Endpunkt kommt, hinsichtlich der Tatsache, wie lange dieser Endpunkt schon besteht? Ist es also genau so gleich, ob jemand diese mehr oder weniger vollständige Erblindung gerade erst seit einem Vierteljahr hat oder schon seit zehn Jahren hat, oder kann man da Unterschiede in der Wirksamkeit dieses Medikamentes nachweisen?

Herr Dr. Weber (Santhera Pharmaceuticals): Wir haben Daten gesammelt vom Beginn der Symptomentwicklung bis fünf Jahre nach Ende der Symptomentwicklung und haben Responder gesehen bis einschließlich vier Jahre nach Ende der Symptomentwicklung. Darüber hinaus gibt es zurzeit keine Daten. Wir werden aber weiter Daten im Registry im Rahmen des Post-Approval-Commitments sammeln und die ungefähr 2020 auch vorliegen haben. Dann werden wir auch über Daten jenseits von fünf Jahren berichten können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Dr. Heckemann.

Herr Dr. Heckemann: Also Sie würden es nicht ausschließen, dass am Ende auch Patienten, die schon 20 Jahre diesen Zustand haben, davon profitieren könnten?

Herr Dr. Weber (Santhera Pharmaceuticals): Wir haben keine Daten, die belegen, dass das der Fall sein könnte. Wir haben aber auch keine Daten, die zeigen, dass es da keine Response mehr gibt. Es gibt dazu einfach nach allen Literatur- und Expertendiskussionen, die wir haben, keine dokumentierten Beobachtungen. Wir haben natürlich auch mit Anwendern gesprochen. Wir haben keine Fälle des Therapieversagens von Idebenon nach fünf Jahren dokumentieren können; wir haben aber auch keine des späteren Nutzens dokumentieren können. Das ist eine Frage, die wir jetzt einfach noch klären müssen. Aber vielleicht können die Experten dazu Stellung nehmen, sofern sie andere Informationen dazu haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Professor Klopstock.

Herr Prof. Dr. Klopstock (Klinikum der Universität München): Ich schließe mich dem an. Anlässlich haben wir keine Daten, die über diese fünf Jahre hinausgehen. Aus medizinischer und biologischer Sicht ist es natürlich relativ unwahrscheinlich, dass ein Patient, der zehn Jahre lang stabil auf einem schlechten Visusniveau ist, dann noch von der Behandlung profitiert; also ich würde schon denken, dass es aus medizinischer Sicht unwahrscheinlicher ist. Aber letztlich haben wir Daten dazu noch nicht vorliegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Also ganz grob kann man, denke ich, zustimmen, dass es natürlich keinen Sinn macht, Patienten, die schon eine fortgeschrittene Atrophie haben, zu behandeln. Das ist die Situation. Man geht auch nicht mit einem Brathähnchen zum Tierarzt. Wenn die Zellen abgestorben sind, kann man da nichts revitalisieren.

Auf der anderen Seite müssen wir bei den weichen Begriffen wie „Ansprechen“ oder „positiv beeinflussen“ oder auch „klinisch relevant“ doch ein bisschen nachhaken, was das bedeutet. Ist das wirklich eine Änderung der Lebensqualität? Beim Lesen auf einem Sehzeichenchart in einem Abstand von 1 m muss man sich fragen: Spielen hier Gewöhnungs- und Lerneffekte eine Rolle? – Da ist leider die methodische Kritik zu berücksichtigen, die wir von der Fachgesellschaft an die Studien hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage, Herr Heckemann.

Herr Dr. Heckemann: Entschuldigung, dass es jetzt in einen Dialog ausartet, aber ich muss noch einmal nachfragen: Sie sagten „abgestorben“. Ich hatte bisher die Information bekommen, dass es so wäre, dass die Zellen nur in eine Art Inaktivitätszustand übergehen und gar nicht primär absterben; sonst hätte ich die Frage ja gar nicht gestellt.

Herr Prof. Dr. Rütther (DOG): Es ist so, dass ein Absterben zu beobachten ist. Das kann man mit mehreren Methoden sehen. Wir sehen das als Augenärzte, wenn wir uns den Sehnerv anschauen: Er wird hell und blass; das ist ein Zeichen für eine Atrophie. Man kann heutzutage mit der optischen Kohärenztomographie auch gut die Nervenfasern messen. Da sieht man eben, dass die nicht mehr vorhanden sind.

Es gibt aber eine sehr große Bandbreite der Atrophien. Ich erinnere mich an einen Patienten, der vor 22 Jahren einen Sehverlust gehabt hat, und mir ist aufgefallen, dass der eine der beiden Sehnerven eine minimale Atrophie hatte, die ihm zwar die Sehschärfe nahm, aber ansonsten sah der Sehnerv sehr gut aus. Und bei dem habe ich auch nach 22 Jahren einen Versuch mit Idebenon gemacht, leider erfolglos, da ist $n=1$. Aber da hat man dann schon Hoffnung, dass durch die Nachbarschaft des sehr gesunden Gewebes eventuell noch positive Einflüsse bewirkt werden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch einmal Herr Klopstock, bitte.

Herr Prof. Dr. Klopstock (Klinikum der Universität München): Auch ich will das nur kurz bestätigen. Ich glaube, wir sind uns alle einig, dass abgestorbene Nervenzellen durch Idebenon nicht wieder zum Leben erweckt werden können. Es geht nur um funktionell erhaltenes Gewebe, funktionell geschädigtes, aber vital erhaltenes Gewebe, das man eventuell noch mit dem Wirkstoff rescuen kann. Und nach langen Verläufen ist zwar, wie Herr Professor Rütther gerade sagte, ein Teil der Fasern atrophiert und nicht mehr zu retten, aber ein anderer Teil der Fasern ist nur funktionell beeinträchtigt und möglicherweise zu retten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Sixtensson, dann Frau Teupen.

Frau Dr. Sixtensson: Uns ist aufgefallen, dass Sie von der ITT-Population, also von allen randomisierten Patienten – das waren insgesamt 85 Patienten – 3 Patienten ausschlossen aufgrund von fehlenden Daten zur Sehschärfe zu Follow-up oder zu Baseline. Wenn wir uns Ihre Analyse anschauen, dann sehen wir aber, dass bei den verbliebenen Patienten, die in der ITT-Population weiterhin inbegriffen waren, auch Daten fehlten, die Sie mittels MMRM-Methode imputierten – bzw. diese Methode imputiert. Können Sie dazu noch mal etwas sagen? – Danke.

Herr Dr. Meier (Santhera Pharmaceuticals): Zu den 3 ausgeschlossenen Patienten in der ITT-Population kann ich Folgendes sagen: Wir haben, als die Datenbank komplett war und im Prinzip zur Verfügung stand – da noch verblindet –, die Daten angesehen und festgestellt, dass bei 3 Patienten in der Feststellung des Sehvermögens im ETDRS-Chart Fehler gemacht wurden bei der Messung. Einmal wurde die Distanz von 4 m nicht auf 1 m verkürzt, obwohl der Patient nur weniger als 20 Buchstaben lesen konnte, was per Protokoll hätte gemacht werden müssen, und in dem zweiten Fall war es offensichtlich so, dass Eintragungsfehler in das Case Record Form stattfanden; denn da wurde der Patient mal plötzlich schlechter und besser, und wir hätten nicht mit Sicherheit sagen können, dass die Eintragungen richtig erfolgten. Wir wussten nicht, wie die Patienten den Ausgang beeinflussen, so haben wir prospektiv, bevor die Daten entblindet wurden, diese 3 Patienten aus der ITT-Analyse aller Sehschärfetests entnommen.

Frau Dr. Sixtensson: Das beantwortet aber nicht die Frage, warum Sie, wenn man das jetzt als fehlende Werte deuten würde, diese dann nicht in der Analyse mitberücksichtigt haben, weil die MMRM-Methode ja schon zulässt, dass Daten auch fehlen können – was ja auch bei anderen Patienten der Fall war.

Herr Dr. Meier (Santhera Pharmaceuticals): Absolut richtig. In der statistischen Methode können Sie Daten, die fehlen, errechnen, ergänzen, wie auch immer das zu beziffern ist. In dem konkreten Fall war es so: Die Daten zu diesen 3 Patienten fehlten offenbar nicht, sondern da waren Eintragungen fehlerhaft. Da wurde also fehlerhaft eingetragen oder fehlerhaft gemessen. Und wir haben eben vor der Entblindung festgestellt, dass es in der Aufzeichnung klare Widersprüche bzw. einen groben Protokollverstoß gab, weil die Messung nicht auch noch bei 1 m durchgeführt wurde, obwohl sie in der Vergangenheit, also bei früheren Visiten, so gemessen wurde, sodass wir prospektiv diese 3 Patienten ausgeschlossen haben, um in der doch relativ überschaubaren Größe der Studie nicht einen Bias zu introduzieren, dessen Konsequenz wir nicht mehr hätten einschätzen können.

Es ging also nicht um fehlende Daten, sondern eher um fehlerhafte Messungen oder Fehler bei Eintragungen in das Case Record Form. Das ist auch im Studienbericht dokumentiert, und es wurde prospektiv auch per Unterschrift durch den Studienleiter und durch den Monitor bestätigt, dass diese Fehler vorliegen. Es ist völlig klar dokumentiert, warum das zum Ausschluss dieser 3 Patienten geführt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Kulig.

Herr Dr. Kulig: Und bei den anderen handelt es sich tatsächlich um fehlende Werte, das heißt, die Patienten sind nicht zur Visite gekommen? Auch diese normale ITT-Analyse beinhaltet ja sechs fehlende Werte.

Herr Dr. Meier (Santhera Pharmaceuticals): Also das kann ich jetzt im Einzelfall nicht nachvollziehen, was da konkret der Grund war. Aber es gibt natürlich immer Ausfälle, dass die Patienten nicht zur Visite kommen oder einfach zu einer späteren Visite erscheinen.

Im Übrigen muss ich sagen, dass der prospektive Ausschluss dieser 3 Patienten in der ITT-Population vom CHMP nicht infrage gestellt wurde.

Herr Dr. Kulig: Genau. Damit würde ich nämlich zur nächsten Frage nach dem einen Ausschlusspatienten, bei dem Sie ja dann eine mITT-Analyse gemacht haben, kommen. Es wurde ja ein Patient, der am Anfang relativ früh gute Verbesserungen hatte, ausgeschlossen, was uns schon wundert. Eigentlich – ich glaube, das ist wissenschaftlicher Konsens – ist die ITT-Analyse so die beste konservative Methode, um wirklich relativ sicher sagen zu können, wenn sich was zeigt: Da ist ein Effekt. Hier sehen wir gerade, dass durch diesen Ausschluss dann gewisse Ergebnisse signifikant werden. Natürlich ist es ein variables Krankheitsbild – ich denke, das können die Kliniker vielleicht auch noch einmal bestätigen –, und wenn es spontan – was heißt spontan? – verläuft, gibt es dann solche Verläufe. Es ist uns jetzt nicht einsichtig, weshalb dieser Patient ausgeschlossen werden sollte.

Herr Dr. Meier (Santhera Pharmaceuticals): Ich kann gern erklären, wie wir dazu gekommen sind: Wir hatten im Zuge des ersten Verfahrens vom CHMP den Auftrag erhalten, sämtliche Verläufe der 85 oder eben der 82 Patienten in der ITT-Population darzustellen, und zwar über alle Visiten, und Anstrengungen zu unternehmen, auch die vor Studieneinschluss erhobenen Messdaten im Visus von den Sites zu erheben und diese für alle 82 Patienten darzustellen, und zwar mit dem Auftrag, ganz konkret die Patienten zu identifizieren, die möglicherweise einen Einfluss auf das Resultat hatten, also Outlier der Analyse. Und da ist eben aufgefallen, dass dieser Patient, Patient 23, sich schon vor Einschluss verbessert hat und zwischen Screening und Baseline noch mal ganz klar verbessert hat. Das haben wir dem CHMP aufgezeigt, und die haben gesagt, wir sollen den mal aus der Analyse nehmen. Es ist jetzt so, dass es ein Placebo-Patient war, der sich stark verbessert hat. Wenn wir umgekehrt einen Idebenon-behandelten Patienten gehabt hätten, der das Gleiche gezeigt hätte, hätte das CHMP natürlich auch darauf bestanden, den rauszunehmen. Also das ist ein Resultat einer Vorgabe des CHMP, gezielt nach Patienten zu suchen, die das Ergebnis hätten beeinflussen können, und da ist der Patient 23 aufgefallen.

Herr Dr. Weber (Santhera Pharmaceuticals): Vielleicht noch mal, um das in einen Kontext zu setzen: Wenn Sie die Effektgröße zwischen der ITT- und mITT-Population sehen, und sich die Konfidenzintervalle angucken, stellen Sie fest, dass die so unterschiedlich nicht sind. Es rutscht dann zwar, durch den herausgenommenen Outlier werden die Konfidenzintervalle etwas kleiner, und Sie haben dann plötzlich einen p-Wert, wo Sie vorher nur 0,1 hatten, aber im Trend, denke ich, ist die Aussage, dass Sie einen positiven Effekt sehen, der im Trend oder Signifikanzbereich ist, je nachdem, welche Analyse Sie angucken, nicht durch die Art mITT oder ITT verändert. Also die Effektgröße, wenn Sie sich das angucken, ändert sich nicht furchtbar; die Konfidenzintervalle ändern sich etwas. Und deshalb, glaube ich, muss man sagen: Die mITT-Analyse würde maximal besagen, dass der Effekt eher etwas größer oder robuster ist, wenn man Outlier ausschließt. Ich denke, das ist die Interpretation, zu der wir gekommen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Ziemssen, auch zur Problematik der Spontanheilung.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Wir haben es ja mit einer ganz schwierigen Erkrankung zu tun, die nicht nur selten ist – das kann man dem pharmazeutischen Unternehmer nicht anlasten; deshalb ha-

ben wir ja hier ein Orphan Verfahren –, sondern auch sehr heterogen. Wir haben hier unterschiedliche Mutationen im Bereich der Mitochondrien, die auch für sich wiederum eine unterschiedliche Heteroplasmie haben oder auch eine unterschiedliche Penetranz. Und deshalb interessiert uns natürlich schon auch, wenn wir uns im Grenzbereich der statistischen Signifikanz bewegen: Inwieweit könnte das klinisch relevant sein? Welchen Patienten behandeln wir? Wer profitiert wirklich davon? Und da interessiert uns natürlich auch so was wie: Wie verteilen sich die Mutationen, die wir vor allem im deutschen Patientengut zu erwarten haben, innerhalb der Studien? Und: Welche Hinweise könnte man jetzt heute einem klinisch tätigen Arzt geben, bei welchem Patienten sollte sinnvollerweise ein Behandlungsversuch unternommen werden?

Da sehen wir natürlich noch relativ viele offene Fragen; deshalb hat die Kommission der DOG sich dafür entschieden, unabhängig von diesem Monitoring der EMA zu empfehlen, die in Deutschland behandelten Patienten auch weiter zu monitoren und diese Erfahrungen einfach zu sammeln.

Wir sehen Probleme in der Erhebung der funktionellen Outcome-Parameter. Die Gesichtsfelderfassung war nach unserer Einschätzung unzureichend, weil diese Patienten – so müssen Sie sich das vorstellen – einen zentralen Gesichtsfeldausfall haben, und wenn Sie bei diesen Patienten – das ist sehr schwierig, zugegebenermaßen – nicht die Fixation überprüfen können, dann messen Sie irgendwo im Rauschen. Auf der anderen Seite haben wir eben diese Arten von teilweise spontaner Erholung oder aber auch Adaptationsmechanismen, gerade bei Patienten, deren Sehverschlechterung erst kurze Zeit – ein, zwei, drei Jahre – zurückliegt; und deshalb muss man hier wirklich sehr vorsichtig und kritisch hinschauen und lernen, wer bzw. welche Subgruppe dann wahrscheinlich im Endeffekt wirklich davon profitiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage Herr Vöcking, dann Frau Teupen.

Herr Dr. Vöcking: Herr Professor Ziemssen, ich habe eine Anschlussfrage. Wenn Sie sagen, dass es für den behandelnden Arzt so schwierig ist, festzustellen, welcher Patient/welche Patientin für die Behandlung geeignet ist: Bedarf es denn einer besonderen Qualifikation des Augenarztes, oder kann das dann jeder machen, ist jeder und jede geeignet?

Herr Prof. Dr. Rüther (DOG): Jeder Augenarzt kann alles.

(Heiterkeit)

– Das ist natürlich nicht richtig. – Es ist so, dass man die Diagnose eigentlich sehr gut stellen kann – wenn man an diese Erkrankung überhaupt denkt. Zum Stellen dieser Diagnose gehört heutzutage dazu, dass man eine genetische Analyse durchführt. Wenn man eine solche genetische Analyse veranlasst hat, dann weiß man auch, zu welchem Kollektiv ein Patient gehört; das heißt, es wird geklärt, ob es eine Mutation gibt, wo eine Spontanverbesserung wahrscheinlich ist, oder ob es eine gibt, wo das nicht so wahrscheinlich ist. Im Grunde kann das eigentlich jeder Augenarzt entscheiden, aber in der Praxis ist es natürlich anders. In der Praxis ist es schon sinnvoll, diese Patienten in Zentren zu behandeln, wenn Sie das meinen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Vielleicht dazu noch ergänzend: Wir haben darüber sogar mit dem Berufsverband gesprochen, der aus berufspolitischer Sicht eigentlich bewusst vermeidet, irgendwelche Barrieren oder Qualitätsforderungen einzuziehen. Trotzdem sind wir einvernehmlich zu der Schlussfolgerung gekommen, dass es hier wirklich Sinn macht, auf Expertise und Erfahrung zu setzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Klopstock, bitte.

Herr Prof. Dr. Klopstock (Klinikum der Universität München): Ich stimme zu, dass diese Diagnose eigentlich jeder Augenarzt stellen können sollte. Das Entscheidende ist die Awareness für die Erkrankung: Es ist eine seltene Erkrankung, und man muss daran denken. Wenn man daran denkt, ist die Diagnose eigentlich relativ straightforward und muss durch den Gentest bestätigt werden. Den Gentest machen wir immer; innerhalb von vier Wochen haben wir das Ergebnis.

Ich wollte an folgendem Punkt einhaken: Es geht so ein bisschen in die Richtung, dass die Art der Mutation für die Entscheidung wichtig sein könnte, ob behandelt werden soll oder nicht. Das sehe ich nicht ganz so. Es ist richtig, dass diese Mutationen unterschiedlich benigne oder maligne sind. Die 11778-Mutation, die häufigste Mutation, ist die schwerste der Mutationen, sie entfaltet den biologisch schwersten Effekt; entsprechend haben diese Patienten die geringste Wahrscheinlichkeit auf Erholung. Die 14484-Mutation ist die gutartigste der Mutationen mit einer relativ hohen Rate an spontaner Erholung; das sind aber nur circa 15 Prozent aller Patienten. Ich würde davor warnen, zu sagen, man wartet bei den 14484-Patienten, ob sie sich spontan erholen. Alles, was wir bis jetzt bei Idebenon gelernt haben, ist, dass es die Erholungswahrscheinlichkeit erhöht. Ich würde das ungern gerade den Patienten vorenthalten, die schon sozusagen aus eigener Biologie heraus eine relativ hohe Chance haben, sich zu erholen. Ich denke, gerade diese Patienten kann man mit Idebenon noch einmal gut boostern.

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

Herr Dr. Meier (Santhera Pharmaceuticals): Hat sich erledigt, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Teupen, bitte, und dann Herr Dr. Heckemann.

Frau Teupen: Wir begrüßen es natürlich sehr, dass Sie die Lebensqualität erhoben haben. Jetzt haben Sie im Dossier geschrieben, dass die Veränderung eigentlich nicht mehr so relevant ist, also nicht signifikant, weil die Sehschärfe an sich die Lebensqualität, wie Sie sagen, schon abbilden würde. Darüber kann man natürlich diskutieren. Vielleicht können Sie dazu noch einmal eine kurze Einschätzung geben.

Dann noch meine Frage: Wieso haben Sie sich für den VF-14 entschieden und haben beispielsweise nicht den NEI-VQ-25 genommen, der ja schon in einer ähnlichen Indikation vom G-BA akzeptiert wurde? Da würden wir noch gerne ein paar Informationen haben.

Herr Dr. Meier (Santhera Pharmaceuticals): Das ist historisch bedingt. 2006, als wir die Studie geplant haben, waren einzig Daten verfügbar, die Hinweise lieferten, dass man eventuell so eine Skala wie den VF-14 nutzen könne. Das heißt, wir haben uns dazu entschlossen, diesen Parameter mitlaufen zu lassen, obwohl wir wussten, dass er nicht für diese Indikatoren entwickelt wurde.

Darüber hinaus wurde noch Clinical Global Impression of Change gemessen. Ich möchte anfügen, dass auf spezifische Anfrage das CHMP am Tag 180 des Verfahrens noch einmal nachgefragt wurde, ob denn eine Korrelation zu dem Parameter „Clinical Global Impression of Change“ besteht. Es war so – das wurde in der Antwort auch eingereicht –, dass wir statistisch signifikante Korrelationen zwischen dem primären und sekundären Endpunkt zu Clinical Global Impression of Change und zwischen den Respondern, also denjenigen, die sich um zwei Zeilen verbessert haben, und den Nicht-Respondern einen statistisch signifikanten Unterschied hatten. Also Patienten, die sich klinisch relevant verbessern, haben auch einen Benefit im Clinical Global Impression of Change.

Der VF-14 ist unseres Erachtens – das haben wir dem CHMP auch detailliert dargelegt – für die LHON-Erkrankung nicht geeignet. Es gibt meines Wissens aber auch nichts Adäquateres für LHON; doch da müssten Sie die Experten fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich Herrn Dr. Heckemann.

Herr Dr. Heckemann: Noch eine Frage an Herrn Professor Klopstock. Sie hatten gesagt, dass erst einmal der Gentest gemacht wird, bevor man therapiert. Mich würde interessieren: Bei wie vielen Patienten, bei denen man eine Indikation für einen Gentest sieht bzw. bei denen ein Gentest gemacht wird, kommt denn ein positiver Befund heraus? Was ist, wenn es da nennenswert andere gibt, dafür der Grund? Ein Grund kann ja sein, dass es noch andere Erkrankungen gibt, die zu einem relativ kurzfristigen Visusverlust führen. Wie viele sind das? Wird der Sehtest jetzt eigentlich nur bei denen gemacht, bei denen schon vorher klinisch klar ist, dass sie das haben oder dass da eigentlich etwas herauskommen müsste, oder gibt es da auch sehr viele Negativbefunde?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu Herr Professor Rütther.

Herr Prof. Dr. Rütther (DOG): In der Realität ist es so, dass fast jeder LHON-Patient erst einmal als Patient mit Sehnerventzündung in die Praxis oder in die Klinik kommt; denn die Klinik ist sehr ähnlich: Es gibt einen relativ raschen Sehverlust, es sind junge Leute. Da denkt jeder sofort, das könnte eine Sehnerventzündung sein. Viele werden auch so behandelt. Es ist dann die Aufgabe, aufgrund bestimmter Symptome oder auch aufgrund der Familiengeschichte des Patienten an diese Differenzialdiagnose überhaupt zu denken. Das ist – da hat Herr Professor Klopstock vollkommen Recht – das eigentliche Problem: Man muss daran denken. Wenn man daran denkt, dann ist es unbedingt erforderlich, eben auch, um die Diagnose Sehnerventzündung zu entkräften und entsprechende, zum Teil sehr invasive Therapien zu verhindern, eine solche genetische Analyse zu machen. Ohne das geht es nicht.

(Herr Prof. Dr. Klopstock (Klinikum der Universität München): Darf ich kurz ergänzen?)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne.

Herr Prof. Dr. Klopstock (Klinikum der Universität München): Ich stimme dem zu, gerade bezüglich der Sehnerventzündung. Das ist ein häufiges Problem in der anfänglichen Differenzialdiagnose. Wir haben aber relativ häufig den Fall – das ist ja eine Erkrankung, die über die mütterliche Linie vererbt wird –, dass es eine positive Familienanamnese gibt. Manchmal ist es nicht ganz so offensichtlich, weil Frauen ja sehr viel seltener betroffen sind; wenn man also nur nach Vater und Mutter fragt, dann übersieht man häufig eine positive Familienanamnese. Das heißt, man muss ganz gezielt auch nach der etwas entfernteren Verwandtschaft fragen, insbesondere nach den Brüdern der Mutter oder den Brüdern der Großmutter mütterlicherseits. Dann kommt häufig heraus, dass in diesen früheren Generationen schon ein Fall von LHON bekannt ist oder zumindest ein Fall von nicht eingeordneter Blindheit. Das hilft dann natürlich auch deutlich weiter. Für den Fall, dass zum Beispiel bereits ein Onkel unter LHON leidet – gesichert mit Mutationsnachweis –, kann man davon ausgehen, dass der Neffe ebenfalls diese Erkrankung hat, wenn er die typische Symptomatik hat. Dann kann man mit der Therapie beginnen, ohne dass das Ergebnis des Gentests vorliegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu konkret, Herr Heckemann? Ich habe auch noch weitere Wortmeldungen.

Herr Dr. Heckemann: Meine Frage war eigentlich: Wie viel Prozent der diesbezüglich durchgeführten Gentests in Deutschland sind positiv?

Herr Prof. Dr. Klopstock (Klinikum der Universität München): Über 90 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann gehen wir jetzt weiter in der Rednerliste. Herr Heckemann war gerade. Jetzt haben wir Herrn Kulig, dann Frau Gloistein, dann Herrn Rodewyk und dann Herrn Gehrig.

Herr Dr. Kulig: Wir haben ja schon gehört, dass es ein heterogenes Krankheitsbild ist, auch, dass es verschiedene Mutationen gibt. Sie haben vorhin gesagt, Sie würden gerne die deutschen Patienten im deutschen Zentrum nachbeobachten. In den Baseline-Charakteristika wurden drei verschiedene Mutationen aufgeführt. Meine erste Frage ist: Gibt es nur diese drei, kennt man nur diese drei, kann man nur diese drei testen?

Eine weitere Frage ist: Wir haben gesehen – das ist schon auffällig –, dass es in den drei Zentren der Studie zum primären Endpunkt recht unterschiedliche Ergebnisse, recht unterschiedliche Effekte gibt. Die Patienten im kanadischen Zentrum haben zum Beispiel hauptsächlich nur eine Mutation. Sie haben „Zentrum“ aber nicht als Stratifizierungsvariable gewählt. Ich weiß nicht, wie Sie Ihre Analysen gemacht haben; Sie haben nur beschrieben, dass Sie später im Analysemodell die Stratifizierungsvariablen „Mutation“ und „Erkrankungsbeginn“ nicht mehr als Faktoren ins Modell genommen haben. Ich weiß auch nicht, ob Sie einmal Analysen mit „Zentrum“ gefahren haben. Wenn ja, haben sich, also mit Adjustierung für „Zentrum“, die Effekte irgendwie geändert? Wie sehen da die Effekte aus?

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

Herr Prof. Dr. Klopstock (Klinikum der Universität München): Ich beantworte den ersten Teil der Frage. – 95 Prozent aller Patienten haben eine dieser drei Hauptmutationen, 5 Prozent haben andere Mutationen. Wir sind im Wesentlichen dazu übergegangen, bei Verdacht auf LHON die gesamte mitochondriale DNA zu sequenzieren; das ist inzwischen genauso kostengünstig, wie wenn man nach drei einzelnen Mutationen sucht. Das heißt, bei einem kleinen Teil der Patienten finden wir andere Mutationen, die klar pathogen sind, weil, wie mehrfach beschrieben, Pathogenität nachgewiesen ist. Ich würde sagen, bei diesen verbleibenden 5 Prozent finden wir in 3 bis 4 Prozent eine andere, sehr seltene LHON-Mutation.

Es gibt auch ganz vereinzelt Fälle, bei denen wir keine Mutation der mitochondrialen DNA finden. Diese Patienten werden zurzeit wissenschaftlich per Exom-Sequenzierung untersucht. Da muss ich jetzt ein bisschen ausholen: LHON ist ja eine Erkrankung des Komplexes I der mitochondrialen Atmungskette; dieser besteht aber aus ungefähr 50 Untereinheiten. Nur 7 dieser Untereinheiten werden von der mitochondrialen DNA kodiert, mehr als 40 Untereinheiten werden nukleär kodiert. Das heißt, es ist durchaus vorstellbar, dass es nukleäre Ursachen gibt, die zum gleichen Krankheitsbild führen, bisher aber nicht identifiziert sind. Das ist für uns eine sehr interessante wissenschaftliche Fragestellung. Aber, wie gesagt: 95 Prozent der Patienten haben eine der drei Hauptmutationen.

Herr Dr. Meier (Santhera Pharmaceuticals): Als Ergänzung dazu: Kanada ist ein Sonderfall. In Kanada gibt es eine extrem hohe Prävalenz der 14484-Mutation, der sogenannten mildereren Mutation. Das ist auf ein Founder Event zurückzuführen; es hat sich irgendwann eine Familie nach Kanada begeben, deswegen Founder, und hat dort diese Mutation etabliert. Etwa 80 bis 90 Prozent der Patienten im französischen Teil Kanadas haben die 14484-Mutation.

Zur Frage der Stratifizierung: Das kanadische Zentrum wurde erst im Amendment 4 des Protokolls aufgenommen, weil wir sahen, dass wir mit der Rekrutierung nicht so schnell vorankamen wie gehofft. Das kanadische Zentrum kam also erst nach eineinhalb Jahren in die Studie, sodass dadurch nicht mehr prospektiv nach „Zentrum“ stratifiziert werden konnte. In der Analyse haben wir wenigstens exploratorisch die Daten für die einzelnen Zentren getrennt aufgeführt. Ich weiß jetzt aber nicht mehr genau, ob wir eine Analyse gemacht haben, bei der „Zentrum“ als Faktor mit eingerechnet wurde. Ich kann mich daran beim besten Willen nicht mehr erinnern; das muss ich ehrlich sagen. Aber dass das kanadische Zentrum später dazu kam, liegt eben an der Historie der Studie: Wir brauchten noch ein weiteres Zentrum, und wir wussten, in Kanada gibt es eine hohe Prävalenz dieser mitochondrialen Pathologien ganz generell, auch LHON. Jedenfalls ist dort 14484 deutlich häufiger als in Europa oder sonstwo in Nordamerika.

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

Frau Gloistein: Ich habe eine Frage zu den 14484-Mutationen. Herr Klopstock, Sie sagten eben, dass bei diesen Patienten eine hohe Spontanheilungsrate bestehe und dass eventuell nur eine gewisse Zeit geboostert werden müsse. Wie lange muss denn durchschnittlich geboostert werden? Oder wird dieses Arzneimittel auch bei diesen Patienten im Endeffekt dann doch als Dauertherapie gegeben? Eventuell kann es ja zu Rezidiven kommen; das weiß ich nicht. Ist bei diesem Arzneimittel nicht generell die Gefahr, dass es bei den schweren Fällen eingesetzt wird, obwohl es da eigentlich nichts mehr bringt, weil schon alles abgestorben ist, und dass es bei den gutartigen Mutationen einfach weitergegeben wird, obwohl es vielleicht schon zu einer Spontanheilung gekommen ist?

Herr Prof. Dr. Klopstock (Klinikum der Universität München): Es gibt natürlich viele offene Fragen. Deswegen gibt es ja auch zahlreiche Post-Approval-Measures, die wir mit der neuen Open-Label-Studie, mit dem Register, mit der Nachbeobachtung der Patienten machen.

Die Frage, wie lange behandelt werden muss bzw. behandelt werden sollte, ist letztlich nicht untersucht. Ich habe eine klare Meinung, wann man mit der Behandlung aufhören kann, nämlich bei den Patienten, die auf die Behandlung nicht ansprechen. Das muss man auch mal sagen: 50 Prozent der Patienten haben keine Erholung unter dem Medikament. Wir haben im EAP, im Expanded-Access-Programm, Erholungen bei relativ vielen Patienten vor allem in den ersten 15 Monaten gesehen, bei einzelnen Patienten noch bei bis zu 18 Monaten. Nach einer Behandlungsdauer von 18 Monaten ist es dann sehr ungewöhnlich, dass sich ein Patient noch weiter erholt. Ich würde also vorschlagen: Bei einem Patienten, der sich, wenn man noch einen gewissen Sicherheitsabstand einhält, nach 24 Monaten in keiner Weise erholt hat, kann man die Therapie auch wieder absetzen. Das wäre meine Schlussfolgerung aus unseren EAP-Daten.

Schwieriger ist die Frage zu beantworten, wann man mit der Behandlung aufhören kann, wenn sich der Patient erholt. Die Mutation und der biochemische Defekt sind ja – das haben Sie ganz richtig gesagt – weiterhin vorhanden; das heißt, es könnte sein, dass es nach Absetzen zu einem Rückfall kommt. Interessanterweise ist von den Patienten, die wir kennen, nie beschrieben worden, weder von den Spontanerholern noch von den Erholern unter Idebenon, dass es sekundär wieder zu einer Verschlechterung gekommen ist. Aber das kann natürlich auch nur ein statistisches Problem sein: Wir haben eine seltene Erkrankung, damit eine seltene Erholung, und vielleicht haben wir den Fall „Rückfall nach Erholung“ einfach noch nicht erlebt.

Ich würde im Moment dazu tendieren, so lange zu behandeln, wie eine weitere Verbesserung einsetzt. Das ist auch etwas, was wir aus dem EAP gelernt haben: Wenn eine Erholung einsetzt, dann schreitet sie mit fortschreitender Therapie auch weiter voran. Wir hatten bei einigen Patienten – das

waren 15 Patienten – die Gelegenheit, diese unter Therapie zu verfolgen, im Schnitt 21 Monate lang. Bei diesen Patienten konnte man feststellen, dass sie sich nach 6 Monaten im Schnitt um 23 Buchstaben verbessert hatten, also um fast fünf Zeilen auf der Sehtafel, nach 12 Monaten um 31 Buchstaben und nach 21 Monaten um 46 Buchstaben. Das heißt, diese Besserung ist mit fortlaufender Therapie weiter vorangeschritten. Ich denke aber auch, dass das irgendwann ein Niveau erreichen wird, und würde im Moment sagen, dass man, wenn man ein stabiles Niveau erreicht und, sagen wir, über 6 Monate keine weitere Besserung sieht, einen Absetzversuch wagen könnte. Aber, wie gesagt: Daten dazu gibt es nicht. Wir haben Mitte März ein Konsensustreffen internationaler LHON-Experten, wo wir genau solche Fragen diskutieren wollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Als ich mich mit LHON beschäftigt habe, habe ich gesehen, dass es auch kardiale Beteiligungen gibt. Ist in irgendeiner Weise beobachtet worden, ob es da Veränderungen gibt oder ob die Therapie da möglicherweise etwas schlimmer macht, oder nicht?

Herr Dr. Meier (Santhera Pharmaceuticals): Ja, das haben wir erhoben. Das war auch Teil des Sicherheitsprofils in der Studie. Wir haben auch mit dem CHMP ausgiebig darüber konferiert. Also, wir haben klar nachweisen können, dass die Behandlung keinen weiteren Schaden anrichtet. Es gibt allerdings EKG-Anomalitäten, die in dieser Patientengruppe häufiger sind als in anderen Vergleichsgruppen. Ob diese klinisch wirklich so relevant sind, dass man von einer Gefährdung des Patienten ausgehen muss, kann ich nicht beurteilen. EKG-Anomalitäten sind immer wieder mal beschrieben worden, allerdings – auch das haben wir festgestellt – schon bei Baseline; die waren also im Prinzip schon bei Baseline vorhanden und wurden nicht besser, aber auch nicht schlechter.

Herr Dr. Rodewyk: Sie haben sich auch nicht verändert, also im positiven Sinne?

Herr Dr. Meier (Santhera Pharmaceuticals): Auch nicht im positiven Sinne, nein.

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

Herr Dr. Gehrig: Ich möchte Sie gerne fragen: Ab welchem Wert der Visusveränderung gehen Sie von einer klinischen Relevanz aus? Und könnten Sie bitte darlegen, wie sich dies bei den Respondern auf Alltagskompetenzen auswirkt, beispielsweise was die Lesefähigkeit anbelangt?

Herr Prof. Dr. Klopstock (Klinikum der Universität München): Wir haben inzwischen eine Clinically Relevant Recovery definiert als 0,2 logMAR, also 10 Buchstaben. Das sehen wir als klinisch relevant an, sehen aber – das sind die Zahlen, die ich gerade vorgelesen habe – im Durchschnitt insgesamt höhere Verbesserungen von bis zu 23 Buchstaben nach einer gewissen Zeit und im weiteren Verlauf von sogar noch mehr Buchstaben. Aber die Grenze für „klinisch relevant“ haben wir, wie gesagt, bei 10 Buchstaben angesetzt. Ich finde schon, dass selbst dieser Grenzwert für die Patienten alltagsrelevant ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Meier, bitte.

Herr Dr. Meier (Santhera Pharmaceuticals): Noch ein Zusatz: Die zehn Buchstaben, zwei Linien wurden vom CHMP als klinisch relevant eingestuft. Also ist das CHMP unserem Vorschlag gefolgt.

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

Herr Dr. Fiß: Sie berichten jetzt mehrfach von einer Verbesserung von 23 Buchstaben. Für welche Patientengruppe trifft das zu? In den vorgelegten Studien wurde ja im Durchschnitt 1 Buchstabe Leseverbesserung gezeigt. Sie berichten jetzt von durchschnittlich 23 Buchstaben. Da würde mich interessieren, was das für eine Patientengruppe war.

Herr Prof. Dr. Klopstock (Klinikum der Universität München): Also, diese 23 Buchstaben sind aus dem Expanded-Access-Programm, und zwar die Patienten, die wir über einen sehr langen Zeitraum beobachten konnten. Das waren insgesamt 15 Patienten, also relativ wenige, muss man einschränkend sagen, aber diese hatten sich nach sechs Monaten im Schnitt um 23 Buchstaben verbessert und nach 21 Monaten im Schnitt um 46 Buchstaben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Weber und Herr Ziemssen, dann Herr Vilbrandt.

Herr Dr. Weber (Santhera Pharmaceuticals): Es gibt bei solchen Studien immer Mittelwertbetrachtungen, und es gibt Responder-Betrachtungen. Ich denke, es ist bei so seltenen Erkrankungen wichtig, zu sehen, dass es halt eine gewisse Anzahl von Patienten gibt, 30 bis 50 Prozent, die sich sehr deutlich verbessern und einen Benefit haben, und eine gewisse Anzahl von Patienten, etwa die Hälfte, die, wie schon angemerkt, keinen Benefit haben, wo dann die Behandlung beendet werden muss. Wenn man sich anschaut, wer einen Benefit hat, dann sieht man, dass dieser Benefit in RHODOS nach 6 Monaten natürlich nicht so ausgeprägt ist, weil die Therapiedauer durch die Definition der Studie auf 6 Monate begrenzt ist. In der klinischen Realität würde man ja behandeln, bis man ein stabiles Endergebnis erreicht hat. Dieses stabile Endergebnis beträgt dann tatsächlich im Mittel vier, fünf oder sechs Zeilen, wie wir es im EAP dokumentiert haben. Nur damit Sie nicht kommen und sagen: Oh, das EAP macht methodologisch Inflation der Response Rates. – Nach 6 Monaten kommen Sie, wenn Sie EAP und RHODOS vergleichen, auf exakt die gleiche Anzahl von Patienten, die respondieren, nämlich 30 Prozent. Auf Basis von zwei unabhängigen Kohorten können Sie sagen: Nach 6 Monaten haben ungefähr 30, nach 12 Monaten ungefähr 35 und nach 15 Monaten ungefähr 40 Prozent der Patienten eine klinisch relevante Response. Das heißt, der Effekt der Response wächst natürlich über die Dauer der Therapie. Das erklärt die Unterschiede, die Sie hier sehr richtig beobachtet haben.

Herr Dr. Meier (Santhera Pharmaceuticals): Vielleicht noch ein Zusatz. Die Tabelle 17 in der Dosisbewertung, auf die Sie sich beziehen, besagt in der Tat, dass sich die Patienten unter Idebenon um 1 Buchstaben verbessern. Gleichzeitig verschlechtern sich aber die Patienten in der Placebogruppe um 4 bis 5 Buchstaben, so dass ein Unterschied von 6 Buchstaben entsteht, der statistisch 0,078 war. Also in der Placebogruppe verhält es sich, wie zu erwarten war: Neu diagnostizierte Patienten verschlechtern sich. Unter Idebenon dagegen haben sich die Patienten leicht verbessert. Das erklärt den Unterschied.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Ziemssen zur Ergänzung, dann Herr Vilbrandt.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Ich wollte nur noch einmal darauf hinweisen, dass die Überprüfungsmethode, die hier zum Einsatz kommt, als Verfahren in der Augenheilkunde nicht anerkannt ist. Wir haben es hier nicht mit einer Visustestung mit einer 2-Zeilen-Schwelle zu tun, wie wir es in anderen Verfahren schon hatten, sondern in diesem Niedrigvisusbereich ist der Abstand einfach dementsprechend verringert worden – und das, obwohl wir durchaus Testverfahren zur Verfügung haben, die auch im Niedrigvisusbereich wahrscheinlich verlässlicher messen können.

Auf die Frage von Herrn Gehrig möchte ich ergänzen, dass eine relevante Verbesserung für Menschen in diesem Visusbereich wahrscheinlich nicht darin besteht, ob sie 10 oder 15 Buchstaben auf

einer Sehzeichentafel besser erkennen können, sondern eher darin, dass sie sich alltagsrelevant darstellt, also ob zum Beispiel mit Hilfe von Hilfsmitteln bestimmte Lesefunktionen oder bestimmte Alltagsaktivitäten wahrgenommen werden können. Da ist es natürlich schon ein bisschen bedauerlich, dass solche Informationen, gerade bei den kleinen Fallzahlen, nicht mit erfasst und berücksichtigt wurden und in den Studien die augenärztliche Expertise so ein bisschen gefehlt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vilbrandt, Frau Wegmann und dann noch einmal Herr Gehrig.

Herr Dr. Vilbrandt: Ich habe eine Frage zum EAP. Das Problem besteht doch darin, dass wir keine direkt vergleichenden Daten haben und dass wir gar nicht sicher abgrenzen können, was Spontanheilung ist und was Idebenon zugerechnet werden kann.

Herr Prof. Dr. Klopstock (Klinikum der Universität München): Das ist vollkommen richtig; EAP, das sind supportive Daten. Uns allen ist klar, dass die RHODOS-Studie die einzige randomisierte kontrollierte Studie war, dass sie mit 85 Patienten die größte Studie war, die jemals bei einer mitochondrialen Erkrankung durchgeführt wurde – es sind halt seltene Erkrankungen –, und dass sie, für sich genommen, Fragen offengelassen hat. Natürlich hat sich dann die Frage gestellt: Macht man eine zweite randomisierte Studie? Das wäre natürlich schön gewesen, hat sich aber letztlich nicht mehr durchführen lassen, weil die Patienten sehr darauf gedrängt haben, Idebenon direkt zu erhalten. Es ist ja immer schwierig, die Patienten in eine placebokontrollierte Studie zu bekommen, in diesem Fall, wo schon Daten vorlagen, war es besonders schwierig. Ich denke, es wäre nicht mehr möglich gewesen, eine zweite große randomisierte Studie durchzuführen.

Das EAP ist ein Versuch, zusätzliche Daten zu erheben. Ich denke, es ist insofern ganz gut gelungen, weil wir dieses EAP ja mit Kontrollen direkt verglichen haben; das sind zwar historische Kontrollen, also keine randomisierten Kontrollen, aber immerhin haben wir eine historische Kontrollpopulation – die Daten sind leider nicht im Dossier drin – und haben natürlich die Besserungsraten im EAP gegen den historischen Record Survey verglichen. Da ist auch wieder eindeutig eine Verbesserung des Outcomes bei den Idebenon-behandelten Patienten des EAP. Aber ich stimme Ihnen völlig zu: Natürlich wäre eine randomisierte Studie die schönere Option gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung dazu, Herr Weber.

Herr Dr. Weber (Santhera Pharmaceuticals): Wenn Sie die Daten im EAP mit dieser Case Record Studie, die im regulatorischen Dossier enthalten ist und die wir Ihnen natürlich auch eingereicht haben, vergleichen, sehen Sie in etwa eine Verdoppelung der Response Rates. Natürlich kommt dann die Frage, was eine Response Rate ist, ob das zwei Zeilen, drei Zeilen oder vier Zeilen sind. Nur einmal exemplarisch: Wir haben über die 14484-Mutation geredet, die benigneste – die Experten mögen mich korrigieren –; die Rate der Spontanverbesserung, was auch immer das ist, beträgt in der Literatur so zwischen 30 und 60 Prozent, das heißt, drei bis sechs von zehn Patienten haben eine Verbesserung. Im EAP haben wir bei acht bis neun von zehn Patienten eine Verbesserung. Das ist natürlich patientenrelevant; denn wenn Sie morgen einen Patienten mit einer 14484-Mutation haben, dann können Sie ihm sagen: Wir haben jetzt ein Medikament zur Verfügung, bei dem wir davon ausgehen können, dass wir in acht bis neun von zehn Fällen eine deutliche Verbesserung haben, teilweise eine völlige Heilung.

Die Anzahl der Patienten mit 14484-Mutation in der RHODOS-Studie, insgesamt 16 Patienten, ist sehr klein; diese Population macht ja nur 15 Prozent aus. Wenn Sie dann im EAP die zusätzlichen

Patienten angucken, bekommen Sie dadurch schon relevante Zusatzinformationen. Die können Sie vergleichen mit sehr sorgfältig aufgearbeiteten Daten aus der historischen Kontrollgruppe, die wir eingereicht haben, und aus der Literatur. Also insofern denke ich, dass wir hier in der Effect Size von relevanten Veränderungen reden und von relevanten Benefits.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wegmann bitte, dann Herr Gehrig.

Frau van Bömmel-Wegmann: Ich habe noch einmal eine Rückfrage an Herrn Klopstock zu der von ihm genannten patientenrelevanten Veränderung von 10 Buchstaben. Wir haben jetzt ja auch andere Stimmen gehört, dass gegebenenfalls andere Aspekte relevanter wären. Meine Frage wäre jetzt: Worauf basiert diese Verbesserung von 10 Buchstaben hinsichtlich Patientenrelevanz? Sind das Erfahrungswerte? Sie haben gesagt, Sie haben das festgelegt. Auf welcher Basis haben Sie das festgelegt, gibt es da irgendwelche Literatur, die das hinterlegt, oder sind das Erfahrungen? Könnten Sie dazu noch einmal Stellung nehmen?

Herr Prof. Dr. Klopstock (Klinikum der Universität München): Letztlich sind das Erfahrungswerte, und natürlich ergibt es sich auch aus Gesprächen mit den Patienten. Ich glaube, es ist auch unmittelbar einsichtig – jeder kennt diese Sehtafeln –, dass es durchaus relevant ist, wenn man zwei Zeilen mehr sehen kann. In anderen Studien – ich bin ja kein Augenarzt; vielleicht wollen die Augenärzte dazu noch Stellung nehmen – gibt es auch die Definition mit 15 Buchstaben, aber letztlich hat die EMA diese 10 Buchstaben ebenfalls als patientenrelevant anerkannt.

Natürlich stimme ich Herrn Ziemssen völlig zu, dass man das in Alltagsrelevanz übersetzen muss. Aber es ist halt schwer, diese Alltagsrelevanz standardisiert zu erheben. Aus den Rückmeldungen von meinen Patienten weiß ich, dass sich jede Zunahme des Visus, jede Besserung des Visus natürlich in Alltagsrelevanz übersetzt – und wenn man nur die Ampel erkennen kann, die man vorher nicht erkennen konnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ziemssen bitte, ergänzend.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Frau Teupen hat schon darauf hingewiesen, als es um Lebensqualität ging: Der VF-14 ist an Katarakt-Patienten evaluiert worden. Es ist eine ganz andere Welt, ob ich einen Patienten mit einer guten Sehstärke und Sehkraft habe, mit anderen Ansprüchen, oder ob ich mich in diesem Bereich bewege, wo die Patienten wirklich sehbehindert sind. Für diese Patienten ist der VFQ-25 auch evaluiert und etabliert, der allerdings nicht verwendet worden ist. Dementsprechend muss man auch sagen: Das, was wir mit dem ETDRS-Chart, der in der Studie verwendet wurde, im Hochvisusbereich machen, darf man nicht eins zu eins auf die Patienten übertragen, die teilweise eine schlechte zentrale Fixation haben.

Wir müssen uns bewusst sein, dass unser menschliches Auge nicht so funktioniert wie eine digitale Kamera in einem Smartphone mit einer flächig gleichen Auflösung; vielmehr haben wir in der Mitte eine enorm hohe Dichte von Photorezeptoren. Deshalb sind wir darauf angewiesen, immer dahin zu schauen, was wir gerade hochaufgelöst sehen wollen. In dem Moment, wenn durch Affektion des Sehnervs das zentrale Sehen dort beeinträchtigt ist, ist es durchaus möglich, dass ich kleine Buchstaben nicht mehr erkennen kann, dass ich aber durch eine exzentrische Fixation, durch ein Danebenschaun eine große Schrift noch erkennen kann. Beispielhaft: In Deutschland lautet die gesetzliche Definition für Blindheit, wenn das Gesichtsfeld erhalten ist, eine Sehkraft von 2 Prozent. Das bedeutet, diese Menschen können, wenn sie ganz nah herangehen, das große „B“ der *Bildzeitung* auf dem besseren Auge noch erkennen, trotzdem haben sie im Alltagsgebrauch natürlich keine relevant

brauchbare Sehstärke. Dementsprechend ist bei diesen Patienten das Problem, dass sie beim Visustest einige Sachen vielleicht noch ganz gut kompensieren können, dass sich das aber nicht eins zu eins übersetzt, schon gar nicht auf irgendeiner linearen Skala, in Form einer alltagsrelevanten Verbesserung. Ich will damit jetzt sicher nicht sagen, dass das heißt, dass diese Patienten keine Verbesserung haben; ich will nur darauf hinweisen, dass es einfach methodisch schwierig ist und noch eine Herausforderung der nächsten Jahre bleibt, für diese Patienten die Instrumente, die es gibt, auch zu nutzen, um genauer zu definieren, in welchem Bereich und in welcher Form sich die Verbesserung darstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu Herr Weber.

Herr Dr. Weber (Santhera Pharmaceuticals): Nur zur Buchführung: Die Verbesserung um zwei Linien basiert auf einer Publikation von einem Herrn Professor Carelli, der die 2010 oder 2011, wie ich glaube, publiziert hat als ein relevantes Maß. Also das ist nichts, was wir von Santhera erfunden haben oder uns ausgedacht haben.

Das zweite, worauf ich in diesem Zusammenhang noch einmal hinweisen wollte, ist, dass es halt die Korrelation gibt, die vom CHMP gefordert wurde: Korrelieren die zwei Zeilen, die als Response mit eingeführt wurden, mit der Lebensqualität? – Da gibt es eine klare, signifikante Korrelation mit den gemessenen Lebensqualitätsparametern, besonders mit dem Global-Clinical-Response-Rate-Index.

Darüber hinaus müssen wir, wenn ich das mal so sagen darf, den Blick etwas erweitern, dass das, was wir hier gemessen haben, nicht alles ist. Es gibt in RHODOS Patienten, und zwar 7 von 25, die von „off chart“ auf „on chart“ gegangen sind; das heißt, diese hatten gar keine Lesequalität, konnten nichts entziffern, und konnten dann tatsächlich beginnen zu lesen. Das sehen wir auch im EAP bei 20 Prozent der Patienten. Ich glaube, da brauchen wir nicht mehr viel zu diskutieren.

Es gibt ebenfalls Patienten, wo die Response ja gar nicht definiert wurde – darüber haben wir noch gar nicht diskutiert –, nämlich Patienten, bei denen mit der Behandlung angefangen werden konnte, bevor sie in ein schlechtes Sehen abdriften konnten. Das geht, wie Sie schon gesagt haben, ja relativ schnell, erst ist das eine Auge betroffen, dann das andere Auge. Wenn Sie den Patienten catchen, bevor das zweite Auge richtig behindert ist, dann können Sie eine Verschlechterung und eine Erblindung in mehr als der Hälfte der Fälle verhindern. Bei zwei von zehn Patienten mit nur einer moderaten Sehqualität und acht Patienten tatsächlich im Bereich einer schweren Sehbehinderung ist es, wenn Sie es bei der Hälfte – es ist sogar mehr als die Hälfte; das ist konservativ geschätzt aufgrund der Zahlen, die wir haben – der Patienten verhindern können, ein Erfolg. Das führt auch nicht in die Response hinein.

Was ich damit – zusammengefasst – sagen will, ist: Definition Lebensqualität ist ein Punkt, aber wir haben andere Populationen und Patientensituationen, wo auch andere Benefits beobachtet werden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Erwidern dazu, Herr Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Herr Weber, Sie nannten jetzt solche Begriffe wie „off chart“ und „on chart“ und sagten, dann konnten die wieder lesen. Ich möchte an dieser Stelle nur noch einmal ganz klar sagen: Wenn jemand on chart 20/200 auf einer ETDRS-Tafel einen Buchstaben wiedererkennen kann, freue ich mich darüber, das ist toll; aber wir sind es dem Betroffenen schuldig, zu sagen, dass wir das dann nicht Lesen nennen können. Sie können, wenn Sie diesen einen Buchstaben erkennen können, deshalb noch nicht die Anforderungen für Lesen erfüllen. Sie kommen dann vielleicht annä-

hernd irgendwann wieder in einen Bereich, wo Sie mit einem Bildschirmlesegerät langsam annähernde Funktionen entfalten können, aber nicht, wenn Sie on chart so erfassen, wie es in dieser Studienprozedur durchgeführt wurde.

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

Herr Dr. Gehrig: Meine Frage geht auch noch einmal in Richtung Patientenrelevanz. Was konnten Patienten, die sich um diese festgelegten 10 Buchstaben verbessert haben und die einen niedrigen Ausgangsvisus hatten, Ihrer Beobachtung nach im Alltag besser bewältigen? Ich habe etwas gehört vom Erkennen der Ampel; das würde ich für eine relevante Änderung halten. Was konnten die Patienten sonst noch besser, wenn sie sich um 10 Buchstaben verbessert haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Klopstock, dann Herr Rüther.

Herr Prof. Dr. Klopstock (Klinikum der Universität München): Ich glaube, wir sollten uns nicht zu sehr bei diesen 10 Buchstaben aufhalten. Die 10 Buchstaben sind ja eine willkürliche Definition, ab denen, wie wir gesagt haben, das beginnt, was wir als „klinisch relevant“ bezeichnen. Im Durchschnitt ist die Verbesserung ja deutlich höher. Ich stimme Herrn Ziemssen völlig zu, dass im Einzelfall ein Patient, der von „off chart“ auf einen Buchstaben in der ersten Zeile kommt, funktionell davon wenig profitiert. Aber dass es für einen Patienten, der sich bereits on chart befindet, alltagsrelevant ist, wenn er sich um fünf Zeilen verbessert – darüber kann man natürlich diskutieren; logMAR ist nicht alles –, wird niemand bezweifeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich bitte darum, die Behauptung, dass die 10 Buchstaben „willkürlich“ gegriffen worden seien, noch einmal zu überdenken, weil wir uns eben große Mühe gegeben haben, zu sagen, dass es nicht willkürlich ist.

Herr Prof. Dr. Klopstock (Klinikum der Universität München): Nicht willkürlich, aber als Untergrenze.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie haben gerade das Wort „willkürlich“ genannt,

(Herr Prof. Dr. Klopstock (Klinikum der Universität München): Dann entschuldige ich mich!)

und vorher haben Sie eine Viertelstunde gerudert, um zu sagen, das ist eben nicht willkürlich, sondern es gibt eine Publikation, wo das gesetzt worden ist. Einfach nur, weil wir ja Wortprotokoll führen, damit das dann eben auch vernünftig dokumentiert wird. – Herr Professor Rüther.

Herr Prof. Dr. Rüther (DOG): Wie Sie ja schon merken: Es ist ein sehr schwieriges Terrain, festzustellen, was eigentlich eine Verbesserung ist. Es ist richtig, über Sehschärfe nachzudenken, darüber zu diskutieren; aber wir dürfen nicht vergessen, dass ein ganz wesentliches Merkmal dieser Erkrankung auch ein Gesichtsfeldausfall ist. Das Problem bei einem Gesichtsfeldausfall ist, dass aufgrund der geringen Sehschärfe die Messung dieses Ausfalls sehr schwierig ist. Das heißt, Sie können eine Gesichtsfeldmessung, bei der Sie praktisch das Sehen im Raum prüfen – also: sieht man schläfenwärts etwas, sieht man nasenwärts etwas –, eigentlich nur dann vernünftig und zuverlässig durchführen, wenn auch einigermaßen gut fixiert werden kann, sonst ist diese Messmethode schlecht.

In der Studie ist ja auch eine Gesichtsfeldmessung gemacht worden. Aber da muss man immer bedenken, ob die Werte tatsächlich auch greifbar sind. Ich möchte ein Beispiel nennen, um das zu verdeutlichen: Ich betreue einen Patienten, der seit zwei Jahren Idebenon bekommt. Er berichtete mir

jetzt bei einer Kontrolle: Ja, es ist besser geworden. – Ich habe die Sehschärfe erhoben und festgestellt, dass er genauso schlecht gesehen hat wie am Anfang der Erkrankung, und zwar ist er wirklich im Erblindungsbereich. Ich habe mich gefragt, wieso er denn besser sieht, und habe eine Gesichtsfeldmessung durchgeführt. Es war ganz klar: Der Gesichtsfeldausfall, der am Anfang sehr weit war, ist zusammengeschmolzen. Das heißt, die Sehschärfe hat sich kein bisschen verbessert, aber der Patient hat eine Verbesserung wahrgenommen, weil der Gesichtsfeldbereich, der ausgefallen ist, kleiner geworden ist. Das kann man auch nachweisen: Sie können die peripheren Anteile des Gesichtsfeldes zwar nicht für eine gute Sehschärfe nutzen, aber Sie können sie durchaus nutzen, um da Objekte hineinzubringen und das Sehen im Alltag dadurch zu verbessern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzung dazu, Herr Meier.

Herr Dr. Meier (Santhera Pharmaceuticals): Ich wollte nur noch kurz für das Protokoll anmerken: Die 10 Buchstaben bzw. zwei Linien kommen aus der Literatur und wurden von der EMA als relevant eingestuft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ermisch und dann Herr Rasch.

Herr Dr. Ermisch: Ich würde gerne noch ganz kurz ein anderes Thema streifen. Wenn man sich das Molekül anschaut – das wird ja auch nicht verhehlt, weder im Dossier noch im EMA-Bericht –, dann stellt man fest, dass die Ähnlichkeit zu Koenzym Q10 frappierend ist; sie ist offensichtlich. Die Frage, die sich mir stellt, ist, wie sich das klinisch darstellt. In der Studie selbst war eine Beitherapie mit Koenzym Q10 ja ausgeschlossen. Unterscheiden sich die Effekte, die man jetzt mit Idebenon sieht, tatsächlich so deutlich von dem, was man – die Idee muss ja irgendwo hergekommen sein, das als Arzneimittel zu produzieren – mit einer erhöhten Vitamindosis hinbekommen hat? Liegen da Welten dazwischen? Gerade der Ausschluss in der Studie legt ja für mich nahe, dass man, wenn man im Placeboarm noch Koenzym Q10 gehabt hätte, einfach gar keinen Effekt mehr gesehen hätte, sonst hätte man sich ja die Mühe mit dem Ausschluss nicht machen müssen.

Herr Dr. Meier (Santhera Pharmaceuticals): Koenzym Q10 und Idebenon haben schon einen Teil des Moleküls gemeinsam, nämlich den Benzochinonring; das ist auch der aktive Teil. Aber die Länge des Schwanzes ist enorm wichtig für die Verteilung des Moleküls in der Zelle. Wir kennen zahlreiche Publikationen, die zeigen, dass Koenzym Q10 so lipophil, so fettlöslich ist, dass es im Prinzip die Aufgabe des Idebenons nicht übernehmen kann, nämlich Elektronen in die Mitochondrienatmungskette einzuspeisen. Sie können das nicht durch Koenzym Q10 ersetzen, das geht nicht.

Das Zweite betrifft den Ausschluss von Koenzym Q10. Wir haben es in den früheren Studien immer ausgeschlossen, mittlerweile tun wir es nicht mehr und lassen Koenzym Q10 zu. Das betrifft nicht diese Indikation, die wir jetzt hier besprechen, sondern andere Indikationen, wo wir Koenzym-Q10-Komedikation zulassen, weil wir davon überzeugt sind, dass es keinen zusätzlichen Nutzen bringt.

Herr Dr. Ermisch: Es ist ein bisschen her, dass ich Physiologie gelernt habe, aber Koenzym Q10 ist für mich Bestandteil der Atmungskette, der Übermittler von Komplex I zu II. Insofern halte ich die Aussage, dass es da nicht drin sein könne und nicht die Funktion von Idebenon übernehmen könne, für mutig.

Herr Dr. Meier (Santhera Pharmaceuticals): Nein, das ist nicht mutig. Sie haben Recht, Koenzym Q10 ist in der Atmungskette und ist in der Membran der Mitochondrien verankert und bleibt auch in der Membran. Idebenon dagegen kann durch die Membran hindurchgehen und von innen nach au-

ßen gehen. Das kann Koenzym Q10 nicht; es bleibt permanent in der Membran und überträgt die Elektronen von Komplex II auf Komplex III. Aber was es nicht kann, ist, in der wässrigen Lösung des Zytosols durch das Enzym NQU1, was mittlerweile auch identifiziert ist, beladen zu werden mit Elektronen und dann durch die Membran hindurch in die Mitochondrienatmungskette zu gehen. Das ist hinreichend durch Publikationen belegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Rüther.

Herr Prof. Dr. Rüther (DOG): Meines Wissens gibt es nicht viel Wissen um die Wirkung von Koenzym Q10. Das hat auch historische Gründe. Idebenon gibt es ja schon sehr lange, mindestens seit den 1990er-Jahren – Sie werden es besser wissen –, und seitdem es das gibt, werden LHON-Patienten auch immer damit behandelt. Das heißt, es gab überhaupt keine Veranlassung, stattdessen Koenzym Q10 zu nehmen. Insofern gibt es auch keine Daten dazu. So ist jedenfalls mein Kenntnisstand.

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

Herr Dr. Rasch (vfa): Nur ein kleiner Hinweis, um vielleicht auch die Verfahrenskonsistenz zu wahren: Wir haben spontan mindestens zwei Verfahren identifizieren können, wo der G-BA den hier umstrittenen Responderschwellenwert von 10 Buchstaben, also von zwei Linien, in seinem Beschluss berücksichtigt hat. Insofern hier noch einmal der Hinweis. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Das waren Verfahren, bei denen auch wir als DOG Stellung genommen haben. Sie müssen aber genau zuhören: Ich habe nicht gesagt, zwei Zeilen seien irrelevant, ich habe nur gesagt, wir müssten uns sehr genau anschauen, in welchem Bereich wir uns bewegen. Bei den Visusbuchstaben handelt es sich zum einen um eine exponentielle Skala, und – wir hatten es auch schon ausführlich mit dem IQWiG diskutiert – wir müssen zum Teil dann über adjustierte Veränderungen sprechen. Sie können unten ganz schnell viel gewinnen, aber oben auch schnell viel verlieren. Das heißt, das ist keineswegs gleichmäßig verteilt. Wenn Sie eine Visustestung bei einem sehr speziellen Patientengut einführen, dann muss die Frage erlaubt sein, wieso einige Maßnahmen oder einige Visustests, die in Ergänzung quasi die Daten untermauert oder validiert hätten und die auch von der Sektion Neuroophthalmologie der DOG empfohlen werden, nicht eingeflossen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ziemssen. – Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich dem pU noch einmal die Gelegenheit geben, aus seiner Sicht, falls es gewünscht ist, die wesentlichen Punkte der letzten guten Stunde darzustellen. Dann werden wir die Anhörung schließen. – Möchten Sie, Herr Meier?

Herr Dr. Meier (Santhera Pharmaceuticals): Ich möchte mich für die Diskussion bedanken. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir bedanken uns auch für die spannende Diskussion, die gezeigt hat, dass es da durchaus noch nachdenkenswürdige Fragen gibt.

Die Anhörung ist damit geschlossen.

Schluss der Anhörung: 11.14 Uhr