

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Sebelipase alfa

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. Februar 2016
von 11.20 Uhr bis 12.15 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Alexion Pharma Germany GmbH:**

Herr Dr. Jiresch
Frau Dr. Hardenberg
Herr Dr. Schmidt
Herr Prof. Dr. Schönermark

Angemeldeter Teilnehmer für die **Medizinische Hochschule Hannover:**

Herr Prof. Dr. Baumann

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Essen:**

Herr Prof. Dr. Canbay

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Freiburg:**

Herr Prof. Dr. Schwab

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

Frau Pitluck
Herr Dr. Wilken
Frau Chisholm (Dolmetscherin)
Frau Bentin (Dolmetscherin)

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11.20 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zu unserer heutigen mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren zur frühen Nutzungsbewertung von Kanuma[®]. Wir haben es dabei mit einem Orphan Drug zu tun.

Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die G-BA-Dossierbewertung vom 4. Januar 2016, die Sie alle kennen und zu der eine Reihe von Stellungnahmen eingegangen sind: zum einen von Alexion als pharmazeutischem Unternehmer, dann von Herrn Professor Dr. Baumann, von Herrn Professor Dr. Canbay, von Herrn Dr. Lampe und von Herrn Professor Dr. Schwab, dann vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss für das Protokoll die Anwesenheit feststellen: Ich begrüße für Alexion zunächst Herrn Dr. Jiresch, Frau Dr. Hardenberg, Herrn Dr. Schmidt und Herrn Professor Schönermark, dann Frau Pitluck und Herrn Dr. Wilken vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie sowie Frau Chisholm und Frau Bentin als Dolmetscherinnen, dann Herrn Professor Baumann aus Hannover, Herrn Professor Canbay aus Essen, Herrn Professor Schwab aus Freiburg sowie Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner vom vfa. Sind alle aufgerufen? – Ja.

Wieder die übliche Einleitung: Wir führen Wortprotokoll, deshalb Mikrofon benutzen und Namen, entscheidende Institution oder Unternehmen nennen, bevor Sie sich äußern.

Wir sind nicht limitiert in dem, was heute diskutiert wird. Mich würde aber besonders interessieren, ob und in welchem Umfang der Endpunkt „Senkung der erhöhten ALT-Konzentration“ von Bedeutung ist. Dann sollten wir über die spannende Frage sprechen, ob die historische Kontrollgruppe zulässigerweise mit den Patienten der Zulassungsstudie zu vergleichen ist; diese profitieren ja gegebenenfalls von den heute deutlich verbesserten Therapiemöglichkeiten. Dann müssen wir uns natürlich mit der wichtigen Frage beschäftigen, wie valide die Ergebnisse aus der einarmigen Studie für die Patienten mit Morbus Wolman sind. Dann geht es um die Fragestellung, wie die Signifikanz bei den Laborparametern der CESD-Patienten am Ende vom Stellenwert her in die gesamte Therapiesituation einzuordnen ist. All das aber, wie gesagt, nicht als Limitierung, sondern nur als Markposten für die Dinge, die auf alle Fälle gleich angesprochen werden sollten.

Ich würde jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einleitend ein paar Takte zu der Nutzenbewertung zu sagen. Ich erteile dazu das Wort Herrn Dr. Jiresch. – Bitte.

Herr Dr. Jiresch (Alexion Pharma Germany): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Mein Name ist Michael Jiresch, ich bin Geschäftsführer der Firma Alexion Pharma in Deutschland. Zu meiner Linken sitzt Herr Dr. Fabian Schmidt, seines Zeichens Kinderarzt; er ist Medizinischer Direktor bei Alexion in Deutschland. Neben ihm sitzt Frau Dr. Hardenberg, ebenfalls aus der medizinischen Abteilung unserer Firma. Rechts von mir sitzt Herr Professor Schönermark vom Beratungsunternehmen SKC, der uns bei den Vorbereitungen auf diese Anhörung inhaltlich unterstützt hat.

Für Alexion ist es das erste Nutzenbewertungsverfahren und die erste Anhörung; deshalb erlauben Sie mir bitte ein paar Worte zu unserem Unternehmen: Alexion ist ein US-amerikanisches biopharmazeutisches Unternehmen, das 1992 gegründet wurde und seinen Stammsitz im Bundesstaat Connecticut hat. Wir haben uns auf die Entwicklung und Vermarktung von hoch innovativen Produkten zur Behandlung lebensbedrohlicher seltener Erkrankungen spezialisiert. Heute ist Alexion mit zwei Produkten hier beim G-BA – im Anschluss folgt noch die Anhörung zu Asfotase alfa –, beides

Enzymersatztherapien für Erkrankungen, die unbehandelt entweder zum frühen Tod oder zu schwersten Organschäden führen.

Wir sprechen in dieser Anhörung über den Wirkstoff Sebelipase alfa, welcher bei der seltenen Erbkrankheit des Mangels an lysosomaler saurer Lipase eingesetzt wird. Bei diesem angeborenen Enzymdefekt kommt es zu einer Fettablagerung in Leber, Milz und Blutgefäßen. Die Leber wird dadurch progressiv zerstört. Über die Stadien der Vergrößerung, der Verfettung, der Fibrosierung bis zur Zirrhose werden die Patienten schließlich transplantationspflichtig. Doch auch nach einer Lebertransplantation bleibt der Patient hoch gefährdet und Organschäden schreiten weiter fort. Bei Neugeborenen mit komplettem Enzymmangel verläuft die Krankheit so dramatisch, dass alle Säuglinge innerhalb weniger Monate nach der Geburt versterben.

Folgende Punkte möchten wir heute besonders hervorheben:

Erstens. Die Krankheit zerstört die Leber und erhöht das kardiovaskuläre Risiko durch eine unkontrollierbare Hyperlipidämie. Bei sehr schnellem Fortschreiten ist sie für Neugeborene innerhalb von Monaten nach der Geburt tödlich.

Zweitens. Sebelipase alfa rettet das Leben der meisten Kinder und ermöglicht ihnen ein nahezu normales Leben. Die Daten zu diesem eindeutigen und dramatischen Überlebensvorteil müssen in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Drittens. Als erste und einzige kausale Behandlung stoppt die gezielte Enzymersatztherapie bei allen Patienten die Krankheit und kann sie sogar wieder rückläufig machen. Wir plädieren dafür, alle in den Studien dokumentierten Endpunkte in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen, da diese allesamt klinisch relevant sind.

Viertens. Für diese Therapie wurden bislang keine so schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet, dass ihr Einsatz hätte infrage gestellt werden müssen. Somit liegt ein sehr günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis vor.

Ich würde nun gerne an Herrn Dr. Schmidt weitergeben, damit er die wichtigsten Daten zu diesen Punkten kurz zusammenfasst und die wesentlichen Aspekte adressiert, die in der initialen Nutzenbewertung angesprochen wurden. – Herr Professor Hecken, ist es okay, wenn ich an Herrn Schmidt weitergebe?

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

Herr Dr. Schmidt (Alexion Pharma Germany): Auch ich möchte mich herzlich bedanken für die Gelegenheit, etwas zum LAL-Mangel und zu Sebelipase sagen zu können.

Bei Menschen, die an einem Mangel von LAL leiden, führt das Fehlen der Enzymaktivität zur Einlagerung von Cholesterinestern und Triglyceriden in die Zellen mehrerer Organe, einschließlich der Leber. Diese Akkumulation führt zur Zellschädigung. Im Falle der Leber kommt es zu einer Erhöhung der Transaminasen als erstes Anzeichen einer Schädigung und im weiteren Verlauf zu Steatose, Fibrose, Zirrhose und letztendlich zu Leberversagen. Da der Mensch ohne funktionierende Leber nicht leben kann, ist der LAL-Mangel eine lebensbedrohliche Erkrankung, die junge Menschen, vor allem Kinder, betrifft.

Aus Daten unbehandelter Patienten wissen wir um die hohe Mortalität; klinisch betroffene Säuglinge versterben unbehandelt bereits im ersten Lebensjahr. Bei Menschen, die erst später symptomatisch wurden, trat die Hälfte der Todesfälle vor dem 21. Lebensjahr ein, wie Bernstein et al. 2013 aus der Literatur zusammengetragen haben. Mit Sebelipase alfa steht erstmals eine Therapie zur Verfügung,

die, wie wir auch im Dossier gezeigt haben, den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen und Menschenleben retten kann.

Von den 9 in unserer Studie CL03 eingeschlossenen Kindern leben heute 5. Der Älteste geht bereits in Frankreich zur Schule. Ich möchte noch einmal daran erinnern, dass in unserer Natural History Studie, über die wir gerade eben schon etwas gehört haben, alle vergleichbaren Patienten im ersten Lebensjahr verstarben. Wir können hier also zweifelsfrei von einem dramatischen Effekt von Sebelipase auf das Überleben sprechen.

Nun kurz zu den Punkten, die in der Nutzenbewertung angesprochen wurden:

Es wurden in der Nutzenbewertung weiterführende Angaben über den Gesundheitszustand der Kinder gefordert; dies haben wir in unserer Stellungnahme adressiert. Wir sind daher überzeugt, dass die Mortalitätsdaten unbedingt für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden müssen. Sebelipase alfa macht für einen Großteil der Säuglinge, die mit LAL-Mangel geboren werden, den Unterschied zwischen Überleben und Tod aus.

Bei den Morbiditätsdaten wurden bislang nur wenige patientenrelevante Endpunkte – dies wird noch, wie wir eben schon gehört haben, Thema sein – für die Beurteilung von Sebelipase alfa berücksichtigt. Das würdigt unseres Erachtens nicht ausreichend, dass die Leber, vom Patienten unbemerkt, zugrunde geht. Viele chronisch progrediente Lebererkrankungen zeigen das klinische Bild, dass vom Patienten wahrgenommene Symptome erst sehr spät im Krankheitsverlauf auftreten, wenn das Organ bereits massiv und oft irreversibel geschädigt ist. Die Leberschädigung bzw. die Funktionseinschränkung des Organs ist anhand von Laborparametern und anderen Befunden ablesbar. Dazu zählt im vorliegenden Fall neben den ALT-Spiegeln auch die Vergrößerung der Leber durch die Einlagerung von nicht verstoffwechselten Cholesterinestern und Triglyceriden. Die in der ARISE-Studie signifikanten Effekte zeigten, dass sich die ALT-Werte normalisierten und die Größe des Organs wieder abnahm. Diese Endpunkte sind in der realen Versorgungssituation klinisch relevant.

Bisher wurden in verschiedenen Nutzenbewertungen ALT-Erhöhungen seitens des G-BA als unerwünschte Ereignisse gewertet, was ja die Relevanz dieses Parameters unterstreicht. Wenn dieser Parameter relevant für die Abschätzung der Sicherheitsdimension ist, sollte er aus unserer Sicht auch auf der Nutzenseite seine Berücksichtigung finden. Die Hepatomegalie und das Ausmaß der Verfettung der Leber sind klare Symptome der zugrundeliegenden Pathologie und führen im Verlauf zu Fibrose und Zirrhose. Beides, Hepatomegalie und Leberverfettung, gehen unter der Therapie signifikant zurück und sollten aus unserer Sicht ebenfalls als patientenrelevante Endpunkte in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Bislang habe ich mich vor allem auf die Leber konzentriert; der LAL-Mangel schädigt aber auch andere Organe. Zum Beispiel besteht eine erhebliche Dyslipidämie, die bekanntlich das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkt und Schlaganfall erhöht. In unserer ARISE-Studie gelang es, das LDL im Durchschnitt um 28 Prozent, absolut um 51 mg/dl zu senken. Diejenigen unter Ihnen, die sich mit Lipiden beschäftigt haben, wissen, wie ausgeprägt diese Senkung ist.

Zusammenfassend möchte ich für die Diskussion festhalten, dass der dramatische Effekt von Sebelipase alfa auf das Überleben und die signifikanten Effekte auf die Morbidität der Patienten einen erheblichen therapeutischen Fortschritt darstellen, der es aus unserer Sicht rechtfertigt, mit einem erheblichen Zusatznutzen bewertet zu werden.

Damit möchte ich zunächst schließen und bedanke mich bei Ihnen, Herr Vorsitzender, für die Möglichkeit der Eröffnung der Diskussion von unserer Seite.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese kurze Einführung. – Ich schaue in die Runde: Fragen? Wer möchte? – Bitte schön, Herr Kulig.

Herr Dr. Kulig: In meiner Nachfrage geht es um die Kinder mit Wolman-Erkrankung, also um die jungen Kinder, und die einarmige Studie CL03. Da machen Sie ja einen Vergleich mit historischen Kontrollen. Können Sie bitte noch einmal ausführen, wie valide Sie diesen Vergleich bezüglich Verzerrungspotenzial einschätzen? Die Kontrollen schlossen ja Patienten ein, die schon sehr früh – also ab Januar 1985 – diagnostiziert wurden. Da kann man sich ja verschiedene Verzerrungsmöglichkeiten vorstellen; wir haben zum Beispiel heutzutage bessere Behandlungsmöglichkeiten. Inwieweit ist also so ein Vergleich valide, und inwieweit haben Sie versucht, das mit verschiedenen Sensitivitätsanalysen zu hinterfragen?

Frau Dr. Hardenberg (Alexion Pharma Germany): Wir haben in der Natural History Study Patienten eingeschlossen, die an der sehr frühen, rapid progressiven Verlaufsform des LAL-Mangels leiden. Es sind hier insgesamt 35 Patienten eingeschlossen worden, von 1985 an, wie Sie bereits richtig gesagt haben. Von diesen 35 Patienten hatten wir 26 Patienten mit früher Gedeihstörung und davon wiederum 21 Patienten, die weder mit Stammzelltransplantationen noch mit Lebertransplantationen behandelt worden sind, sodass wir diese 21 Patienten als Vergleichsgruppe für unsere CL03-Studie herangezogen haben.

Wir haben uns in der Natural History Study auch die entsprechenden Behandlungsschemata angeschaut bzw. haben verglichen, inwiefern Patienten, die zwischen 1985 und 2005 eingeschlossen wurden, verglichen mit Patienten, die nach 2005 eingeschlossen wurden, Unterschiede in ihrem Outcome zeigten, da natürlich auch wir davon ausgegangen sind, dass die Medizin sich hier sehr weiterentwickelt hat, Fortschritte erzielt hat und sich insbesondere in der Intensivmedizin sehr viel getan hat. Wir konnten anhand dieser Auswertung sehen, dass hier kein Unterschied bezüglich des Überlebens der Kinder bestand.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Kollege?

Herr Dr. Kulig: Zunächst einmal: Sie sagen, Sie haben sich angeschaut, wie die behandelt wurden. Wie gut sind denn die von diesem Jahr schon sehr weit zurückliegenden Daten, die Dokumentationen überhaupt? Man kann sich ja nur das anschauen, was damals dokumentiert wurde.

Das andere ist: Eigentlich waren es, wie wir gesehen haben, 25 Kinder in der Kontrolle. Sie haben jetzt von 21 gesprochen. Sie hatten ja ursprünglich 35 identifiziert. Können Sie noch einmal genauer ausführen, wie Sie auf diese Fallzahlen kommen, die Sie zum Vergleich benutzt haben?

Frau Dr. Hardenberg (Alexion Pharma Germany): Wir hatten – das ist richtig – 21 Patienten mit früher Gedeihstörung, die wir dann auch entsprechend für die Patienten in der CL03, die eben diese frühe Gedeihstörung aufgewiesen haben, als Vergleich herangezogen haben, und dann gab es einen Patienten, der diese frühe Gedeihstörung nicht aufgewiesen hat, für den wir natürlich entsprechend dann auch Vergleiche heranziehen mussten, sodass wir auf 25 Patienten gekommen sind.

Bezüglich der Datenqualität ist natürlich das erfasst worden, was vorhanden war. Wir sind der Meinung, dass wir hier eine gute Datenqualität haben, die wir auch entsprechend auswerten konnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ist Ihre Frage beantwortet? – Okay. Bitte schön, Herr van Poppel.

Herr van Poppel: Ich habe auch eine Frage im Hinblick auf das Risiko möglicher Verzerrungen bezogen auf die Studie 03 und die Natural History Study, und zwar hinsichtlich der Kohorten, die in diese beiden Studien eingeschlossen sind. Können Sie vielleicht sagen, inwieweit es sicher ist, dass in der Studie 03 nicht auch Patienten mit CESD-Phänotyp eingeschlossen sind? Hintergrund der Frage ist, dass zum Beispiel in der Natural History Study explizit im Studientitel auf Wolman Disease abgestellt wird. Diese explizite Nennung ist im Titel der Studie 03 nicht vorhanden. Ist also auszuschließen, dass in der Studie 03 auch Patienten mit CESD eingeschlossen sind?

Frau Dr. Hardenberg (Alexion Pharma Germany): Die Bezeichnung Wolman Disease oder Wolman-Erkrankung ist eine historische Bezeichnung. Wir bezeichnen die Patienten als Patienten, die an einem LAL-Mangel leiden, da die Patienten unabhängig von ihrer Verlaufsform eine Erkrankung haben; das heißt, wir haben ein Gen, wo die Mutationen stattfinden und sich dementsprechend auf die Enzymaktivität auswirken, sodass wir hier von einer Erkrankung ausgehen.

Der zweite Teil der Frage bezog sich darauf, wenn ich das richtig verstanden habe, ob wir in den zentralen Gruppenvergleich Patienten mit der weniger rapid progressiven Verlaufsform eingeschlossen haben. Wir denken nicht, dass das der Fall ist, da wir die frühe Gedeihstörung als sehr guten Parameter sehen, um die rapid progressive Verlaufsform von den etwas langsameren Verlaufsformen unterscheiden zu können, und insgesamt den klinischen Notfall bei all diesen Patienten darstellen können, also dass es sich hier wirklich um eine klinische Notfallsituation handelt. Patienten, die schwerstkrank, intensivpflichtig, von extrem schnellem Organverfall gekennzeichnet sind, sind die Patienten, die in die CL03-Studie eingeschlossen wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schwab ergänzend, dann Herr Baumann.

Herr Prof. Dr. Schwab (Universitätsklinikum Freiburg): Ich bin Kliniker und Hochschullehrer in Freiburg am Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin. Ich möchte gerne noch einmal klarstellen: Das Entscheidende bei diesen Patienten ist, welche Restenzymaktivität der lysosomalen sauren Lipase vorliegt. Wenn ich ein Kind als Patienten habe, das fast überhaupt keine Restenzymaktivität hat, dann verstirbt es im ersten Lebensjahr; das hat man früher Wolman genannt. Alle anderen, die höhere Restenzymaktivitäten haben, haben ein sehr schillerndes Bild. Das sind dann die Patienten, die Sie eben mit CESD charakterisiert haben. Es geht aber auf genau dasselbe Gen zurück, das LIPA-Gen. Dort finden sich Mutationen, die in unterschiedlichem Ausmaß diese Aktivität verändern können.

Es sei mir erlaubt, noch einmal eine ganz kurze Bemerkung zu diesem Krankheitsbild zu machen. Es ist in meinen Augen ein pädiatrisches Krankheitsbild. 27 Prozent der Patienten sind die von Ihnen genannten Wolman-Patienten. Nur 11 Prozent von den Patienten bis zwölf Jahren – dabei handelt es sich eigentlich um 62 Prozent – haben eine sehr hohe Restenzymaktivität. Dann sind 50 Prozent, also die Hälfte der Patienten, bis zum 18. oder 21. Lebensjahr, wie Sie gerade gesagt haben, bereits gestorben. Und das ist, glaube ich, ein wichtiger Punkt. Sie sterben an einer Leberzirrhose; sie sterben an einer Milzvergrößerung – die Milz kann rupturieren –; sie sterben später an einer Atherosklerose. Es gibt bei diesen Patienten 40-Jährige, die einen Herzinfarkt, einen Schlaganfall bekommen, und sie können letztlich daran sterben, dass sie eine Malabsorption haben.

Ich kann von einer Patientin berichten, die derzeit bei uns in Freiburg unter Kontrolle ist. Diese 53-jährige Patientin – das ist für diese Erkrankung eine extrem alte Patientin – behandeln wir zurzeit mit einer Enzymersatztherapie. Diese Dame hatte irgendwann einmal eine gar nicht so starke Leberaffektion, aber sie hat Einlagerungen in den Darm. Diese Dame hat letztendlich 15 kg an Gewicht verloren, sie hat Infusionen bekommen; man hat versucht, damit irgendwie den Gewichtsverlust zu stoppen,

was aber nicht gelungen ist. Jetzt haben wir sie unter einer Enzyersatztherapie, und wir haben es fertiggebracht, dass diese Patientin keinen progressiven Gewichtsverlust mehr hat und 2 bis 3 kg draufbekommen hat. Wir sind davon überzeugt, dass diese Patientin gestorben wäre, hätte man diese Enzyersatztherapie nicht gehabt.

Genauso bin ich davon überzeugt, dass man früher die sogenannten Wolman-Patienten definitiv nicht hat behandeln können, einfach deswegen, weil es keine vernünftigen anderen kausalen Therapie-möglichkeiten gegeben hat. Selbst wenn man eine Lebertransplantation gemacht hat, hat man zwar die Leberfunktion verbessern können, aber die anderen Organe, in die eingelagert wurde, was zu einer Insuffizienz dieser Organe führte, sind ja nicht behandelt worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schwab. – Ergänzend Herr Professor Baumann.

Herr Prof. Dr. Baumann (Medizinische Hochschule Hannover): Erlauben Sie mir, dass ich als Kinderhepatologe der Einschätzung in Ihrer zusammenfassenden Nutzenbewertung widerspreche, dass die ALT-Verminderung, also die Besserung der Transaminasen, nicht valide ist. Der Transaminasenverlauf ist für uns in der Kinderhepatologie oftmals der ganz entscheidende Surrogatparameter. Man kann akademisch lange darüber streiten, wo die Grenzen der ALT-Besserung sind. Aber wenn man zum Beispiel Morbus Wilson nimmt: In den 20 Wochen der Therapieinitiierung verfolgt man den Therapieerfolg selbstverständlich anhand der Transaminasen.

Wir sind im Moment in der glücklichen Situation, dass es in unserem Bereich viele neue Medikamente gibt, mit deren Hilfe wir hoffen, zukünftig auf eine Transplantation verzichten zu können. Ich würde einmal sagen: In fast allen diesen Bereichen ist die Besserung der Transaminasen für uns der erste, weil in der Pädiatrie einfach verfügbare Surrogatmarker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Baumann. – Herr Professor Canbay, wahrscheinlich auch zu den Transaminasen, weil Sie da so gezuckt haben, als das gesagt wurde. Sie werden das bestätigen, was Herr Professor Baumann sagte.

Herr Prof. Dr. Canbay (Universitätsklinikum Essen): Genau. – Natürlich spielt ALT eine wesentliche Rolle in der pathohistologischen Validierung der Krankheiten der Leber. Wir können für viele Erkrankungen, ob das viral induzierte Leberschädigungen oder fettleberinduzierte Leberschädigungen oder auch akutes Leberversagen ist, sehen, dass die ALT ein sehr spezifischer Lebermarker ist. Wenn die ALT erhöht ist, kann man davon ausgehen, dass eine Schädigung in der Leber stattfindet, und die Schädigung geht auch mit dem Tod der Hepatozyten, also der Leberzellen, einher. Das heißt, die erhöhten Transaminasen führen zwangsläufig über die Jahrzehnte tatsächlich zu einer Fibrose und Zirrhose, und die Patienten müssen transplantiert werden.

Aber ich als Hepatologe möchte auch zu bedenken geben, dass wir ALT, LDL/HDL-Quotient und Lebervolumen im dynamischen Kontext sehen müssen. Wir sehen unter der Behandlung mit Enzyersatztherapie, dass die ALT deutlich sinkt, dass auch das Lebervolumen abnimmt – das ist wichtig – und dass die HDL-Werte ansteigen; das heißt, diese Enzyersatztherapie führt zu einer deutlichen Besserung der Leberfunktion. Das kann ich so aus meinem klinischen Alltag bestätigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann habe ich Frau Teupen, Herrn Hälbig und Herrn Kulig. – Bitte schön, Frau Teupen.

Frau Teupen: Danke. – Ich habe noch eine Frage an die klinischen Experten, weil Sie hier gerade von Surrogatendpunkten, bezogen auf die Studie 02, sprachen. Es wurde ja mit einem validierten Instrument Fatigue erhoben, aber es gab auch zwei Fragebögen zur Lebensqualität. Wäre das aus Ihrer Sicht nicht auch für die Patienten relevant? Oder: Was spüren denn diese Patienten außer dem Surrogatparameter? Also Fatigue würde mir schon einleuchten, und natürlich müssten sich bei einer chronisch schweren Erkrankung vielleicht auch Lebensqualitätsverbesserung und Gewicht widerspiegeln. Vielleicht können Sie dazu kurz etwas sagen.

Herr Prof. Dr. Canbay (Universitätsklinikum Essen): Die Leber spielt bei der Fatigue tatsächlich eine große Rolle. Als Hepatologe kann ich sagen: Wenn Sie eine gute Leber haben, haben Sie ein gutes Herz und ein gutes Gehirn. Daran sehen Sie, dass die Leber eine enorme Funktion auf die Lebensqualität der Patienten hat. Insbesondere sehen wir das ja bei Hepatitis-C-induzierten Leberschädigungen. Wenn man die Hepatitis C eradiziert, haben die Patienten eine deutlich bessere kognitive Funktion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Baumann, von der guten Leber übers gute Herz zu sonstigen Funktionen – was haben wir sonst noch?

Herr Prof. Dr. Baumann (Medizinische Hochschule Hannover): Ich darf ergänzen, dass Lebensqualität und Fatigue auch in der Pädiatrie ganz wesentliche Größen sind. Ich bezweifle allerdings, dass in der Kürze der Beobachtungszeit erhebliche Änderungen sichtbar sein werden. Ich glaube, das kann man in einem halben Jahr – wir bezeichnen ein oder zwei Jahre – wahrscheinlich nicht sehen. Das ist einfach zu kurz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt Herrn Hälbig, Herrn Kulig und Herrn Lang-Heinrich. – Bitte schön, Herr Hälbig.

Herr Dr. Hälbig: Ich möchte noch einmal auf einen Punkt zurückkommen, der eben schon adressiert wurde, der für uns aber noch nicht erschöpfend behandelt wurde, und zwar die Möglichkeit einer Verzerrung dadurch, dass die Populationen aus den historischen Kontrollen tatsächlich nicht angemessen mit der 03-Population vergleichbar sind, und zwar nicht mit Blick auf die Tatsache, dass die Patienten Jahre zuvor eingeschlossen wurden, sondern mit Blick auf die Einschlusskriterien der Studien.

Konkret lautet meine Frage: Warum haben Sie nicht den absoluten LAL-Mangel als Einschlusskriterium formuliert oder eine quantifizierte Verminderung der LAL-Aktivität? Wir haben ja eben gehört, dass das der entscheidende Marker bzw. Parameter ist, der nicht nur zur diagnostischen, sondern auch zur klinischen oder prognostischen Einschätzung von Bedeutung ist. Also, die erste Frage ist: Warum haben Sie das nicht in den Einschlusskriterien formuliert? Diese lauten hier ganz allgemein, wenn wir das richtig sehen, verringerte LAL-Enzymaktivität.

Die zweite Frage: Wie viele von den fünf Patienten, die überleben und noch leben – Gott sei Dank –, hatten einen absoluten LAL-Mangel?

Frau Dr. Hardenberg (Alexion Pharma Germany): Es gibt derzeit noch keine Korrelationen bzw. Cut-off-Werte dafür, wie niedrig die Enzymaktivität sein muss, damit man von einer rapid progressiven Verlaufsform sprechen kann. Man sagt zwar, dass dann keine Enzymaktivität da sein sollte bzw. in dem Fall da ist. Das Problem ist nur, dass die Messmethoden in den Laboren zum Teil nicht so empfindlich sind, dass also selbst dann, wenn Sie Null zurückbekommen, nach der Auswertung Null nicht gleich Null ist. Aus diesem Grund konnten wir zu dem damaligen Zeitpunkt und können auch heute nicht die Einschlusskriterien in die Studien anhand der Enzymaktivität entsprechend darstellen.

Zu den fünf Patienten: Die Einzelwerte kann ich Ihnen jetzt nicht aus dem Kopf nennen, aber ich kann sie Ihnen gerne nachreichen.

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

Herr Dr. Hälbig: Hätte es die Möglichkeit gegeben, andere phänotypische Charakteristika mit zu erheben, zum Beispiel Nebennierenverkalkung, um möglichst sicher abzugrenzen von dem, was man vielleicht früher als Wolman Type betrachtet hat und auch damals schon von CESD abgegrenzt hat? Also der entscheidende Punkt bei uns ist der, dass wir, wenn die Patienten in der Therapiekohorte von vornherein eine verlängerte Lebenserwartung haben, dann natürlich die beobachteten Effekte in diesem Licht diskutieren müssen. Dann stellt das möglicherweise den therapeutischen Effekt infrage. Insofern ist das noch einmal ein Kommentar zur Bedeutung dieses Aspektes für uns.

Herr Prof. Dr. Schwab (Universitätsklinikum Freiburg): Als Kliniker darf ich dazu sagen: Wenn ein Kind im ersten Lebensjahr auffällig ist, dann ist das eine lebensbedrohliche Erkrankung; und das bekommt jeder mit. Das bekommt sogar ein Nicht-Kliniker mit, dass dieses Kind extrem krank ist. Diese Kinder sind im Schnitt alle mit neun Monaten gestorben. Von daher ergibt sich allein aus diesen Einschlusskriterien – Kind ist extrem krank, bedarf intensivmedizinischer Behandlung –, dass es keine Phänotypen gibt, die eine Perspektive haben oder sehr viel länger überleben. Diese Patienten sterben unbehandelt leider alle im Schnitt mit neun Monaten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Frau Dr. Hardenberg.

Frau Dr. Hardenberg (Alexion Pharma Germany): Wir sind uns damals beim Studiendesign auch nicht hundertprozentig sicher gewesen, wie die Altersunterschiede sein müssen. Mittlerweile wissen wir aus den Daten, die wir gesammelt haben, sicher, dass wir wirklich die rapid progressive Verlaufsform in die CL03 eingeschlossen haben und dass in der CL02 nur Patienten waren, die eine etwas langsamere Verlaufsform der Erkrankung haben. Dem haben wir Rechnung getragen. Es laufen derzeit neue Studien, wo wir genau diese Alterslücke, diesen Sicherheitsabstand zum Einschluss der Patienten, den wir damals gewählt haben, schließen, sodass in unsere neue Säuglingsstudie, die CL08, Patienten bis zu einem Alter von acht Monaten und in die andere Studie, die CL06 – eine weitere Studie, die wir durchführen –, Patienten ab dem achten Lebensmonat eingeschlossen werden können. Für uns ist so ganz klar: Wenn Säuglinge die frühe Verlaufsform haben, dann treten die Symptome auch sehr früh auf, auch sehr gravierend und sehr schwerwiegend, wie Herr Professor Schwab das ja schon gesagt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage dazu, Herr Hälbig?

Herr Dr. Hälbig: Ich habe noch eine Nachfrage zur klinischen Differenzierbarkeit. In den Einschlusskriterien, um noch einmal auf die Studie 03 zurückzukommen, wird ja eine Gedeihstörung operationalisiert in Form von abnehmendem Gewicht. Das ist ein Aspekt. Sie haben auf andere Aspekte abgehoben, die Intensivpflichtigkeit implizieren, und weitaus gravierendere Aspekte, die über eine „bloße“ Gedeihstörung hinausgehen. Können Sie vielleicht vor dem Hintergrund noch einmal eine Erläuterung geben, inwieweit es tatsächlich so ist, dass die Patienten, die in die 03-Studie eingeschlossen wurden, solche sind, die weitere Symptome haben? Für uns ist das zumindest aus den Studienunterlagen, soweit sie uns vorliegen, und auch aus den Einschlusskriterien nicht ersichtlich.

Frau Dr. Hardenberg (Alexion Pharma Germany): Als Einschlusskriterium galten schwere Gedeihstörungen; das ist richtig. Was wir von unseren Patienten aus den Daten, die wir erhoben haben, wis-

sen, ist, dass alle schwere Malabsorptionsstörungen hatten. Sie hatten schwerste Durchfälle, Erbrechen, sie haben überhaupt nicht zugenommen aufgrund eben der Fetteinlagerungen oder der Einlagerungen in die Darmwand, was ja quasi dann den Darm undurchlässig für Nährstoffe macht, sodass die Patienten letzten Endes – so kann man sagen – verhungern. Sie bauen ihr unteres Fettgewebe ab, sie verlieren an Muskulatur. So dramatisch geht das vonstatten. Hinzu kommt natürlich die schwere Leberproblematik bei diesen Patienten. Es kommt zur extrem schnellen Verschlechterung der Lebersituation. Es kommt zur Einlagerung von Cholesterinestern und Triglyceriden, die Hepatozyten schwellen an, gehen kaputt, und entsprechend schnell bekommt man auch Hepatomegalie und bei den Säuglingen sehr schnell sehr stark ausgeprägt Adenomegalie. Hier kommt also ein Zusammenspiel von verschiedenen Symptomen zusammen, was wir bei unseren Patienten in den Studien auch deutlich sehen konnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Erneute Nachfrage?

Herr Dr. Hälbig: Vielleicht abschließend dazu. Wir hätten es begrüßt, wenn wir da eine etwas weitergehende Charakterisierung des Patientenkollektivs bekommen hätten.

Herr Prof. Dr. Schönermark (Alexion Pharma Germany): Ich möchte noch einmal darauf hinweisen: Wir haben es, wie wir wissen – ich glaube, das ist für den Kontext sinnvoll –, mit einer sehr seltenen Erkrankung zu tun. Wir erwarten, dass vielleicht einmal im Jahr oder alle zwei Jahre ein solches Kind geboren wird, das dann so schwer erkrankt ist. Also von daher gibt es natürlich methodologische Limitationen, und der Wunsch und die Erwartung, die Studie möglichst sauber und so umfassend wie möglich zu machen, ist in dieser Situation klarerweise etwas eingeschränkter als bei einer sehr häufigen Erkrankung.

Der zweite Aspekt, der, wie ich glaube, eine große Rolle spielt – ich bin zwar kein Hepatologe, aber ein ehemaliger Kliniker –, ist, dass es bei der Leber einen Point of no Return gibt. Das heißt, mit dem Beginn der Erkrankung bzw. mit der Manifestation der Erkrankung läuft die Zeit. Das heißt, je früher therapiert wird, umso besser. Irgendwann ist der Zenit überschritten; die Leber regeneriert sich dann auch unter Therapie nicht mehr. Deswegen kommt man an die Grenze des Sophismus, wenn man darüber nachdenkt, wie man denn hätte weiter stratifizieren können. Das ist sicherlich bei diesen schwerkranken Kollektiven mit fulminantem Organversagen eine schwierige Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wobei ich es nicht als Grenze des Sophismus bezeichnen würde, wenn man feststellt, dass es außer der Definition, die armen Würmchen sind schwer krank, vielleicht auch geholfen hätte, wenn man gesagt hätte – Frau Dr. Hardenberg hat eben gesagt, selbst wenn man testet, ist Null nicht gleich Null, sondern Null kann auch wegen der Messsystematik vielleicht 0,01 oder Gott weiß was sein –: Okay, wir haben getestet, und wenn dann Null herauskommt, dann ist es vielleicht 0,1 oder 0,2, aber es ist jedenfalls in einem Bereich, wo man zumindest auf der Basis eines Parameters außer dem Zustand des Kindes, der bemitleidenswert ist, an dem wir auch jetzt nicht herumdoktern wollen und Gott weiß was, eben eine klare Ableitung gehabt hätte. – All das, was Sie eben beschrieben haben, sind ja Symptome einer fortschreitenden Erkrankung, die sicherlich beeindruckend und schwer sind, und niemand wünscht einem das. Aber die Frage der Methodik ist schon eine Frage, die nicht sophistisch ist; das hätte man vielmehr relativ flott abklären können.

Dazu noch einmal Herr Baumann, und dann sollten wir auch die weiteren Fragestellungen abarbeiten.

Herr Prof. Dr. Baumann (Medizinische Hochschule Hannover): Vielen Dank. – Ich möchte die Perspektive gerne noch einmal aus klinischer Sicht klarmachen. Ich als Kinderhepatologe bin kon-

frontiert mit einer extrem seltenen Erkrankung, mit einem extrem breiten, auch unberechenbaren Phänotyp, und ich bin dankbar für jedes signifikante Therapeutikum, das ich diesen Kindern entweder auf der Intensivstation oder vor Transplantationen geben kann. Ich bin in der Situation gewesen, dass wir so ein Kind haben lebertransplantieren müssen. Da möchte ich einfach perspektivisch klarstellen, dass ich davon überzeugt bin, dass dieses Medikament eine gewisse Wirksamkeit hat. Man kann das sicherlich noch besser beschreiben, aber ich würde es für gut befinden, wenn ich für meine Patienten dieses Medikament weiter zur Verfügung hätte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ich glaube aber, das ist auch gar nicht die Fragestellung, über die wir hier diskutieren. Niemand wird ernsthaft – ich hätte fast gesagt: Niemand hat die Absicht, eine Mauer zu bauen – die Möglichkeit infrage stellen, diesen Wirkstoff künftig einzusetzen. Der entscheidende Punkt ist einfach, wie man die Evidenz ein bisschen belastbarer und ein bisschen sicherer machen kann, damit auch wir es einfacher hätten und auf der Basis valider und belastbarer Daten einen Zusatznutzen quantifizieren könnten. Das ist einfach das damit verbundene wissenschaftliche Anliegen. Wir gehen schon davon aus, dass auch im Zusammenhang mit der Orphan-Zulassung hier von der Zulassungsbehörde ein positives Nutzen-Schaden-Risiko bejaht worden ist; sonst hätte man das Ding nicht auf den Weg gebracht. Wir sehen aber hier jetzt methodisch die eine oder andere Fragestellung, die man klären muss, da sich das am Ende auf das Maß eines möglichen Zusatznutzens auswirkt. Da kommt es eben auf belastbare Parameter und nicht auf Bauch evidenz an. Das ist einfach der Punkt, über den wir diskutieren – nicht über die Frage, ob wir das den Kindern in Zukunft vorenthalten oder nicht.

Wir haben jetzt eine ganze Reihe von weiteren Wortmeldungen. Herr Kulig und dann Herr Dr. Lang-Heinrich. – Bitte.

Herr Dr. Kulig: Meine Frage zielt noch einmal in eine ähnliche Richtung wie vorhin, und zwar in Richtung Validität im Vergleich zur historischen Kontrolle bzw. die Charakterisierung oder Prognose dieser kleinen Kinder. Es gibt ja Angaben, dass das mittlere Sterbealter von diesen kleinen, von Wolman betroffenen Kindern bei 3,7 Monaten liegt. In der Studie war das mittlere Alter bei der Gabe der ersten Dosis 3,4 Monate, also eigentlich so viel wie das mittlere Sterbealter des natürlichen Verlaufs. Das heißt, die eingeschlossenen Kinder dieser Studie mussten die Zeit bis dahin schon einmal überlebt haben und hatten also vielleicht einen Überlebensvorteil. Die Frage ist: Wurden in die Studie gegebenenfalls die mit der besseren Prognose eingeschlossen, was beim Vergleich zu einem gewissen Überlebensvorteil bei der Sebelipase alfa-Gruppe geführt haben könnte? Wie ist denn das bei der historischen Kontrolle: Wie lange haben die gelebt, oder wie viele sind da in dem Zeitraum der ersten vier Monate verstorben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Hardenberg, haben Sie die Zahlen?

Frau Dr. Hardenberg (Alexion Pharma Germany): Ich kann Ihnen jetzt gerade ad hoc nur sagen, wie das Alter der Patienten in der CL03-Studie bei Auftreten der LAL-Symptome war und dann, als die Diagnose gestellt wurde. Kurz darauf sind sie ja dann auch in die Studie eingeschlossen worden. Wir haben hier beim Alter einen Durchschnitt zwischen 2 und 3 Monaten. Wir haben zwei Patienten, die mit 5,8 und 5,5 Monaten bei Diagnose etwas ausreißen. Alle anderen Patienten waren bei Diagnosestellung zwei bis drei Monate alt, und entsprechend schnell sind sie dann auch therapiert worden.

Herr Dr. Kulig: Ja, wie ich sagte: Bei 3,4 Monaten im Mittel haben sie das Mittel bekommen, also so lange mussten sie gelebt haben, sonst hätten sie ja nicht die erste Gabe erhalten können.

Frau Dr. Hardenberg (Alexion Pharma Germany): Genau.

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

Herr Dr. LangHeinrich: Ich habe noch eine Frage zur Transplantation. Wenn so ein Kind transplantiert wird, ist ja die Krankheit nicht geheilt. Die geht ja im Grunde weiter, und theoretisch könnte man sagen: Irgendwann kommt dann die nächste Transplantation. Das ist das eine, was sicherlich richtig ist. Die Frage ist: Wie lange überleben denn die transplantierten Kinder?

Herr Prof. Dr. Baumann (Medizinische Hochschule Hannover): Ich kenne ein lebertransplantiertes Kind: Das ist 2007 transplantiert worden, und dem geht es heute gut.

Die Indikation zur Transplantation muss sicherlich individuell gestellt werden. Wenn das lebenslimitierende Symptom oder Merkmal bei dem Kind ein Leberversagen ist, würden wir natürlich auch die Lebertransplantation erwägen. Wenn andere Organsysteme im Vordergrund stehen – das muss man eben individuell abwägen – kommt das nicht infrage.

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

Herr Dr. Heckemann: Würde das nicht bedeuten, dass letztlich dieses neue Medikament eigentlich nur dafür sinnvollerweise zu verwenden ist, die Zeit bis zu einer Transplantation zu überbrücken? Denn die Transplantation ist doch da mit Sicherheit in jedem Fall die bessere Variante, weil ich hiermit in keinsten Weise eine Heilung bewirke. Ich habe mich jetzt auch ein bisschen über die Antwort gewundert, dass wirklich eine Transplantation, die ja nun die Ursache eigentlich für die Krankheit nicht zu 100 Prozent ausschaltet, einen solchen Erfolg hat. Ich hatte schon gedacht, es geht dann weiter.

Herr Prof. Dr. Baumann (Medizinische Hochschule Hannover): Der Phänotyp der Erkrankung ist ja sehr heterogen, und es gibt eine Reihe von Patienten – ich glaube, in der ARISE-Studie sind es etwa 30 Prozent gewesen –, die eine Leberzirrhose mit allen Folgeschäden entwickeln, mit Wachstumsstörungen, mit portaler Hypertension, mit Neigung zu spontanen bakteriellen Peritonitiden usw. Sie als Kliniker müssen überlegen, wie für diesen Phänotyp die adäquate Therapie aussieht. Umgekehrt ist mir deshalb auch wichtig, dass die Transaminasenbesserung als Therapieerfolg, als Surrogatmarker anerkannt wird, so wie das bei anderen Stoffwechselerkrankungen auch der Fall ist, bei Morbus Wilson zum Beispiel.

Wichtig ist mir auch noch der Punkt, dass die Transplantation immer Ultima Ratio sein muss. Eine Transplantation ist nichts, was ich mache, um zum Beispiel eine medikamentöse Therapie zu vermeiden. Dazu ist sie ja viel zu invasiv.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Professor Schwab, dann Frau Hardenberg und Herr Canbay.

Herr Prof. Dr. Schwab (Universitätsklinikum Freiburg): Eine Lebertransplantation ist per se erst einmal ein sehr aufwendiges Verfahren, welches auch wieder eine erhebliche Mortalität mit sich bringt. Und in einer Auswertung in dieser Bernstein-Arbeit, glaube ich, war die Prognose für die transplantierten Patienten nicht so gut, wie sie jetzt von Herrn Baumann beschrieben worden ist. Vielmehr hatten diese Patienten erhebliche Probleme. Das Problem, was letztlich angefangen wird, ist ja: Sie ersetzen die Leber. Die Leberfunktion ist jetzt wieder in Ordnung. Aber im Grunde genommen haben Sie deswegen trotzdem eine Einlagerung von Lipiden im Darmbereich; das heißt, die Patienten be-

kommen möglicherweise eine Gedeihstörung, und auch in anderen Organen lagern sich weiterhin Lipide ab. Das ist eine leberkausale Therapie, aber es ist nicht eine Therapie, die man adäquat zu einer Enzyersatztherapie setzen kann; denn mit der Enzyersatztherapie kommen Sie an alle Organe heran und können dort eine Besserung hervorrufen.

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

Herr Dr. Heckemann: Das würde dann in der Logik bedeuten, dass eine Enzyersatztherapie auch nach der Lebertransplantation in jedem Fall weitergeführt werden würde.

Herr Prof. Dr. Schwab (Universitätsklinikum Freiburg): Das wird auch so gemacht. In der letzten Studie gibt es auch Patienten, die lebertransplantiert sind und die nun dieses Medikament bekommen, um sozusagen gerade die anderen Organe davon zu befreien, dass die Lysosome voll mit Cholesterinestern sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt ergänzend Frau Hardenberg, Herr Canbay, und dann hat Herr Nickel eine Frage.

Frau Dr. Hardenberg (Alexion Pharma Germany): Herr Professor Schwab hat bereits alles gesagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Canbay.

Herr Prof. Dr. Canbay (Universitätsklinikum Essen): Ich möchte das nur ergänzen. In der Tat können Sie im Teilstadium C, wenn der Punkt erreicht ist, wo die Leber schon zirrhrotisch umgebaut ist, nicht mehr viel ändern. Das Entscheidende ist, dass wir im frühen Stadium eine Therapie machen. Die Laborparameter, die ALT-Werte und genauso auch das Lebervolumen zeigen ja, dass es unter der Therapie besser wird. Und diese Patienten werden wir nicht mehr transplantieren. Das ist sicher.

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

Herr Nickel: Wir hatten gerade vor allem auch ältere Patienten betrachtet, bei denen noch eine Enzymaktivität vorhanden ist. Meine Frage ist: Wenn dieser Enzymmangel rechtzeitig diagnostiziert wird, welche anderen symptomatischen Therapien sind für diese Patienten möglich, und wie ist dort die Eingrenzung der Krankheit möglich? Da wir keinen Vergleich zu Sebelipase haben, hätte ich dazu gerne eine Einschätzung der Kliniker.

Herr Prof. Dr. Canbay (Universitätsklinikum Essen): Es ist in der Tat so, dass Enzymmangel dazu führt, dass diese Patienten mikrovesikuläre Steatose entwickeln. Die Patienten im Erwachsenenalter zeichnen sich dadurch aus, dass sie extrem dünn sind. Im Gegensatz zu der normalen fettleberinduzierten Schädigung – da sind die Patienten adipös – sind sie hier also nicht adipös. Der Lipidstoffwechsel ist ebenfalls anders: Die LAL-Patienten haben ein deutlich erhöhtes LDL, viel höher als die normalen Fettleberpatienten. Das heißt, auch unter der medikamentösen Therapie würde man Patienten mit einer Fettleber, bedingt durch Adipositas, therapieren können, aber nicht bei LAL-D; das würde nicht gehen. Wenn wir diese Patienten tatsächlich therapieren – das sehen wir an unseren eigenen Arbeiten –, verbessert sich die Fettleber deutlich, die Fibrose entwickelt sich sogar zurück, und auch die ALT-Werte verbessern sich deutlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kulig und dann Herr Hälbig.

Herr Dr. Kulig: Ich habe noch Nachfragen zu weiteren Daten oder längeren Beobachtungszeiten. Wir haben ja nun einen gewissen Datenschnitt in den Dossiers.

Einmal: Bleiben LDL-C und ALT auf den gesenkten Werten? Wie entwickelt sich das?

Das andere: Es sind ja auch Antikörper gegen Sebelipase gemessen worden. Gibt es dazu neuere Erkenntnisse?

Frau Dr. Hardenberg (Alexion Pharma Germany): Zunächst einmal zu den Verläufen von ALT und LDL. Wir sehen im Moment keinerlei Anzeichen, dass sich die Werte bei den Patienten wieder nach oben verändern. Die Studie CL02 soll dieses Jahr abgeschlossen werden, sodass wir gegen Ende des Jahres dazu sicherlich neue Daten bekommen werden.

Bezüglich Ihrer Frage zu den Antikörpern gegen das Präparat: Es sind alle unsere Studienpatienten untersucht worden. Wir haben gepoolte Analysen durchgeführt, sodass wir sagen können: Von 106 Patienten, die untersucht wurden, wurden 12 mindestens einmal positiv getestet, wovon wiederum 8 mehrfach positiv waren. Diese Patienten wurden dann entsprechend auf neutralisierende Antikörper untersucht, und 5 Patienten aus diesen 106 waren positiv für neutralisierende Antikörper. Wir haben allerdings bisher keine Anzeichen für Wirksamkeitsverlust durch diese Antikörper bei den Patienten feststellen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kulig, das war klar? – Okay. Herr Hälbig.

Herr Dr. Hälbig: Hat sich erledigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Herr Nickel, bitte schön.

Herr Nickel: Ich sehe meine Frage noch nicht so richtig beantwortet. Meine Frage zielte dahin: Es ist ja vor allem eine Lipidstoffwechselstörung, die dann Hepatomegalie und Leberzirrhosen verursacht. Können denn bei Erwachsenen durch andere symptomatische Therapien diese Lipidstoffwechselstörungen nicht eingegrenzt werden, sodass das Fortschreiten der Erkrankung verringert wird?

Herr Prof. Dr. Schwab (Universitätsklinikum Freiburg): Ich darf darauf auch als Lipidologe antworten. Der Punkt ist: Es gibt natürlich eine Therapie über Statine. Damit können Sie letztlich in der Peripherie im Blut LDL senken. Aber was bewirken Sie damit? Sie bewirken damit, dass die Rezeptoren erhöht werden. Es werden mehr LDL-Rezeptoren an der Leber hervorgebracht, und damit wird mehr von dem LDL aufgenommen. Aber dieses LDL kann in der Leber eben nicht abgebaut werden. Und das ist genau das Problem der Statin-Therapie bei diesen Patienten, dass damit nur die Lysosomen noch mehr und noch praller werden und damit letztendlich schnellere Organverluste stattfinden. Das ist auch bei anderen lipidsenkenden Therapien der Fall, da es sich eben nicht um kausale Therapien handelt. Die einzige kausale Therapie ist die Enzymersatztherapie, die eben die Cholesterinester in freies Cholesterin und Fettsäuren spaltet. Die können dann abgebaut werden, und damit können diese Konglomerate in den Lysosomen abgebaut werden. Eine andere Therapie steht leider nicht zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Statine würden also die Leberproblematik im Prinzip verschärfen. – Frau Hardenberg und dann Herr Professor Baumann.

Frau Dr. Hardenberg (Alexion Pharma Germany): Dazu kann ich noch ergänzend sagen: Es gibt einmal Daten in der Bernstein-Publikation aus dem Jahr 2013, wo eben gezeigt werden konnte, dass die Patienten zwar zum Teil etwas niedrigere Lipidwerte im Blut haben, sich aber nichtsdestotrotz die

Leberproblematik weiter verschlechtert. Und auch bei uns in der ARISE-Studie sieht man genau das Gleiche: Wir haben Patienten eingeschlossen, die ebenfalls mit Statinen bzw. lipidsenkender Medikation behandelt waren und die dann entsprechend von der Therapie mit Sebelipase alfa profitiert haben.

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

Herr Prof. Dr. Baumann (Medizinische Hochschule Hannover): Ganz kurz, nur konzeptionell als Feedback: Es ist keine Lipidstoffwechselstörung, sondern es ist eine Speicherkrankheit, die eben unmittelbar die Zellen betrifft. Darum muss man auf zellulärem Level angreifen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen sehe ich keine mehr. Dann würde ich Ihnen gerne die Gelegenheit geben, noch einmal kurz zusammenzufassen, welche Feststellungen Ihnen in der vergangenen Stunde als wichtig erschienen. Dann können wir diese Anhörung beenden. – Herr Jiresch, bitte.

Herr Dr. Jiresch (Alexion Pharma Germany): Sehr gerne, Herr Professor Hecken. Vielen Dank. – Sehr geehrten Damen und Herren, im Namen der Firma Alexion möchte ich mich für die kritische und konstruktive Expertendiskussion in dieser Anhörung bedanken. Wir sind überzeugt, dass Sebelipase alfa als erste und einzige kausale Behandlung des vererbten Enzymmangels LAL eine einzigartige Chance – so wie ich es jetzt verstanden haben, eigentlich eine alternativlose Chance – für Patienten darstellt, für die es bislang keine Therapieoption ihrer schweren, progressiven Krankheit gab.

Die dokumentierten Fälle zeigen eindeutig einen dramatischen Effekt auf die Mortalität, der in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollte. Die Kinder überleben und gedeihen, und die verschiedenen Krankheitszeichen dieser Multiorganerkrankung gehen unter Therapie zurück.

Alle in den klinischen Studien erfassten Krankheitsparameter inklusive ALT sind klinisch relevant und progressionsrelevant für die Krankheit. Die signifikanten Verbesserungen all dieser Messwerte sind daher für den Krankheitsverlauf sehr aussagekräftig und sollten alle in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Was könnte schließlich ein größerer Nutzen sein, als bei einem geringem Therapierisiko Kinderleben zu retten und den Verlauf einer so schweren Erbkrankheit aufzuhalten und sogar die Speicherkrankheit wieder zurückzubilden?

Wir bitten Sie, für diesen besonderen Fall einen erheblichen Zusatznutzen zuzuerkennen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank auch Ihnen für die aus meiner Sicht spannende Diskussion. Ich habe vorher noch nie etwas davon gehört; das muss ich ehrlicherweise sagen. Damit trägt das auch ein Stück weit zur Bewusstseinsweiterung bei.

Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich zu wägen haben und in unsere Entscheidung einfließen lassen. – Ich sage Ihnen an der Stelle Dank und beende diese Anhörung.

Schluss der Anhörung: 12.15 Uhr