

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Migalastat

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. Oktober 2016
von 15.00Uhr bis 16.18 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AmicusTherapeutics:**

Herr Dr. Castelli

Herr Dr. Ehlert

Herr Dr. Götte

Herr Dr. Volmer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Genzyme GmbH:**

Herr Gaebisch

Frau Moellers

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Shire Deutschland GmbH:**

Herr Prof. Dr. Rosin

Herr Temme

Angemeldete **Dolmetscher:**

Frau Sanchez

Herr Schulz

Angemeldeter Teilnehmer der Arbeitsgemeinschaft für Lysosomale Speicherkrankheiten an der Universitäts-Kinderklinik Mainz (Villa Metabolica):

Herr Prof. Dr. Kampmann

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

Herr Dr. Wilken

Herr Wolff

Angemeldete Teilnehmerin des Kompetenzzentrums Morbus Fabry der Universitätsklinik Köln::

Frau Prof. Dr. Kurschat

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 15.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, ganz herzlich willkommen hier beim Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir befinden uns im Stellungnahmeverfahren zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a, hier konkret Galafold, ein Orphan Drug.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. September 2016, die Ihnen ja hinlänglich bekannt ist. Zu dieser Dossierbewertung hatten zum einen der pharmazeutische Unternehmer Amicus Therapeutics GmbH und als Kliniker Frau Professor Kurschat Stellung genommen, dann Frau Dr. Karabul und Herr Professor Dr. Kampmann, ferner Genzyme, Shire Deutschland GmbH und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, weil wir Wortprotokoll führen, die Anwesenheit kontrollieren. Wir haben, wenn ich richtig informiert bin, zwei Dolmetscher. Das ist zum einen Frau Sanchez und ist zum anderen Herr Schulz. – Sie sind beide da. Weiter müsste Herr Castelli vom pharmazeutischen Unternehmer hier sein – jawohl, ich sehe ihn mit Kopfhörer –, dann Herr Dr. Ehlert – er ist auch da, ja –, dann Herr Dr. Götte – er ist auch da – und Herr Dr. Volmer – er ist auch da. Dann müsste Frau Professor Kurschat von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften da sein – sie fehlt noch. Da müssten wir schauen, wenn sie gleich kommt. Weiter müsste Herr Dr. Wilken vom BPI hier sein – ja –, ebenso Herr Wolff ebenfalls vom BPI – ja. Dann fehlen Herr Gaebisch und Frau Moellers von Genzyme. Anwesend sein müssten weiter Herr Professor Dr. Rosin von Shire – ja –, Herr Temme von Shire – er ist auch da – und schließlich Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner vom vfa – jawohl. Hat sich Frau Professor Kurschat irgendwie abgemeldet? – Wissen Sie, wo sie verblieben sein könnte? – Auch nicht. Gut.

Dann seien Sie herzlich willkommen zu dieser Anhörung. Zunächst der geschäftsleitende Hinweis für diejenigen, die noch nie hier waren: Wir führen wie üblich Wortprotokoll. Deshalb benutzen Sie bitte a) bei jeder Wortmeldung das Mikrofon und geben Sie b) Ihren Namen, entsendendes Unternehmen, Fachgesellschaft oder Verband an.

Bevor wir dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht zur Dossierbewertung Stellung zu nehmen, würde ich gerne zwei, drei Punkte ansprechen, die für uns von Interesse sind. Wir haben die Placebostudie 011, die eben Basis für dieses Verfahren ist, und hierbei würde uns insbesondere interessieren, welche Relevanz die Surrogatendpunkte GFR, LVMI und GL-3-Inklusionen für die Morbus-Fabry-Patienten haben. Dann würde uns die Verlässlichkeit der Daten der Enzyersatzstudie 012 angesichts einer fehlenden Placebokontrolle und fehlender Daten zum Verlauf der Erkrankung vor dem Studieneinschluss interessieren, auch und insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Placebostudie weitgehend keine Verbesserungen, jedenfalls keine signifikante Verbesserung gegen Placebo, zeigen konnte.

Weiter interessiert uns ein Punkt, der insbesondere von der AWMF angesprochen worden ist: Welche klinische Relevanz hat die Verbesserung in der Subskala Diarrhoe? Hier ist ja laut EPAR die Relevanz unsicher, und deshalb müsste man sich über diesen Punkt eben auch noch einmal etwas vertieft unterhalten.

Das soll Ihnen selbstverständlich nicht die Möglichkeit nehmen, alle anderen Punkte, die für Sie von Relevanz sind, anzusprechen. Aber die eben genannten Punkte sollten wir auf alle Fälle in der kommenden Stunde abarbeiten. – Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer beginnen? – Herr Götte, bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Götte (Amicus): Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Vielen Dank, dass Sie uns heute anhören. Amicus ist ein junges Biotechnologieunternehmen mit circa 300 Mitarbeitern weltweit. Amicus konzentriert sich ausschließlich auf die Entwicklung von neuen Therapiekonzepten für seltene Krankheiten.

Lassen Sie mich eingangs unser kleines Team kurz vorstellen. Ich selbst heiße Dieter Götte und verrete bei Amicus Deutschland den Bereich Medizin. Rechts von mir sitzt Dr. Jeffrey Castelli. Er ist Senior Vice President bei Amicus in den USA, im Headquarter. Er ist für über zehn Jahre Leiter der klinischen Entwicklung für Migalastat gewesen. Ich denke, es gibt niemanden, der die Daten zur Substanz besser kennt als Dr. Castelli. Links neben mir sitzt Dr. Timm Volmer und links von Herrn Volmer Herr Dr. Andree Ehlert. Beide haben uns bei der Erstellung des Dossiers unterstützt.

Heute sprechen wir über die Fabry-Krankheit, eine genetisch bedingte, seltene Erkrankung, die lebensverkürzend ist und mit für die Patienten überaus schwerwiegenden Symptomen verbunden ist. Migalastat, das Produkt, über das wir heute sprechen, ist seit 15 Jahren das erste neue pharmakologische Therapieprinzip für die Behandlung dieser Erkrankung, und da nur bestimmte Mutationen für eine Behandlung infrage kommen, sprechen wir von einer sehr gezielten Therapie.

Migalastat ist eine orale Therapie, die die Belastung einer lebenslangen Infusionstherapie nicht mit sich bringt. Das klinische Entwicklungsprogramm umfasste zwei pivotale Phase-III-Studien; Sie haben das eben schon erwähnt. Beide Studienkonzepte sind mit der europäischen Zulassungsbehörde abgestimmt. Es gibt eine Studie im Vergleich zu Placebo, und es gibt eine zweite Phase-III-Studie im Vergleich zur Enzyersatztherapie. Die Patientenbasis, also die Patientenzahl, die im Zulassungsdossier enthalten sind, ist circa doppelt so hoch wie die Zahl der Patienten, die bei der Zulassung der Enzyersatztherapie zur Verfügung standen. Meines Erachtens haben wir damit eine gute Datenbasis für die Beurteilung des Zusatznutzens.

Morbus Fabry betrifft insbesondere drei Organe bzw. Organsysteme. Das ist zum ersten das Herz, zum zweiten die Niere und zum dritten das Zentralnervensystem. Die Erkrankung macht sich bei Patienten insbesondere durch schwerwiegende Symptome wie Schmerzen oder Durchfälle bemerkbar. Für die Phase-III-Studien hat die EMA deshalb als patientenrelevante Parameter zum einen die Beeinflussung der Filterleistung der Niere, die sogenannte glomeruläre Filtrationsrate, und zum anderen für das Herz die Veränderung der linksventrikulären Massenzunahme empfohlen. Deshalb sind diese Parameter auch als wichtigste sekundäre Endpunkte in den Zulassungsstudien adressiert worden.

Sie haben, Herr Hecken, eingangs bereits die für Sie relevanten Punkte angeführt, und wir sind gerne bereit, in der Diskussion auf diese Fragen im Detail einzugehen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Dann schaue ich in die Runde. Fragen! – Bitte schön, Herr Kulig.

Herr Kulig: Das ist eine Frage sowohl an Sie von der Firma Amicus als auch an klinische Experten: Wie ist der Einfluss der unterschiedlichen Mutationen auf die Prognose des Krankheitsbildes zu werten? Sie haben jetzt nur bestimmte Mutationen, für die das Präparat infrage kommt. Wie könnte sich das auf die Prognose auswirken, genauso wie auch das Geschlecht?

Hintergrund der Frage ist, dass Sie in der Studie 011, also in der placebokontrollierten Studie, gut 25 Prozent der Patienten, die Sie ursprünglich eingeschlossen und randomisiert haben, später nicht mehr bewertet haben. Da ist die Frage, inwieweit sich dies vom Studiendesign her auf mögliche Verzerrungen in Balance prognostischer Faktoren auswirken könnte.

Herr Dr. Götte (Amicus): Grundsätzlich gibt es etwa 800 bekannte Mutationen, die Morbus Fabry auslösen können. Für die Therapie mit Migalastat kommt etwa ein Drittel dieser Patienten bzw. dieser Mutationen überhaupt infrage.

Sie fragen nach dem Prognosewert von Mutationen zum Ersten für die Erkrankung und zum Zweiten auch für eine Therapie mit Migalastat. Dazu ist zu sagen, dass es ganz unterschiedliche Typen von Mutationen gibt. Für eine Therapie mit Migalastat eignen sich nur sogenannte Missense-Mutationen. Das sind solche, die zu einer Änderung der Reihenfolge der Aminosäuren führen; in der Konsequenz kommt es zu einer Fehlfaltung des Enzyms. Damit ist das Enzym in dem Zellorganell Lysosom letztlich nicht mehr verfügbar. Durch eine Therapie mit Migalastat wird genau diese Fehlfaltung korrigiert, und damit kann das Enzym vom endoplasmatischen Retikulum in das Lysosom hineingehen. – So viel zur pharmakologischen Basis; aber meines Erachtens ist das soweit klar.

Ein wichtiger Punkt ist, dass es zwischen der Art der Mutation, also dem Genotyp, und dem Krankheitsbild, also dem Phänotyp, keine Korrelationen gibt. Man kann also nicht aufgrund einer bestimmten Mutation vorhersagen, wie das Krankheitsbild bei dem individuellen Patienten aussehen wird.

Ich komme zum zweiten Teil Ihrer Frage. Dies betrifft die Modified Intention-to-treat-Analyse in der Studie 11. In Scientific-Advice-Gesprächen mit der europäischen Zulassungsbehörde hat das Unternehmen einen existierenden Test vorgestellt. Dieser Test dient dazu, die für eine Therapie infrage kommenden, ansprechenden Mutationen zu identifizieren. Dieser Test ist damals nicht modifiziert worden. Die EMA hat es zur Auflage gemacht, dass dieser Test weiterentwickelt wird, um eine höhere Sensitivität und Spezifität zu erreichen, und hat auch auf einer Validierung bestanden. Diese Validierung fand statt, während die Studie bereits lief, und in der Auswertung sind in der Tat die Daten verwendet worden, die mit den neuen, validierten GLP-HEK-Test erhoben worden sind. Das ist korrekt.

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

Herr Kulig: Ich frage auch noch einmal, inwieweit das Geschlecht als prognostizierender Faktor zu sehen ist – es gibt ja Hinweise, dass die Erkrankung bei Männern schwerere Verläufe zeigt –, was sich ja dann auch in der mITT-Population unterschiedlich darstellt. Dort sind ja dann wesentlich mehr Männer mit schlechterem Verlauf als in der ursprünglichen Studienpopulation.

Herr Dr. Götte (Amicus): Sie sprechen das Alter und das Geschlecht der Patienten an, und Sie haben völlig recht, dass die Krankheitsverläufe zwischen den Geschlechtern unterschiedlich sind. In der Regel tritt die Erkrankung bei männlichen Patienten früher auf, und die Verläufe sind auch schwieriger. Das hängt damit zusammen, dass die Männer nur ein X-Chromosom haben, während die Frauen zwei solche Chromosomen haben. Wenn bei den Frauen nur eines der beiden X-Chromosomen betroffen ist, dann kann es durchaus sein, dass das andere Chromosom bestimmte Aufgaben übernimmt. Das nennt man Lyonization; das ist ein bekanntes Phänomen, und das erläutert auch die unterschiedlichen Krankheitsverläufe zwischen den Geschlechtern.

Nun, die Patientenselektion für die Studie ist durch die Ein- und Ausschlusskriterien definiert worden, und zwar gemäß Randomisierungsplan. Mögliche Unterschiede im Alter sind also kein systematischer Fehler, sondern sind durch den Zufall bedingt. Was das Geschlecht angeht, sind wir nicht der Auffassung, dass es zu einer ungleichen Verteilung gekommen ist, weil die Studie nach dem Geschlecht stratifiziert war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kulig noch einmal.

Herr Kulig: Ja, Entschuldigung, ich habe es akustisch nicht verstanden. Wonach war die Studie stratifiziert? Nach Geschlecht?

Herr Dr. Götte (Amicus): Ja. Konkret war halt jetzt die Nachfrage – – In der amenable Population, also mITT-Population, die dann später wirklich für die Analyse herangezogen wurde, gibt es zwischen den zwei Gruppen, also Migalastat und Placebo, doch einen deutlichen Unterschied zwischen den Geschlechtern, den es zuvor, in der ursprünglichen Studie, also ITT-gestartet, nicht gab. Da bildet sich also keine Gleichverteilung der Randomisierung mehr ab.

Herr Kulig: ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das, Herr Dr. Castelli oder Herr Götte?

Herr Dr. Götte (Amicus): Vielleicht darf ich einen kurzen Hinweis geben. Wir haben eine Simultanübersetzung für Dr. Castelli organisiert, weil er leider kein Deutsch spricht. Aber er würde die Frage beantworten, und ich würde die Antwort kurz deutsch zusammenfassen.

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

(Herr Dr. Castelli trägt in englischer Sprache vor. Seine Ausführungen werden von Herrn Dr. Götte wie folgt wiedergegeben.)

Herr Dr. Götte (Amicus): In der Studie 011 gegen Placebo und in der Studie 012 gegen Enzymerersatztherapie – – Wenn ich es kurz zusammenfasse: Als Grundlage für die Bewertung des Therapieerfolges hat man ja die Substrateinlagerung vor allen Dingen in der Niere benutzt, und bei den Geschlechtern gab es in der Tat Unterschiede. – Vielleicht kann Herr Dr. Ehlert ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Herr Dr. Ehlert.

Herr Dr. Ehlert (Amicus): Vielleicht eine Ergänzung dazu: Auch diejenigen Unterschiede, die nachher, sozusagen nach Anwendung dieses Modells, das Herr Castelli gerade beschrieben hat, noch verblieben sind, haben wir mit einem Unabhängigkeitstest getestet. Die Unterschiede in der Verteilung sind nicht signifikant. Natürlich können Sie bei dieser geringen Fallzahl die Unterschiede, die sich nach einer Randomisierung ergeben, nicht ausschließen. Aber der Unabhängigkeitstest zeigt, dass die Unterschiede nicht signifikant sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kulig, das beantwortet die Frage so nicht?

Herr Kulig: Jein; genau, eigentlich nicht, weil die Frage ja war: Wenn wir eine Imbalance von möglichen prognostischen Faktoren sehen – – Natürlich kann es bei der Randomisierung bei kleinen Studien einmal zu gewissen Imbalancen kommen. Aber die Imbalance, von der ich spreche, ist ja nicht aufgrund einer Randomisierung von kleinen Fallzahlen entstanden, sondern deshalb, weil dann für die Analyse 25 Prozent der ursprünglich randomisierten Stichprobe, bei der man von einer mehr oder weniger guten Gleichverteilung ausgehen könnte, ausgeschlossen wurde, und insofern sehe ich Imbalancen. Meine Nachfrage bezog sich darauf, inwieweit Sie da einschätzen, dass solche Imbalancen von möglichen Faktoren vorhanden sein könnten. Hier wissen wir es vom Geschlecht. Es können aber ja auch andere prognostische Faktoren oder anders geartete Faktoren sein, von denen wir vielleicht nicht wissen – deswegen war auch eingangs meine Frage, wie sich das bei den Mutationen verhält – und die Ursache einer möglichen Verzerrung sein können, und das wurde halt, wie gesagt, durch die Randomisierung nicht ausgeglichen, weil die Selektion nach der Randomisierung erfolgte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Castelli, oder wer macht es? Mir ist es egal; Sie müssen sich einigen, Sie dürfen sich einigen.

Herr Dr. Volmer (Amicus): Es sind quasi zwei Faktoren. Erstens war das alles präspezifiziert; auch die Auswertung war präspezifiziert. Insofern gab es keinen Einfluss darauf, sondern durch den verbesserten Test gab es eine andere Detektion der empfindlichen Mutationen, und insofern gab es, weil das alles präspezifiziert ist, da erst einmal keinen willentlichen Einfluss.

Das Zweite: Auch nach der neuen und verbesserten mITT-Population sind die Unterschiede zwischen den Geschlechtern nicht signifikant; auch das kann man sehen.

Das Dritte: Wir haben sehr umfangreiche Subgruppenanalysen vorgelegt. Auch daran kann man sehen, dass es bei den meisten Endpunkten keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern gibt. Das ist auch nicht zu erwarten, weil in der Analyse quasi diese Faktoren, eventuelle Imbalancen in der Ausgangsverteilung, in der Auswertung bereits mit berücksichtigt wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Herr Kulig? – Ja?

Herr Kulig: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay. – Ich gucke in die Runde. Fragen? – Dann hätte ich noch einmal eine Frage zu den Surrogatendpunkten. Sie haben eben in Ihrer Einleitung ausgeführt, dass wir es hier mit Auswirkungen des Morbus Fabry insbesondere auf Herz, Niere und zentrales Nervensystem zu tun haben und dass deshalb von den regulatorischen Behörden hier eben insbesondere GFR, dann aber auch LVMI und GL-3-Inklusion als probate Surrogatparameter definiert worden seien. Vielleicht könnten Sie da noch ein paar weiterführende Ergänzungen machen.

Dann würde ich mich – es tut mir leid, dass die angemeldete Klinikerin nicht da ist – noch einmal sehr für die klinische Relevanz der Verbesserung auf der Subskala Diarrhoe interessieren. Das ist ja nur ein Punkt, der wesentlich ist, weil sich da eben ein positiver Effekt zeigt, und da steht eben gerade im EPAR, man könne da nicht sagen, wie klinisch relevant das sei. Da müssten Sie versuchen, das darzulegen, was wir von der Klinikerin hier nicht hören können, die in der Stellungnahme sehr wohl von einer Relevanz ausgegangen ist. Das will ich an dieser Stelle sagen; das würde sie an dieser Stelle sicherlich ausgeführt haben. Dazu würde ich gern noch etwas aus Ihrer Sicht hören, weil das eben für uns ein elementarer Punkt ist. – Wer macht das? – Herr Götte, bitte.

Herr Dr. Götte (Amicus): Ich würde gerne zwei Punkte aufnehmen, die Sie angesprochen haben, Herr Hecken. Das sind zum einen die glomeruläre Filtrationsrate und zum anderen die linksventrikuläre Massenzunahme im Verhältnis zur Funktion als Surrogatparameter. Die Krankheit Morbus Fabry ist durch einen progressiven Verlust der Nierenfunktion gekennzeichnet, häufig begleitet von Proteinurie. Im langfristigen Verlauf der Erkrankung kommt es bei einer doch recht hohen Anzahl von Patienten zur Dialysepflichtigkeit; das ist also ein wichtiger klinischer Endpunkt.

Vielleicht darf ich Ihnen im Auditorium sagen, dass die normale Nierenfunktion, gemessen als Filterleistung, um einmal eine Größenordnung zu nennen, bei uns Gesunden pro Jahr etwa um einen Milliliter abnimmt. Bei an Fabry erkrankten Patienten ohne Therapie liegt diese Abnahme bei etwa acht bis zwölf Milliliter pro Jahr. Dies ist also eine erhebliche Abnahme der Filterleistung. Sie können sich vorstellen, wenn ein Patient mehrere Jahre mit dieser Erkrankung lebt, ist seine Nierenfunktion entsprechend schlecht.

Es gibt aus der Literatur Daten zur Behandlung mit Enzymersatztherapie, und hier gibt es auch Daten, die darauf hinweisen, dass Männer und Frauen von der Therapie in unterschiedlichem Maße profitieren. Die Filterleistung nimmt bei Frauen um etwa einen Milliliter pro Jahr ab, also etwa wie bei Gesunden, während sie bei Männern um etwa drei Milliliter pro Jahr abnimmt. Das ist die Größenordnung, in der wir uns hier bewegen. Dieser Surrogatparameter ist letztlich von der EMA vorgeschlagen worden, und er ist im Prinzip eine direkte Messung der Nierenfunktion. Man kann über die Definition als Surrogatparameter streiten; aber dies ist eigentlich der wirklich relevante Parameter, um die Nierenfunktion bei den Patienten zu messen.

Nun kann man fragen: Warum gelingt es nicht, diesen Parameter zu validieren und mit klinischen Endpunkten in Verbindung zu setzen? Hier kommen wir zu dem Aspekt, dass wir über eine seltene Erkrankung sprechen. Es gibt nicht allzu viele Patienten. Es gibt auch wenige, die sich bereit erklären, an klinischen Studien teilzunehmen. Tatsache ist aber, dass ich für eine Validierungsstudie für diesen Surrogatparameter relativ große Patientenzahlen brauche. Bei dieser Therapie mit Migalastat kommt der Fakt hinzu, dass sich nur etwa ein Drittel der Fabry-Patienten überhaupt für eine Therapie eignet. Das heißt, wir haben es mit dem Problem der kleinen Zahl oder demjenigen der Nichtverfügbarkeit von Patienten für eine solche Validierungsstudie zu tun. Das ist letztlich der Grund, warum solche Daten nirgendwo existieren.

Lassen Sie mich kurz zur Frage der linksventrikulären Hypertrophie, der linksventrikulären Massenzunahme bei Fabry sprechen: Es gibt einen zweiten Parameter, den linksventrikulären Massenindex, LVMI. Der Index ist auf die Körpergröße bezogen und dient dazu, die Daten verschiedener Patienten zu vergleichen. Aber wir sprechen heute über die linksventrikuläre Massenzunahme. Hier ist es im Grunde so, dass dieser Parameter auch von der EMA in den Scientific-Advice-Gesprächen vorgeschlagen worden ist. Die linksventrikuläre Zunahme der Muskelmasse wird unbedingt als ein Index dafür gesehen, um eine Vorhersage zu treffen, wie sich die Erkrankung weiter entwickeln wird. Das heißt, wenn die linksventrikuläre Massenzunahme ein gewisses Maß erreicht hat, besteht unbedingt die Gefahr für ernstzunehmende kardiale Ereignisse, sei es Herzinfarkt oder seien es Herzrhythmusstörungen oder andere kardiale Ereignisse.

Auch hierzu kann ich Daten aus einer kanadischen Untersuchung zitieren. Das ist die Canadian Fabry Disease Initiative, abgekürzt CFDI. Die Kanadier haben versucht, genau diese Frage zu adressieren, und haben 363 Fabry-Patienten, die therapienaiv waren, in eine solche Validierungsstudie einbezogen. Sie haben die Studie über fünf Jahre nachverfolgt, und nach diesen fünf Jahren waren überhaupt nur 92 dieser 363 Patienten leitliniengerecht mit Enzymersatztherapie versorgt worden. Das Ganze hat man auch optisch im Kaplan-Meier-Plot umgesetzt. Aber insgesamt ist zu sagen, dass es auch in einem gut entwickelten Land wie Kanada nicht möglich war, eine solche Validierungsstudie für den Parameter linksventrikuläre Massenzunahme durchzuführen.

Wir haben uns auch die Kriterien des IQWiG angeschaut, die ja klare Empfehlungen aussprechen, wie eine solche Validierungsstudie hätte durchgeführt werden müssen. Aber wir sind auch zu dem Ergebnis gekommen, dass eine solche Studie einfach nicht machbar ist, und deswegen sind wir der Auffassung, dass dieser Parameter sehr wohl geeignet ist, den Krankheitsverlauf zu dokumentieren und als Prognosefaktor genutzt werden zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt noch etwas zur Diarrhoe. – Herr Castelli, bitte.

(Herr Dr. Castelli trägt in englischer Sprache vor. Seine Ausführungen werden von Herrn Dr. Götte wie folgt wiedergegeben.)

Herr Dr. Götte (Amicus): Die gastrointestinalen Symptome betreffen etwa 50 Prozent der Patienten und haben für den Patienten große symptomatische Bedeutung. Die gastrointestinalen Symptome, die durch Fabry hervorgerufen werden, ähneln sehr stark den Symptomen, die auch vom Reizdarmsyndrom bekannt sind. In der Indikation Reizdarmsyndrom sind zahlreiche Studien gelaufen, auch unter Nutzung dieses Questionnaires, und dabei hat sich herausgestellt, dass insbesondere die Durchfallhäufigkeit für die Patienten besonders belastend ist.

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

Frau Schmidt: Ich habe noch eine Nachfrage zur GFR an Sie, Herr Götte. Sie sagten ja, dass die GFR bei Morbus-Fabry-Patienten zwischen acht und zwölf Milliliter pro Jahr abnehmen kann und dass sie im normalen Fall um etwa einen Milliliter abnimmt. Hätte man nicht in Studie 011, die nur ein halbes Jahr gegen Placebo testete, einen Effekt sehen müssen, also einen Unterschied? Ihn gab es halt nicht. Da gab es keinen signifikanten Unterschied.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Castelli.

(Herr Dr. Castelli antwortet in englischer Sprache. Seine Ausführungen werden von Herrn Dr. Götte wie folgt wiedergegeben.)

Herr Dr. Götte (Amicus): Die Untersuchungszeit, die Spanne der Untersuchung in der Studie, betrug sechs Monate, und das ist sicherlich zu kurz gewesen, um Veränderungen in der GFR festzustellen. Die europäische Zulassungsbehörde hatte ursprünglich 18 Monate Beobachtungszeit vorgeschlagen. – Die ursprüngliche Absicht, eine placebokontrollierte Studie mit dem Zielparameter GFR durchzuführen, war 18 Monate. Aus ethischen Gründen ist es aber nicht möglich, Patienten für 18 Monate eine wirksame Therapie vorzuenthalten. Das ist also unter ethischen Aspekten nicht möglich. Deswegen haben wir uns auf die Long-term-extension-Studie konzentriert, also die offene Verlängerungsstudie der Studie 011, und wir haben dann nach 18 Monaten gesehen, dass die Veränderung der glomerulären Filtrationsrate in dem Bereich lag, wie sie etwa bei Gesunden war.

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

Frau Dr. Kunz: Ich habe zwei Fragen zu dem, was Sie jetzt gerade selbst gesagt hatten. Die EMA hatte selbst 18 Monate gefordert. Also war das aus Sicht der EMA ethisch vertretbar? Das ist die erste Frage.

Die zweite Frage: Die Nachbeobachtung bezog sich dann nur auf den Behandlungsarm? Es gibt dann also keinen Vergleich zu Placebo für die restlichen Monate?

(Herr Dr. Castelli antwortet in englischer Sprache. Seine Ausführungen werden von Herrn Dr. Götte wie folgt wiedergegeben.)

Herr Dr. Götte (Amicus): Die Studie 012 ist in der Tat von der EMA, also von der europäischen Zulassungsbehörde, vorgeschlagen worden – hier war in der Tat ursprünglich ein Beobachtungszeitraum von 18 Monaten geplant; aber das ließ sich ethisch und praktisch nicht umsetzen –, während die Studie 011, die gegen Placebo kontrolliert ist, im Prinzip von der FDA vorgeschlagen worden ist, weil ja auch Gespräche mit der amerikanischen Zulassungsbehörde gelaufen sind. Die FDA hat sich weniger auf die GFR, sondern vielmehr auf die Substrateinlagerungen in die Niere konzentriert.

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

Herr Kulig: Die Nachfrage bezieht sich noch einmal auf die gastrointestinalen Symptome. Wir hatten uns in der Bewertung etwas gewundert. Ich muss sagen, wir wundern uns jetzt nach Ihren Ausführungen, weil Sie sagten, das betreffe 50 Prozent der Patienten und sei ein sehr wichtiges Symptom, noch etwas mehr, warum es in der Studie 012 nicht erhoben wurde, und zwar aus zwei Gründen, zum einen, weil es ja ein anscheinend für die Patienten wichtiges Symptom ist, und zum anderen aus folgendem Grund: Wir haben ja bei der Studie 012 eine Nichtunterlegenheitsstudie, für die man, wenn man es auch formal korrekt machen will, erst einmal eine Überlegenheit gegenüber Placebo beweisen muss, um es dann gegen ein Verum, ein anderes Medikament, zu vergleichen – also Stichwort Essay-Sensitivität –, gerade da, wo es vielleicht einen Effekt gäbe. Das ist in der Nichtunterlegenheitsstudie nicht mehr adressiert worden, und dies bereitet uns dann von der Bewertung her durchaus Schwierigkeiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Castelli.

(Herr Dr. Castelli trägt in englischer Sprache vor. – Herr Kulig schaltet sein Mikrofon ein.)

– Lassen Sie es erst für das Protokoll übersetzen, Herr Kulig. Nicht so hastig!

Herr Dr. Götte (Amicus): Eine Ergänzung vielleicht von Herrn Dr. Volmer?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Übersetzen Sie zunächst einmal, was Herr Castelli gesagt hat, und dann ergänzen Sie. Die Stenografen müssen das ja auch notieren.

Herr Dr. Götte (Amicus): Vielen Dank für die Möglichkeit der Übersetzung. – Man kann die Entscheidung nur historisch verstehen; denn diese Entscheidung ist vor sieben Jahren getroffen worden, und damals hat man einfach diese Möglichkeiten nicht in Betracht gezogen und diesen Parameter in der Studie erhoben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung, Herr Volmer.

Herr Dr. Volmer (Amicus): Man kann es einfach nicht mehr nachvollziehen. Ich wollte noch einmal auf die Bedeutung der gastrointestinalen Symptome und auf das angesprochene Zitat von EPAR zurückkommen, weil da ja steht, dass bestimmte Effekte auch nach sechs Monaten beobachtbar sind, dass diese aber auch nach 24 Monaten verbessert werden. Was man da möglicherweise auch als Proxy nehmen kann, ist die Auswirkung auf die Lebensqualität. Da sehen Sie in der Studie 011 nach sechs Monaten keine signifikanten Unterschiede in den Lebensqualität-Scores des SF-36. Aber nach 24 Monaten sehen Sie zumindest in den Unterdimensionen „Vitalität“ und „Allgemeine Gesundheit“ signifikante Veränderungen, die ja auch im Gruppenmittel oberhalb der Schwelle für „minimal important difference“ liegen. Dort gibt es also offensichtlich dann über die längere laufende Zeit auch positive Effekte, die für den Patienten sehr wahrnehmbar sind.

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

Herr Kulig: Die schnelle Intervention war einfach als Kommentar gedacht, weil Sie sagten, bei der Studienplanung sei das nicht so vorgesehen worden. Bei der Studie 011 wurde der erste Patient 2009 eingeschlossen. Da wurden, wie gesagt, die gastrointestinalen Symptome erfasst. Die Studie 012, bei der sie nicht erfasst wurden, startete zwei Jahre später. Von daher war das für mich jetzt schwer nachvollziehbar, dass man sagte, okay, da wurde das nicht berücksichtigt oder war es zu früh.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, das ist für mich auch ein Problem. Wenn man sagt, 50 Prozent der Patienten leiden unter Erscheinungen, die sehr nahe am Reizdarmsyndrom liegen, das ja nun keine absolute Bagatelle ist, und sagt, dass die Anzahl der Durchfälle eben für die Patienten von hoher Relevanz ist, dann erschließt sich mir auf den ersten Blick auch nicht, wieso man nicht gerade darauf den Fokus gerichtet hat. Da ist es mir egal, ob es sieben oder fünf Jahre her ist, dass der erste Patient eingeschlossen wurde. Das wäre für mich der Punkt gewesen, an dem ich gesagt hätte, okay, bevor ich mich in Diskussionen über Surrogatparameter oder nicht Surrogatparameter einlasse, versuche ich hier eine vernünftige Evidenz zu generieren, und dann wären wir alle gemeinsam einen Schritt weiter gewesen. Aber so what. – Herr Castelli, bitte.

(Herr Dr. Castelli trägt in englischer Sprache vor. Seine Ausführungen werden von Herrn Dr. Götte wie folgt wiedergegeben.)

Herr Dr. Götte (Amicus): Kurze Zusammenfassung: Herr Castelli sagt, dass sich die Wertschätzung oder die Bedeutung dieser gastrointestinalen Symptome, speziell des Durchfalls, erst im Laufe der letzten Jahre entwickelt habe. Ich kann das im Prinzip nur bestätigen. Ich kann mich an Arzneimittelentwicklungen im Bereich Reizdarmsyndrom erinnern, bei denen das damals, vor zehn Jahren, ganz anders gesehen wurde, was letztlich auch nicht dazu geführt hat, dass Produkte zugelassen worden sind. Aber dieses Thema, das ja letztlich ein Lebensqualitätsthema ist, hat sich wesentlich verbessert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich will an dieser Stelle, weil die Praktiker nicht dabei sind, noch einmal Folgendes sagen: Die Praktiker haben sich eben auch dahin gehend eingelassen, dass die Verbesserung der gastrointestinalen Gesundheit, also hier insbesondere Diarrhoe, hohe Relevanz für die Patienten habe. Sie haben sich, bezogen auf die Surrogatendpunkte GFR und linksventrikulärer Massenindex, bei der Orphan Disease Morbus Fabry eben auch für eine Berücksichtigung und Anerkennung ausgesprochen. Ich sage dies nur, damit es hier ins Protokoll eingeführt ist. Insofern ist das dann eben deckungsgleich mit dem, was Sie hier an dieser Stelle vortragen.

Ich schaue einmal in die Runde: Fragen? – Ja, bitte schön, Herr Dr. Bartmann.

Herr Dr. Bartmann: Eine Frage noch einmal zu dem Test. Es gibt auch in der Fachinformation eine Auflistung sämtlicher Mutationen, die entsprechend vorliegen müssen. Bei einer Erkrankung, die so selten ist wie hier, bei der wir in den Zulassungsstudien nur sehr begrenzte Patientenzahlen haben, empfinde ich das als etwas verwunderlich. Wie ist es zu erklären, dass es bei einer doch sehr geringen Anzahl von betroffenen Patienten bzw. Patienten, die dann den Zulassungsstudien zugänglich sind, eine solche Vielzahl von Genmutationen gibt, die beschrieben sind und auch gemessen werden können?

Herr Dr. Götte (Amicus): Wie ich eingangs sagte, kennen wir heute etwa 800 Mutationen, die Fabry auslösen. Diese Mutationen sind alle im Detail beschrieben. Sie spielten bisher keine große Rolle, weil im Prinzip bisher nur interessant oder wichtig war, dass eine Fabry auslösende Mutation vorliegt, und darauf basierend wurde die Therapieentscheidung üblicherweise mit Enzymersatztherapie getroffen.

Ich habe aber auch gesagt, dass es sehr unterschiedliche Typen von Mutationen gibt. Es gibt also Deletionen, es gibt Insertionen, es gibt Stopp-Codons. Es gibt unterschiedliche Mutationstypen, die sich alle unterschiedlich auf die Enzymaktivität oder auf das Vorhandensein des Enzyms α -Galaktosidase A auswirken. Für Migalastat kommen ausschließlich Missense-Mutationen infrage. Das sind solche Mutationen, die zu einer Änderung der Aminosäuresequenz führen. In der Konsequenz ist damit das Enzym verfügbar, aber es ist nicht funktionstüchtig, weil die räumliche Struktur nicht stimmt: Es kommt zu einer sogenannten Fehlfaltung. Durch das Chaperon-Prinzip wird genau diese

Fehlfaltung korrigiert, und das Enzym kann die Aufgabe wieder übernehmen. Wie gesagt, etwa ein Drittel aller Patienten kommt für eine solche Therapie infrage. Sie haben recht, vor Beginn einer Therapie muss eine Genotypisierung vorgenommen werden, um genau herauszufinden, ob sich ein Patient für eine Therapie mit Migalastat eignet.

Die EMA hat konsequenterweise alle ansprechenden Mutationen in die SmPC aufgenommen, und sie haben damit auch Eingang in die deutsche Fachinformation gefunden. Es sind also alle Mutationen, die positiv für eine Therapie mit Migalastat getestet sind, in der Fachinformation aufgeführt, und es sind in einer zweiten Tabelle auch alle Mutationen aufgeführt, die sich nachweislich nicht für eine Therapie mit Migalastat eignen.

Dann gibt es natürlich eine kleine Schnittmenge. Das sind diejenigen Mutationen, die zwar bekannt sind, aber hinsichtlich derer noch nicht ganz klar ist, ob sie zu den ansprechenden oder zu den nicht ansprechenden Mutationen zählen werden. Wir haben seit Mai dieses Jahres aus verschiedenen Ländern schon eine ganze Anzahl von Anfragen mit der Bitte bekommen, zu testen, ob eine vorliegende Mutation ansprechend ist oder nicht. Das heißt, hier wird sich der Kenntnisstand weiterentwickeln, und wir wissen schon heute, dass etwa 20 neue Mutationen für eine Therapie mit Migalastat infrage kommen. Aber diese 20 Mutationen haben noch nicht Eingang in die Fachinformation gefunden, weil hier ein regulatorischer Prozess beachtet werden muss. Es muss nämlich zuerst eine Änderungsanzeige gemacht werden, und anschließend entscheidet die europäische Zulassungsbehörde, ob diese neuen ansprechenden Mutationen aufgenommen werden und sich somit für eine Therapie eignen oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Bartmann, Frage beantwortet? – Dann haben wir jetzt Frau Kunz, bitte.

Frau Dr. Kunz: Ich habe auch noch einmal eine Frage zu den Mutationen. Ist es denn so, dass ein Patient nur eine Mutation hat, oder kann es auch sein, dass verschiedene Mutationen vorliegen? Für den Fall, dass verschiedene Mutationen vorliegen: Profitiert ein Patient auch dann, wenn er verschiedene Mutationen hat, also nicht nur diese Missense, sondern auch noch andere, von einer ausschließlichen Migalastat-Therapie?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Castelli.

(Herr Dr. Castelli antwortet in englischer Sprache. Seine Ausführungen werden von Herrn Dr. Götte wie folgt wiedergegeben.)

Herr Dr. Götte (Amicus): Ich darf es kurz zusammenfassen: Es kann durchaus sein, dass Patienten zwei Mutationen haben; es ist aber die große Ausnahme. 95 Prozent der Patienten haben nur eine Mutation, und wenn zwei Mutationen gemeldet werden, dann testet Amicusin dem GLP-HEK-Assay beide Mutationen, und es stellt sich dann heraus, ob beide Mutationen ansprechend sind oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kunz, präzisieren Sie die Frage noch einmal. Wenn jetzt nur eine ansprechend wäre, hilft der Wirkstoff dann, oder – –

Frau Dr. Kunz: Reicht es dann als Therapie, nur Migalastat zu geben?

(Herr Dr. Castelli antwortet in englischer Sprache. Seine Ausführungen werden von Herrn Dr. Götte wie folgt wiedergegeben.)

Herr Dr. Götte (Amicus): Ich darf kurz zusammenfassen: Die Tatsache, dass zwei Mutationen in einem Patienten auftreten, ist, wie gesagt, außerordentlich selten, und im Prinzip können auch nur

Frauen davon betroffen sein. Es werden natürlich beide Mutationen unabhängig voneinander getestet, und wenn sich herausstellt, dass eine Mutation anspricht und die andere nicht, dann ist ja ein Medikamenteneffekt da; es sind ja auch zwei X-Chromosomen da. Wenn sich herausstellt, dass die Enzymaktivität ausreichend ist, dann ist das eine wirksame Therapieoption.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich stelle jetzt für das Protokoll fest, dass Frau Professor Kurschat um 15.40 Uhr eingetroffen ist. Unser herzliches Beileid zur Flugverspätung! Sie sind heute nicht die Erste; wir mussten schon eine Anhörung absagen. Das ist wieder ein Grund, doch noch einmal die Deutsche Bahn als Transportmittel zu erwägen, die in der Vergangenheit ja eher das Transportmittel zweiter Wahl war. Das soll aber jetzt nicht der Gegenstand der Fragestellung sein.

Frau Professor, wir hatten eben schon kurz Ihre Stellungnahme eingeführt, weil wir jetzt in der Diskussion eben schon ein bisschen weiter waren. Sie hatten sich ja zu zwei Punkten geäußert, erstens zu den Surrogatendpunkten GFR und linksventrikulärer Massenindex, den Sie bei Orphan Disease Morbus Fabry berücksichtigt haben wollten, wobei eben hier schon diskutiert worden ist, ob der GFR überhaupt ein Surrogatparameter ist oder ob er nicht die Nierenfunktion als solche ausdrückt und damit eben jenseits der Surrogatparameter anzusiedeln ist.

Der zweite Punkt war die Verbesserung der gastrointestinalen Gesundheit, die Sie in Ihrer Stellungnahme mit einer hohen Relevanz belegt haben. Im EPAR ist das ja ein wenig offener ausgedrückt. Wir hatten auch unsere Verwunderung zum Ausdruck gebracht, wieso der Umstand, dass es hier zu Verbesserungen kommt, in den Studien nicht sauberer dargelegt worden ist. Das ist dann mit historischen Dingen begründet worden, die wir zur Kenntnis genommen haben.

Ich würde Ihnen gerne noch einmal die Gelegenheit geben, vielleicht in ein paar Sätzen das zusammenzufassen, was Sie dargestellt haben, damit das Warten auf den Flieger nicht völlig vergebens war und damit wir hier dann eben auch die Praxis eingeführt haben. Bitte schön.

Frau Prof. Dr. Kurschat (AWMF): Vielen Dank, Herr Professor Hecken, für die Worte. – Aus nephrologischer Sicht ziehen wir sehr wohl die GFR im Verlauf der Erkrankung heran. Sie haben völlig recht, dass dies im Rahmen der Studie natürlich ein Surrogatparameter ist, den man hier betrachtet, also kein wirklicher Endpunkt. Trotz allem können wir als Nephrologen die GFR benutzen, um abzuschätzen, wann der Patient etwa dialysepflichtig wird. Für uns ist es durchaus ein großer Unterschied, wenn man sieht, dass die GFR-Abnahme bei einer Therapie deutlich verlangsamt ist. Das heißt, wenn wir sehen, die GFR nimmt nicht um sieben Milliliter pro Jahr ab, sondern nur um zwei Milliliter, dann wird es so sein, dass, wenn man die Kurve des Patienten aufzeichnet, er wahrscheinlich später an die Dialyse kommt, sodass dies für uns als Kliniker ein relevanter Parameter ist, um abzuschätzen, wie schnell die Niereninsuffizienz und die terminale Dialysepflicht erreicht sein werden.

Zu den gastrointestinalen Nebenwirkungen: Es ist so, dass dies ein Punkt ist, der die Patienten besonders quält. Wenn man sagt, wir haben eine Therapie, die diese gastrointestinalen Nebenwirkungen deutlich verbessern kann, haben wir auch letztlich im Verlauf eine verbesserte Patientenzufriedenheit bzw. insgesamt eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten, sodass dies für uns durchaus auch im medizinischen Alltag eine deutliche Relevanz hat, gerade bei jüngeren Patienten, bei denen die gastrointestinalen Nebenwirkungen oft deutlich ausgeprägter sind als später. Das bereitet dem Patienten sehr viele Beschwerden.

Zum linksventrikulären Massenindex ist Folgendes zu sagen: Sie haben recht, das ist auch nur ein Surrogatparameter; es ist also kein entsprechender Endpunkt. Trotz allem sieht man aus Vergleichsstudien, wenn man zum Beispiel die Enzyersatztherapie heranzieht, dass dort auch nach diesem

Parameter geschaut wurde und dass letztlich auch im Rahmen der Studien, die bereits zu anderen Therapien für Morbus Fabry vorliegen, diesem Parameter ebenfalls Aufmerksamkeit geschenkt wird. Das heißt, wir gehen schon davon aus – ich bin kein Kardiologe, aber ich habe viele Patienten mit Morbus Fabry in Betreuung –, dass es durchaus klinisch relevant ist, diesen linksventrikulären Massenindex zu betrachten und eben auch zu bewerten, ob er im Rahmen einer Therapie stärker abnimmt oder gleich bleibt oder zunimmt. Das ist zumindest aus klinischer Sicht ein relevantes Kriterium.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Rückfrage Herr Müller. – Bitte schön.

Herr Müller: Ich habe noch einmal eine Rückfrage. Sie sagen, Sie behandeln viele Patienten mit Morbus Fabry. Ich frage zuerst danach, wie Sie einschätzen, dass in der Placebostudie, die ja sechs Monate kontrolliert durchgeführt wurde, zumindest im Bereich der GFR keine Unterschiede gezeigt wurden. Wenn Sie jetzt Patienten haben, die laut der genetischen Testung auf eine Migalastat-Therapie ansprechen würden, wie würden Sie die Entscheidung über eine Umstellung treffen, und in welchen Zeiträumen würden Sie dann bewerten, ob es eine erfolgreiche Umstellung war oder nicht? Können Sie dazu etwas sagen?

Frau Prof. Dr. Kurschat (AWMF): Im Rahmen der Studie ist ja sozusagen sechs Monate versus Placebo verglichen worden, und das ist für Morbus Fabry eine sehr, sehr kurze Zeit. Die Betroffenen haben die Mutation schon seit Geburt oder schon in utero; dort finden sich auch schon erste Veränderungen. Aber bevor wirklich klinisch relevante Veränderungen wie Reduktion der Nierenfunktion auftreten und sogar klinische Endpunkte festzustellen sind, vergehen ja 30, 40 Jahre. Das heißt, man muss hier auch betrachten, dass die Studie sehr kurz gewesen ist und eigentlich dort auch im Bereich der eGFR nicht unbedingt Veränderungen durch das Medikament zu erwarten sind; da muss man länger beobachten. Von daher ist es natürlich immer schwierig, aufgrund dieser kurzzeitigen Studiendaten schon Schlüsse zu ziehen, inwiefern das Medikament für die eGFR letztlich einen Unterschied macht oder nicht. Da würde ich persönlich mir wünschen, wesentlich längere Beobachtungszeiten zu haben.

Letztlich fragten Sie ja auch nach der Umsetzung der Patienten. Es ist aufgrund der vorliegenden Daten jetzt noch nicht sicher klar, welchen Patienten man gefahrlos umsetzen kann oder welchen nicht. Wir wissen, die Enzyersatztherapie ist schon lange auf dem Markt, also ausreichend lang, um dort Vorteile zu sehen. Bei neuen Therapien ist es dann schwierig, wenn man nur kurze Beobachtungszeiten an kleinen Fallzahlen hat. Deswegen wird letztlich die klinische Erfahrung zeigen, welche Patienten von der Umsetzung am meisten profitieren.

Was ich aber auf jeden Fall bei meinen Patienten weiß, ist, dass es einen Vorteil bringt, zumindest die Option der oralen Therapie zu haben; denn es gibt Patienten, die bei der Enzyersatztherapie, bei den Infusionen, viele Nebenwirkungen verspüren. Sie sind oft allergischer Art. Es mag Patientengruppen geben, denen man diese allergischen Reaktionen dadurch ersparen kann, dass man die orale Therapie zur Verfügung hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kulig, Nachfrage. Dann habe ich noch – nur, damit wir es wissen – Frau Kunz und Frau Groß.

Herr Kulig: Eine ganz konkrete Nachfrage, weil ich die gleiche Frage gehabt hätte wie Herr Müller: Können Sie ein wenig konkreter benennen, über welchen Zeitraum Sie dann den Abfall der Filtrationsrate oder auch am Herzen den Massenindex beobachten würden? Wären das zwei Jahre oder

wie viele? Es gibt ja bestimmt auch etwas Schwankung bei den Patienten. Was würden Sie denn als Mindestzeitraum zur Beobachtung und Einschätzung ansehen?

Frau Prof. Dr. Kurschat (AWMF): Ich würde als Mindestzeitraum zwei bis drei Jahre sehen. Das ist in etwa vergleichbar zu den Studien, die wir für die Enzyersatztherapie haben. Da haben wir bereits nach zwei bis drei Jahren gute Daten, noch bessere Daten nach fünf Jahren und noch bessere Daten nach zehn Jahren. Aber zwei bis drei Jahre, so würde ich persönlich sagen, müsste man mindestens warten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kunz und Frau Groß. Ich will mich jetzt nicht zu der Frage äußern, welchen Sinn dann eine sechsmonatige Studie macht. Das werden wir zu bewerten haben. – Frau Kunz, bitte schön.

Frau Dr. Kunz: Ich wollte nur einmal kurz auf die Mutationen zurückkommen. Zum einen wollte ich fragen, wie viele Patienten es denn insgesamt weltweit gibt – bei 800 Mutationen erscheint es ja so, als würden nicht viele Patienten die gleiche Mutation haben – und wie viele dieser Patienten dann tatsächlich eine Missense-Mutation haben, sodass sie für Migalastat infrage kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Castelli oder Herr Götte.

Herr Dr. Götte (Amicus): Es gibt unterschiedliche diagnostische Vorgehen in den verschiedenen Ländern. In den entwickelten Ländern wird bei fast 100 Prozent der Patienten mit Verdacht auf Morbus Fabry eine Genotypisierung durchgeführt. Die Erkrankung wird ja X-chromosomal vererbt. Das heißt, es gibt bestimmte Familien, in denen diese Erkrankung weitergegeben wird. In vielen Ländern ist dies aber durchaus nicht der Fall: Dort wird keine Genotypisierung durchgeführt, dort wird auch Morbus Fabry überhaupt nicht erkannt.

Es gibt relativ schlechte epidemiologische Daten zur Prävalenz, zur Inzidenz von Morbus Fabry. Wir haben Ihnen ja die Zahlen für Deutschland geliefert. Das ist eine relativ große Spannweite, 1 : 40 000 bis 1 : 117 000; die Zahlen schwanken. Es gibt auch Zahlen aus Neugeborenen-Screenings, aus kleineren regionalen Bereichen. Dort ist eine wesentlich höhere Prävalenz mitgeteilt worden. Allerdings ist bei den Neugeborenen nicht klar, ob sie dann wirklich Morbus Fabry mit echtem Krankheitswert entwickeln. Man weiß also im Prinzip nicht genau, wie die Häufigkeit wirklich ist. Es gibt eigentlich keinen Grund, daran zu zweifeln, dass diese Zahlen, die ich eben genannt habe, dass diese Prävalenz nicht auch für andere Regionen gelten sollte.

Wir wissen aus Asien, aus Taiwan zum Beispiel, dass dort ganz andere Mutationen als bei uns bekannt sind. Es gibt also auch regionale Verteilungen von Mutationsmustern. Aber insgesamt erwarten wir, dass sich die Anzahl von Mutationen, die mit Morbus Fabry assoziiert sind, rasch vergrößern wird. – Ergänzung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Castelli.

(Herr Dr. Castelli trägt in englischer Sprache vor. Seine Ausführungen werden von Herrn Dr. Götte wie folgt wiedergegeben.)

Herr Dr. Götte (Amicus): Ich darf kurz zusammenfassen: Herr Castelli sagt, dass über 800 Mutationen bekannt sind und dass etwa 240 im Augenblick als ansprechende Mutationen zu werten sind. Wir arbeiten mit den Behörden daran, die Liste dieser ansprechenden Mutationen weiterzuentwickeln. – Aber ich habe gerade gehört, dass Herr Dr. Volmer noch eine Ergänzung zum vorigen Thema äußern möchte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann machen Sie das, Herr Volmer, und dann behandeln wir die jetzt gestellte Frage.

Herr Dr. Volmer (Amicus): Weil Sie so in den Raum gestellt hatten, Herr Professor Hecken, welchen Sinn eine sechsmonatige Studie macht – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich hatte darauf gewartet; ja.

Herr Dr. Volmer (Amicus): Ich wollte es nur ausführen: Eine sechsmonatige Studie ist es ja nur da, wo randomisiert gegen Placebo kontrolliert wurde. Die Studie insgesamt hatte ja eine Laufzeit von 24 Monaten. Aber der G-BA hat nur die randomisierten ersten sechs Monate betrachtet. Da lautet die Rückfrage, wie lange man Patienten, bei denen in über 90 Prozent der Fälle schon zwei Organsystemklassen an der Erkrankung beteiligt sind, ohne Therapie lassen kann. Die andere Studie 012 hat ja eine Laufzeit von 18 Monaten. Insofern gibt es eine zweijährige und eine 18-monatige Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wobei wir eben gehört haben, dass die zwei Jahre die unterste Grenze sind und die 18 Monate dann möglicherweise gar nicht mehr darunterfallen. Aber, wie gesagt, ich will hier keine Wertung vornehmen, sondern wollte nur darauf hinweisen, dass ich gemerkt habe, dass es einen kleinen Widerspruch zwischen dem, was Frau Professor gesagt hat, und dem gibt, was zuvor mit den 18 Monaten hier in den Raum gestellt worden ist. Aber das haben Sie ja wahrscheinlich auch selber gemerkt. – Frau Groß und Herr Bartmann.

Frau Groß: Meine Frage bezog sich auch auf die Studiendauer und hat sich jetzt insofern auch schon erledigt.

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

Herr Dr. Bartmann: Danke. – Ich wollte noch einmal bei Frau Professor Kurschat nach ihren Erfahrungen mit Fabry-Patienten fragen, die speziell diese orale Therapie jetzt erhalten: Können Sie etwas zu der Situation dieser Patienten bezüglich der Verträglichkeit sagen? Sie hatten vorhin einige Ausführungen zum Umsetzen gemacht und gesagt, dass es schwierig ist. Wir wissen, dass es parallel zur Enzyersatztherapie nicht möglich ist, dieses Präparat anzuwenden. Die Frage richtet sich darauf, ob dort entsprechende Erfahrungen zum Beispiel zu Patienten vorliegen, die aufgrund von Verträglichkeitsproblemen dann vielleicht von der oralen Therapie wieder auf die Enzyersatztherapie gewechselt sind.

Frau Prof. Dr. Kurschat (AWMF): Insgesamt haben wir noch nicht sehr lange Erfahrungen mit der oralen Therapie; denn das Präparat ist noch nicht lange zugelassen, erst seit Mai. Die Patienten, die ich überblicken kann, vertragen es bisher sehr gut, sodass noch kein Umsetzen auf die Enzyersatztherapie notwendig war.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die Patienten berichten, sind Kopfschmerzen. Die gibt es aber nicht nur theoretisch, sondern auch praktisch bei der Enzyersatztherapie ebenfalls. Ich müsste mir ein Szenario überlegen, in welchem man die Patienten wieder zurückwechseln müsste. Es wird eigentlich davon ausgegangen, dass die orale Therapie sehr gut verträglich ist. Aber trotz allem kann man das natürlich nie sicher sagen. Im Moment weiß ich nur, dass das bisher noch nicht notwendig war.

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

Herr Schaaber: Ich habe noch einmal eine Nachfrage zum Durchfall. Da wurde von Ihnen ein Unterschied beschrieben. Ich wüsste gerne noch einmal genauer, was sich eigentlich genau dahinter verbirgt, um wie viele Durchfälle pro Monat, pro Woche, was auch immer es sich handelt und was der Unterschied war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Götte oder Herr Castelli? – Herr Castelli.

(Herr Dr. Castelli antwortet in englischer Sprache. Seine Ausführungen werden von Herrn Dr. Götte wie folgt wiedergegeben.)

Herr Dr. Götte (Amicus): Ich darf kurz übersetzen: Durchfall ist gemessen durch die GSRS-Rating-Scale, einen Fragebogen. Dieser Fragebogen hat eine Graduierung von 1 bis 7: „1“ besagt, keine Symptome, und „7“ heißt sozusagen schwerste Symptome. Dieser Fragebogen gibt aber zum Beispiel keine Häufigkeiten von Durchfällen an.

(Herr Dr. Castelli trägt erneut in englischer Sprache vor. Seine Ausführungen werden von Herrn Dr. Götte wie folgt wiedergegeben.)

Ich darf kurz zusammenfassen: Dieser Fragebogen ist nicht für die Anwendung bei Fabry-Patienten validiert; aber er ist zum Beispiel für die Anwendung beim Reizdarmsyndrom validiert worden. Ich habe ja vorhin auch ausgeführt, dass die Symptome dieser beiden Erkrankungen sich sehr stark ähneln. Für diese Fragebogen ist ein minimaler klinisch relevanter Unterschied von 0,33 festgelegt worden, und die Ergebnisse für Migalastat waren hierbei besser.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schaaber, eine Nachfrage.

Herr Schaaber: So richtig verstehe ich das nicht. Wenn ich mich jetzt als Patient frage, wie sollte ich Durchfall auf einer Skala bewerten, dann brauche ich doch irgendeine Art von Maß. Man kann natürlich leichten und schweren Durchfall haben; aber ich kann einmal im Monat Durchfall haben, ich kann jeden Tag Durchfall haben. Das macht doch einen Unterschied, oder?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Volmer.

Herr Dr. Volmer (Amicus): Wahrscheinlich wird die Anzahl der Episoden gar nicht so numerisch abgefragt, sondern das ist wie ein Symptomfragebogen mit 15 Fragen in fünf Unterkategorien aufgebaut. Die Unterkategorien lauten zum Beispiel „Abdominale Schmerzen“, wo schmerzhaftes Hungergefühl oder Übelkeit in Einzelfragen abgefragt werden, Reflux zum Beispiel, Sodbrennen, saures Aufstoßen; Diarrhoe, loser Stuhl, dringendes Bedürfnis zur Defäkation, Verdauungsstörungen, Aufstoßen, Flatulenzen, Konstipation, also Verstopfung/harter Stuhl, wobei das dann häufig auch eine Zickzackbewegung ist.

Die Beschwerden werden immer unter dem Aspekt abgefragt, wie stark die Probanden von solcher Symptomatik betroffen sind, und dann kann man auf dieser Sieben-Punkte-Skala zwischen den Ausprägungen „extrem betroffen“ und „gar nicht betroffen“ das Zutreffende ankreuzen. Man validiert das dann, indem man die Patienten fragt: Was ist für Sie eine relevante Veränderung? Wie gesagt, jeweils drei Fragen werden zu einer solchen Unterskala zusammengefasst. Die Veränderungen sind dann ja im Schnitt zwischen dem Verum und dem Placebo ungefähr eine Skaleneinheit gewesen, also dass die Patienten zum Beispiel sagen, von „mäßig“ bis „wenig“. Das ist so eine Skala, die das betrifft. Aber man misst das nicht an Anzahl der Bedürftigkeiten.

Herr Schaaber: Das ist aber dann ein sehr grobes Maß.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, aber was wir jenseits der Fragestellung, die ja hier beantwortet worden ist, zur Kenntnis nehmen müssen, ist, dass es für den Morbus Fabry nicht validiert worden ist, dass es ein anerkanntes Messinstrument für das Reizdarmsyndrom ist, jenseits der Frage, ob wir das für zielführend halten oder nicht. Aber spannend ist die Frage, weil Sie die 15 Kriterien erwähnt haben, wo es bei diesen 15 Kriterien, die hier gemessen oder abgefragt werden, denn signifikante Unterschiede gab. Da hatten wir ja eben bei den Flatulenzen und Gott weiß was keine Unterschiede, sondern wir hatten sie nur bei der Diarrhoe, sodass dieser insgesamt im Punktescore sich abbildende Unterschied von 0,33, der ja überschritten worden ist, wahrscheinlich auf die Befindlichkeit der Patienten, die durch die verringerte Häufigkeit bei den Durchfällen verbessert wurde, zurückzuführen ist; denn in allen anderen Punkten war ja relativ wenig da. – Das ist jetzt eine freie Übersetzung eines Juristen dessen, was ich hier gelesen habe. Aber das ist ja auffällig, dass wir diese Schmerzgefühle und Gott weiß was da überhaupt nichts gesehen haben, sondern dass es sich wirklich nur bei der Diarrhoe, also bei der Häufigkeit der Durchfälle und bei deren Intensität, abgebildet hat. – Entschuldigung, Herr Volmer.

Herr Dr. Volmer (Amicus): Wenn ich das noch ergänzen darf: Das ist genau so, und Sie spüren auch aus dem Fragebogen, dass da ja auch Subdimensionen antagonistisch sind. Also, Konstipation und Diarrhoe sind eben antagonistisch; man kann an dieser Stelle kaum beides haben. Es gibt eben signifikante Veränderungen in den beiden Unterkategorien Diarrhoe und Verdauungsstörungen, was dann eher wieder ein allgemeiner Aspekt ist.

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

Herr Dr. Mayer: Ich habe nur eine kurze Frage an Frau Professor Kurschat. – Sie haben gerade eben gesagt, Sie haben damit schon Patienten behandelt. Jetzt frage ich nur einmal konkret: Wie? Sie haben gesagt, die Therapie war erst ab Mai verfügbar. Sie werden hierbei ja wahrscheinlich erst einmal irgendwie die Mutation daraufhin überprüft haben müssen, ob es überhaupt eine Möglichkeit für die Migalastat-Behandlung gibt. Deswegen frage ich: Wie viele Patienten haben Sie denn überhaupt mit Morbus Fabry insgesamt, die Sie so übersehen, und wie viele davon haben Sie aus welchen Gründen auf Migalastat umzustellen versucht? Also, ich frage nach konkreten Zahlen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Mayer. – Frau Professor, bitte.

Frau Prof. Dr. Kurschat (AWMF): In Deutschland gibt es mehrere Fabry-Zentren, die regional verteilt sind. An unserem Zentrum in Köln übersehen wir etwa 70 Fabry-Patienten, die natürlich nicht alle Mutationen aufweisen, die auch für das Migalastat geeignet sind. Das heißt, der erste Schritt ist immer, bei dem Patienten zu schauen: Ist die Mutation überhaupt für die jeweilige Medikation geeignet oder nicht? Da gibt es ja die Fachinformation, sodass ich bei denjenigen Patienten, die ich umgestellt habe, natürlich zuerst geprüft habe, ob sie eine entsprechende Mutation haben oder nicht.

Die Patienten sind natürlich insgesamt sehr gut informiert. Das heißt, sie sind in Selbsthilfegruppen organisiert und wissen unter Umständen bereits selbst, ob die Mutation geeignet ist oder nicht, und kommen dann mit der entsprechenden Frage in die Sprechstunde: Kann ich umgestellt werden? Ich berate die Patienten dann hinsichtlich der Therapie, die verfügbar ist, über die wir schon lange Daten haben, und über die neue Therapie. Aber es gibt unter den Patienten eben solche, die definitiv einen starken Wunsch haben, zum Beispiel aufgrund von Nebenwirkungen, umgestellt zu werden.

Im Moment habe ich aus meiner Ambulanz drei Patienten umgestellt. Ich mache das aber immer so, dass zunächst die Enzyersatztherapie, die die Patienten haben, zu Ende geführt und erst danach – jetzt sage ich einmal, 14 Tage später – mit der entsprechenden Medikation begonnen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Beantwortet das die Frage, Herr Dr. Mayer?

Herr Dr. Mayer: Vielleicht ganz kurz: Wie viele von den 70 Patienten hätten Sie denn umstellen können? Wissen Sie das, oder haben Sie tatsächlich nicht grob gescreent, sondern nur gewartet, bis ein Patient kommt, der wollen würde? Oder hätten Sie jetzt von sich aus ein Screening gemacht, welcher dieser 70 Patienten eigentlich für Migalastat infrage käme?

Frau Prof. Dr. Kurschat (AWMF): Wir haben natürlich durchaus unsere Datenbanken gescreent und danach geguckt: Etwa ein Drittel aller Patienten aus meiner Datenbank kommen infrage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Rasch und dann Herr Dr. Heckemann.

Herr Dr. Rasch (vfa): Eigentlich wurde der Punkt der Relevanz der Diarrhoe-Symptomatik aus meiner Sicht schon recht gut geklärt. Wir waren relativ verwundert über die Anmerkung von Herrn Schaaber, weil es nach meiner Auffassung so ist, dass man bei der Erfassung der Lebensqualität oder bei der Erfassung der Symptomatik üblicherweise mit Punktwerten arbeitet und dort, um die Relevanz zu beurteilen, dann mit MIDs oder mit Responder-Schwellenwerten arbeitet. Das ist das ganz normale Prozedere, um die Relevanz einer Symptomatik zu beurteilen.

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

Herr Dr. Heckemann: Ich hätte noch ein paar Punkte. Wenn man sieht, wie schwierig das Kriterium Durchfall zu messen ist, dann spricht dies wieder etwas mehr für die Eignung der GFR, zumal ja die Unterscheidung „Dialysepflicht oder nicht“ schon ein ganz wesentliches Kriterium ist; das ist einfach ein objektiver Parameter. Natürlich ist eine Beobachtungszeit von einem halben Jahr viel zu kurz dafür. Wenn das unter Therapie um zwei bis drei Milliliter pro Jahr schlechter wird, dann kann man damit sicherlich momentan erst einmal nichts anfangen. Aber mich würde einmal interessieren, ob denn die Migalastat-Therapie von der Theorie her auch nur besser sein kann als die Enzyersatztherapie. Oder kann sie nur maximal die Enzymtherapie erreichen? Diese Fragestellung würde mich noch einmal interessieren.

Eine weitere Frage bezieht sich auf die entsprechenden Mutationen: Gibt es denn die Krankheit generell nur als Ja oder Nein, oder gibt es auch verschiedene Ausprägungen, je nachdem, welche Mutation zugrunde liegt? Die anschließende Frage: Könnte das Ansprechen auf Migalastat von der jeweils vorliegenden Mutation abhängig sein, oder gibt es hierbei auch nur Ja oder Nein?

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

Herr Dr. Götte (Amicus): Ich fange an. Das waren ja jetzt doch einige Fragen. Die erste Frage ist: Wie ist die therapeutische Leistung von Migalastat im Vergleich zu Enzyersatztherapie? Dazu gibt es die Studie 012, die ja einen direkten Vergleich ermöglicht. Wir werden sicherlich aus den Verlängerungsstudien noch bessere Daten bekommen. Aber grundsätzlich muss man sagen, dass die beiden Therapieansätze prinzipiell unterschiedlich sind, weil die Enzyersatztherapie daraus besteht, dass ein gentechnologisch hergestelltes Enzym den Patienten von außen zugeführt wird. Wir wissen, dass das Verteilungsvolumen von Enzyersatztherapie im Vergleich zu Migalastat klein ist, wir wissen auch, dass die Enzyersatztherapie nicht die Blut-Hirn-Schranke überwindet, und letztlich messen

wir die Effektivität der Enzyersatztherapie, indem wir die Enzymaktivität messen und natürlich auch auf die klinischen Parameter schauen.

Der Ansatz von Migalastat und Chaperon-Therapie ist ein ganz anderer: Es wird von außen ein kleines Molekül zugeführt, ein Chaperon, das das vorhandene, defekte Enzym sozusagen repariert. Das Verteilungsvolumen ist wesentlich größer. Das Migalastat überwindet auch die Blut-Hirn-Schranke, was interessante Spekulationen beispielsweise hinsichtlich der Wirksamkeit auf das zentrale Nervensystem eröffnet. Das sind also ganz unterschiedliche Therapieansätze. – Wenn Sie die zweite Frage noch einmal kurz wiederholen!

Herr Dr. Heckemann: Die zweite Frage war, ob es die Erkrankung generell nur als Ja oder Nein gibt und ob jede Mutation, die eine gleiche klinische Dimension hat – – Zum anderen war die Frage, ob die Entscheidung, ob dieses Medikament einsetzbar ist, dann auch nur eine zwischen Ja und Nein ist oder ob das, abhängig von der Mutation, auch unterschiedlich sein kann.

Herr Dr. Götte (Amicus): Es gibt unterschiedliche Erkrankungsschweregrade, die durch unterschiedliche Mutationen bedingt sind, und das liegt eben daran, dass durch die Verschiedenartigkeit der Mutationen die Enzymaktivität unterschiedlich beeinflusst wird. Es gibt sogenannte Restenzymaktivität; sie ist bei manchen Mutationen höher als bei anderen. Aber in jedem Fall eignen sich alle ansprechenden Mutationen für eine Therapie mit Migalastat. Die Wirksamkeit ist ja sozusagen in vitro durch den GLP-HEK-Test nachgewiesen, und dann gibt es eigentlich keine Restriktionen in dem Sinne mehr, dass sich bestimmte Mutationen nicht eignen.

(Herr Dr. Castelli trägt in englischer Sprache vor. Seine Ausführungen werden von Herrn Dr. Götte wie folgt wiedergegeben.)

Das war eine Ergänzung zu dem vorherigen Fragenkomplex, noch einmal zu den Fragen GSRS, Symptome, und Herr Castelli sagt, in diesem Fragebogen sind im Wesentlichen drei Fragen adressiert worden. Das ist erstens die Urgency – der Drang zum Stuhl, sagt man –, zweitens die frequency, also die Häufigkeit von Diarrhoen, und drittens die consistency, nach dem Motto: Ändert sich das Krankheitsbild im Zeitverlauf?

(Herr Dr. Castelli trägt erneut in englischer Sprache vor. Seine Ausführungen werden von Herrn Dr. Götte wie folgt wiedergegeben.)

Ich darf kurz zusammenfassen: In der gegen Placebo kontrollierten Studie 011 gab es unter Migalastat eine signifikante Verbesserung der gastrointestinalen Symptome. Das ergibt sich aus Studien im Vergleich mit ERT, weil es keine direkten Vergleichsstudien gibt, die genau diesen Parameter erhoben haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Dann habe ich noch Frau Kunz. – Nur, damit Sie es einordnen können: Wir haben gerade hier vorn ein bisschen gelacht, weil wir diese Diskussion aus den Befassungen mit der OTC-Liste kennen, wobei die Häufigkeit, die Intensität und das Abklingen immer eine große Rolle spielen und im Zusammenhang bei den Lactobacillus-Präparaten dann hier immer die Diskussionen geführt werden. Also, das bezog sich jetzt nicht auf das, was Sie ausgeführt haben, sondern das war einfach eine Reflexion darüber, was wir an anderer Stelle erlebt haben. – Frau Kunz, bitte.

Frau Dr. Kunz: Ich wollte jetzt noch einmal auf die Frage von Herrn Heckemann eingehen. Er hatte ja gefragt, ob Migalastat von der Theorie her besser sein kann als ERT, und da hatten Sie auf die Studie 012 verwiesen. Sie war doch aber meines Erachtens eine Nichtunterlegenheitsstudie. Insofern wäre die Frage ja damit nicht beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ehlert.

Herr Dr. Ehlert (Amicus): Aus statistischer Sicht muss ich sagen, dass die Studie 012 nicht als Nichtunterlegenheitsstudie angelegt war; so ist es auch im Studienprotokoll festgelegt. Vielmehr ist die Studie 012 rein deskriptiv angelegt, wie dies auch von der EMA gefordert war. Somit ist ein deskriptiver Vergleich der Endpunkte möglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Frage beantwortet. – Dann schaue ich einmal in die Runde. Weitere Fragen? – Keine.

Dann würde ich Ihnen noch einmal die Möglichkeit geben, aus Ihrer Sicht zusammenzufassen, was in den letzten 75 Minuten relevant war, und dann können wir die Anhörung beenden. – Wer macht das? – Herr Götte wieder. – Bitte schön, Herr Dr. Götte.

Herr Dr. Götte (Amicus): Herr Vorsitzender, meine Damen und Herren, wir möchten uns sehr herzlich für die offene und faire Diskussion heute bedanken, und wir hoffen, dass wir alle Ihre Fragen zufriedenstellend beantworten konnten.

Ich möchte gern noch drei Punkte kurz ansprechen: Erstens. Migalastat ist die erste orale Therapie für die Behandlung des Morbus Fabry. Für diese Patienten entfällt die Belastung einer lebenslangen zweiwöchentlichen Infusionstherapie mit den Komplikationen einer Antikörperbildung oder auch mit infusionsbegleitenden Reaktionen. Darüber hinaus ist nach der G-BA-Berechnungsmethode mit signifikant geringeren Kosten durch eine Migalastat-Therapie zu rechnen.

Zweitens. In der Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses finden sich nach unserer Auffassung zwei Inkonsistenzen, die wir zu korrigieren bitten. Auf Seite 65 der Nutzenbewertung formuliert der G-BA an zwei Stellen, dass auf Unterlegenheit von Migalastatim Vergleich zur Enzyersatztherapie geschlossen werden könne. – Dies trifft nicht zu. Wir bitten um Korrektur der entsprechenden Passagen.

Drittens. Wir sind der Auffassung, dass der Zusatznutzen im Hinblick auf die Verbesserung der Morbidität, insbesondere auf die gastrointestinale Gesundheit, was wir ja diskutiert hatten, eindeutig belegt wurde. Wir sind überzeugt, dass wir mit Migalastat für Patienten mit ansprechenden Mutationen eine hoch wirksame und sehr gut verträgliche Therapie zur Verfügung stellen können. Daher halten wir die Zuerkennung eines geringen Zusatznutzens für gerechtfertigt. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Herzlichen Dank, dass Sie da waren, auch an Frau Professorin, dass Sie die Zwei-Stunden-Verspätungstortur auf sich genommen haben.

Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, zu gewichten und zu werten haben. Damit schließe ich diese Anhörung. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 16.18 Uhr