

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Velmanase alfa

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. November 2018
von 13:30 Uhr bis 14:03 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Chiesi GmbH**:

Frau Dr. Batscheider

Frau Dr. Flürenbrock

Herr Dr. Hendlmeier

Frau Dr. Reimann

Angemeldete Teilnehmerin von der **Universitätsmedizin Mainz**:

Frau Prof. Dr. Hennermann

Angemeldete Teilnehmer des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Anton

Herr Weiß

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 13:30 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA, Stellungnahmeverfahren Lamzede, hier ein Orphan Drug. Basis des heutigen Anhörungstermins ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. Oktober 2018, die sich mit dem Wirkstoff, der von der EMA unter besonderen Umständen eine Zulassung bekommen hat, auseinandersetzt.

Ich begrüße Sie ganz herzlich und muss der guten Ordnung halber Ihre Anwesenheit feststellen, weil wir Wortprotokoll führen und darin auch entsprechend dokumentiert sein muss, wer hier ist. Für den pharmazeutischen Unternehmer Chiesi GmbH müsste zum einen Frau Dr. Batscheider da sein, dann Frau Dr. Flürenbrock, Herr Dr. Hendlmeier und Frau Dr. Reimann – sie sind alle anwesend. Seien Sie herzlich willkommen!

Für die Universitätsmedizin Mainz müsste Frau Professor Dr. Hennermann anwesend sein – jawohl –, dann für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Anton und Herr Weiß – sie sind beide da – und für den vfa Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner – sie sind auch immer noch da. Damit sind alle Anwesenden erfasst, weil ich niemanden mehr sehe, der nicht aufgerufen worden ist. Herzlich willkommen!

Ich gebe noch einmal den Hinweis auf das Wortprotokoll. Benutzen Sie deshalb bitte das Mikrofon, nennen Sie jeweils Ihren Namen und sagen Sie, für wen Sie sich hier einlassen.

Ich werde dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit zur einleitenden Stellungnahme zur Dossierbewertung des G-BA geben. Ich glaube, der entscheidende Punkt, über den wir heute diskutieren müssen, ist eben die Relevanz der klinischen Endpunkte. Das ist einfach der Punkt, um den sich die ganze Geschichte hier dreht. Wer möchte für den pU beginnen? – Herr Hendlmeier. Bitte schön.

Herr Dr. Hendlmeier (Chiesi): Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses, sehr geehrte Damen und Herren! Bevor wir über die eigentliche Nutzenbewertung und natürlich über die von Ihnen, Herr Professor Hecken, aufgeworfenen Fragen sprechen, darf ich kurz meine Kolleginnen vorstellen, die heute mit zur Anhörung gekommen sind. Zu meiner Rechten sitzt Frau Dr. Wibke Flürenbrock; sie betreut Velmanase alfa bei uns in der medizinischen Abteilung. Zu meiner Linken sitzt Frau Dr. Kerstin Reimann. Rechts neben Frau Flürenbrock sitzt Frau Dr. Ariane Batscheider; die beiden waren maßgeblich an der Erstellung des Nutzendossiers beteiligt. Mein Name ist Dr. Roland Hendlmeier; ich leite den Bereich Corporate Affairs bei der Chiesi GmbH.

Alpha-Mannosidose, die Krankheit, über die wir heute sprechen, ist eine vererbte Stoffwechselerkrankung, die bereits bei der Geburt vorliegt, jedoch häufig erst im Kindesalter diagnostiziert wird. Die Symptome sind sehr unterschiedlich ausgeprägt; aber sie gehen alle mit einer schweren körperlichen und geistigen Beeinträchtigung einher. Mit zunehmendem Alter schreitet die Erkrankung voran und führt zu irreversiblen Schäden. Nicht selten sind die Patienten schon in jungem Alter auf Gehhilfen angewiesen oder gar an den Rollstuhl gebunden. Die Patienten sind ein Leben lang auf Fremdhilfe angewiesen.

Bisher stand den Ärzten und Patienten nur eine rein symptomatische Behandlung zur Verfügung. Velmanase alfa ist die erste Enzymersatztherapie, die zur Behandlung der Alpha-Mannosidose zugelassen ist. Sie deckt einen hohen therapeutischen Bedarf. Die Alpha-Mannosidose ist eine extrem seltene Erkrankung. Aktuell werden in Deutschland zehn Patienten mit Velmanase alfa behandelt, wovon neun Patienten bereits im Härtefallprogramm eingeschlossen waren. Diese extreme Seltenheit sowie die

weiteren limitierenden Umstände sollten bei der Nutzenbewertung von Velmanase alfa berücksichtigt werden. Die beiden Studien rhLAMAN-05 und rhLAMAN-10 sowie die Auswertung des Multi-Domänen-Respondermodells stellen die bestverfügbare Evidenz für die Behandlung von Alpha-Mannosidose dar. Man muss sich dabei vor Augen führen, dass zu Beginn der Studien kaum etwas über diese Erkrankung bekannt war. Zum ersten Mal wurden systematisch Daten über einen längeren Zeitraum erhoben. Die Ergebnisse des Studienprogramms zeigen, dass Velmanase zu einer Verbesserung der Symptomatik und einer verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität führt. Dieser Vorteil festigt sich nach längerer Behandlung; gleichzeitig zeigt Velmanase ein sehr gutes Sicherheitsprofil.

Behandelte Patienten berichten von deutlichen Verbesserungen bei der Bewältigung des Alltags, verbunden mit erhöhter Selbstständigkeit. Dabei sollten wir auch die pflegenden Eltern und Angehörigen nicht vergessen, deren Alltagsaktivitäten durch den besonderen Betreuungsbedarf der Kinder erheblich eingeschränkt sind. Jede Form der Verbesserung und jedes Hinauszögern einer Progression stellen für die betroffenen Familien einen erheblichen Gewinn im alltäglichen Leben und in der Lebensqualität dar. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. Fragen? – Bitte schön, Herr Eyding.

Herr Eyding: Vielleicht erst einmal eine Frage zu der Studie, oder nein, erst einmal eine Frage zur Indikation selber, vor allem eine Frage an die anwesenden Fachexperten: Wie würden Sie den Stellenwert der körperlichen versus der kognitiv-mentalen Symptomatik dieser Krankheit einstufen? Wir haben bei dieser Intervention das Problem, dass sie nicht blut-hirn-schrankengängig ist. Insofern wäre es für mich einfach interessant zu erfahren, wie dies eigentlich im Alltag aussieht: Sind da eher die mental-kognitiven Einschränkungen führend, oder ist es eher die körperliche Einschränkung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Hennermann, bitte.

Frau Prof. Dr. Hennermann (Unimedizin Mainz): Bei den Patienten liegt beides vor, sowohl eine Einschränkung der körperlichen Fähigkeiten als auch der mentalen Fähigkeiten. Es ist aber anders als bei anderen lysosomalen Erkrankungen. Die Patienten weisen immer wieder Entwicklungsfortschritte auf: Ungefähr ab dem 15. Lebensjahr bleibt die mentale Entwicklung stabil. Die Patienten machen ab diesem Alter weiterhin Fortschritte, und es kommt zu keiner Regression, wie wir es von anderen lysosomalen Erkrankungen kennen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding?

Herr Eyding: Okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weiter?

Herr Eyding: Wenn keine anderen Fragen sind, dann danke erst einmal dafür. Dann habe ich noch eine Frage zu der Studie, jetzt eher an den pU gerichtet: Sie haben relativ viele Ausschlusskriterien in der Studie definiert. Daher wäre die erste Frage, wie viele Patienten Sie eigentlich gescreent haben, um die 25 einzuschließen, ob diese Kriterien also wirklich häufig zur Anwendung gekommen sind. Die zweite Frage zur Studie lautet, warum Sie Patienten unter fünf Jahren ausgeschlossen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Bitte schön, Frau Flürenbrock.

Frau Dr. Flürenbrock (Chiesi): Ich kann Ihnen leider aus dem Kopf nicht sagen, wie viele Patienten gescreent wurden und aufgrund der Einschluss- oder Ausschlusskriterien ausgeschlossen sind. Das habe ich jetzt nicht im Kopf.

Ihre zweite Frage war, warum es die untere Altersbegrenzung gab, ab fünf Jahre. Wichtig war in dieser Studie, dass die Patienten in der Lage waren, sowohl die motorischen als auch die kognitiven Tests durchzuführen. Wir wissen, dass die Patienten mit Alpha-Mannosidose auch kognitiv eingeschränkt sind. Das war zum Beispiel ein Grund, warum wir gesagt haben, es macht wenig Sinn, jüngere Patienten einzuschließen. Zudem ist es auch sehr selten, dass man Patienten, die unter fünf Jahre alt sind, überhaupt diagnostiziert, weil man sie meistens erst in späterem Alter erkennt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage? – Herr Eyding.

Herr Eyding: Es war dann also nicht so, dass irgendwie der Schweregrad der Krankheit der ausschlaggebende Grund war, sondern eher die Verfügbarkeit der Patienten?

Frau Dr. Flürenbrock (Chiesi): Genau. Nein, es war nicht die Absicht, schwere Verlaufsformen auszuschließen.

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

Herr Eyding: Dann noch eine Frage zu den Auswertungen: Zum einen reichen Sie jetzt auch noch einmal Daten nach, die sich nicht auf die Relevanz der Effekte beziehen. Sie haben ja dieses Multi-Domänen-Responder-Modell mit den pharmakodynamischen Daten eingereicht. Jetzt haben Sie eine Nachauswertung ohne pharmakodynamische Daten eingereicht, was erst einmal begrüßenswert ist. In der Domäne der körperlichen Belastung haben Sie aber immer noch einen aus meiner Sicht irrelevanten Surrogatparameter enthalten, nämlich das FVC, das auch relativ viele Responder ausmacht. Sie messen ja eigentlich das, was Sie mit dem FVC als Surrogat messen wollen, in dem Endpunkt über die 6-Minuten-Gehstrecke oder den Treppensteig-Test ja selber. Insofern ist das eigentlich ein überflüssiger Marker. Gibt es Daten, bei denen aus der Responderanalyse, die Sie jetzt eingereicht haben, diese FVC-Responder noch einmal herausgerechnet werden, oder können Sie sagen, wie viele Responder Sie dann sozusagen in beiden Armen hätten, wenn Sie das weglassen? Das wäre noch eine wichtige Frage.

Die zweite Frage zur Auswertung bezieht sich auf den kognitiven Test. Da erwartet man nichts, aber man könnte natürlich auch befürchten, dass sich möglicherweise sogar Verschlechterungen ergeben. Sie haben jetzt für die erhobenen Leiter R Endpunkte nur zwei Domänen aus den acht oder neun Domänen enthaltenden Tests berichtet. Vielleicht berichten Sie nochmals wenigstens hier mündlich, was bei den anderen Domänen herausgekommen ist. Vor allem müssen wir ausschließen, dass da nicht irgendwelche Verschlechterungen darin sind; ansonsten würde man eigentlich davon ausgehen, dass es jetzt einfach aus selektiven Gründen nicht gemacht worden ist, weil sich da sogar irgendwelche Nachteile gezeigt haben. Das müssten wir eigentlich ausschließen können. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Flürenbrock.

Frau Dr. Flürenbrock (Chiesi): Ich möchte zunächst einmal auf den ersten Teil Ihrer Frage eingehen, und zwar auf die Relevanz der forcierten Vitalkapazität. Ich denke, dass die forcierte Vitalkapazität ein relevanter Faktor ist und nicht nur misst, wie weit der Patient am Ende laufen kann oder wie viele Treppen er steigen kann. Vielmehr haben die Patienten mit Alpha-Mannosidose eine Muskelschwäche,

die sich nicht nur an den Extremitäten zeigt, sondern auch in der Atemmuskulatur. Die forcierte Vitalkapazität misst genau das: Inwiefern ist die Atemmuskulatur beeinträchtigt oder nicht beeinträchtigt, und wie gut bekommt der Patient Luft? Insofern ist es aus unserer Sicht für den Patienten ein relevanter Endpunkt, zusätzlich zu dem 3-Minuten-Treppensteig-Test und dem Lungenfunktionstest.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zweiter Teil, Selektion, wieso nur zwei statt acht? – Frau Batscheider.

Frau Dr. Batscheider (Chiesi): Bei den anderen Domänen hat sich kein Nachteil gezeigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Eyding: Vielleicht noch einmal zu den Domänen selber: Warum haben Sie sie denn nicht auch mit aufgenommen? Wieso sind jetzt genau diese zwei berichtet worden, bei denen Sie ja auch keinen Unterschied sehen? Das verstehe ich dann nicht.

Zu der forcierten Vitalkapazität: Der Gehstest und der Treppensteig-Test sind natürlich sozusagen Downstreams zu diesem FVC und das eigentlich Relevante, was man eigentlich messen möchte. Insofern weiß man nicht genau, was man mit dem FVC-Responder bekommt. Das, was man damit erreichen möchte, wofür er eigentlich stehen soll, ist die Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Deswegen noch einmal die Frage: Gibt es Daten für die Responder ohne diesen FVC?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Erster Teil, wieder Frau Flürenbrock.

Frau Dr. Flürenbrock (Chiesi): Richtig, die Frage hatten Sie auch gestellt, ob es eine Berechnung ohne die Vitalkapazität gibt. Diese Berechnung haben wir nicht durchgeführt, nein. Dazu kann ich Ihnen leider keine Daten liefern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann noch einmal Frau Batscheider. Wieso haben Sie dann die zwei dargestellt, wenn alle unspezifisch waren?

Frau Dr. Batscheider (Chiesi): Wir haben uns entschieden, das so zu machen, weil das auch in den Studienberichten bereits so ausgewertet worden ist, dass da diese beiden Domänen dargestellt wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Professor Hennermann.

Frau Prof. Dr. Hennermann (Unimedizin Mainz): Ich habe noch eine Anmerkung zu der forcierten Vitalkapazität. Wir haben bei diesen Patienten das Problem, dass sie im Laufe der Krankheitsprogression eine schwere Ataxie und zudem schwere Gelenkarthrosen entwickeln. Dies beeinflusst natürlich in erheblichem Maße die Aussage im 6-Minuten-Gehstest und im 3-Minuten-Treppensteig-Test. Deswegen ist zumindest für uns Kliniker die forcierte Vitalkapazität noch einmal ein wichtiger gesonderter Parameter, den wir auch in der klinischen Routine verwenden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding, okay? – Ja. Jetzt habe ich Frau Teupen, Herrn Kulig und dann Frau Wenzel-Seifert.

Frau Teupen: Wir hätten noch eine Frage zu der grundsätzlichen Relevanz des 3-Minuten-Treppensteig-Tests – das wurde ja auch kritisiert – und vielleicht noch einmal zur Relevanz und zur Operationalisierung. Das wäre die erste Frage. Weiter wurde kritisiert, dass es auch keine Aussagen zur Heil-

und Hilfsmittelversorgung gibt. Vielleicht können Sie noch einmal sagen: Hat sich da im Laufe der Zeit etwas verändert? Gab es da Verbesserungen hinsichtlich der Nutzung, vielleicht auch zusätzlich aus der Sicht der Praktikerinnen? Den CHAQ haben Sie ja zur Lebensqualität zuzuordnen versucht. Vielleicht können Sie noch kurz einen Satz dazu sagen, warum aus Ihrer Sicht der CHAQ eigentlich zur Lebensqualität gehören würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Reimann.

Frau Dr. Reimann (Chiesi): Ich beginne mit dem 3-MSCT, also dem Treppensteig-Test. Der wurde zentralisiert in einem Zentrum in Kopenhagen durchgeführt und dort auch standardisiert. Das heißt, die Patienten haben dort immer dieselbe Treppe mit einem Handgeländer verwendet, und das Personal war auch daraufhin geschult, den Test für die Patienten immer gleich durchzuführen.

Dann zu den Hilfsmitteln: Dazu hatten wir im Nachgang noch eine Auswertung durchgeführt. In dem Fragebogen CHAQ, den Sie auch erwähnten, wird unter anderem abgefragt, ob dort Hilfsmittel notwendig waren oder nicht. Das heißt, wir hatten dann im Anschluss noch einmal diesen Test separat ausgewertet. Dort konnten wir bei den jüngeren Patienten sehen, dass sie im Verlauf weniger Hilfsmittel benötigt haben. Bei den Erwachsenen war es, glaube ich, eine Person, die dann nicht mehr auf die Hilfe von Hilfsmitteln angewiesen war, wobei man da sagen muss: Wir können nicht unterscheiden, ob es eine Krücke oder ein Rollstuhl war. Es wurde nur erfasst, dass der Patient Hilfe benötigt.

Zu Ihrer letzten Frage: Sie hatten noch gefragt, inwiefern der CHAQ für uns als Fragebogen der Lebensqualität eine Rolle gespielt hat. Aus unserer Sicht ist es so, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität mehrere Bereiche umfasst. Das heißt, es werden mehrere Domänen abgefragt, die durch die Krankheit und auch durch die Behandlung im alltäglichen Leben beeinflusst werden. Das können psychische, physische, soziale Funktionen sein, auch als Wohlbefinden. Der CHAQ wurde insbesondere deshalb verwendet, weil er mit der Erkrankung zusammenspielt, weil der CHAQ einen Fokus auf die motorische Fähigkeiten und den Schmerz des Patienten hat. Man hat sich damals dazu entschieden, diesen Fragebogen zu verwenden, weil gerade bei der Alpha-Mannosidose die Patienten unter Schmerzen und auch unter motorischen Einschränkungen leiden. Da es bei dieser Erkrankung sehr schwierig ist, weil es eben keinen spezifischen Fragebogen für diese Erkrankung gibt, hat man sich in diesem Fall für den CHAQ entschieden, weil er die Krankheit damit am besten erfassen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kulig und dann Frau Wenzel-Seifert.

Herr Kulig: Meine Fragen hätten sich auch hauptsächlich auf das Multi-Domänen-Responder-Modell bezogen. Deswegen nur noch eine übergeordnete Nachfrage. Das ist ja ein post hoc definierter, kombinierter Endpunkt, und bei kombinierten Endpunkten ist es ja immer etwas schwierig, wenn zum Beispiel Einzelendpunkte unterschiedlicher klinischer Relevanz oder Schweregrade oder auch unterschiedlicher Häufigkeiten kombiniert werden, weil dann möglicherweise ein Endpunkt diesen kombinierten Endpunkt dominieren kann. Deswegen folgende Frage: Was versprechen Sie sich oder was ist Ihre Rationale und Ihr Vorteil, post hoc aus den Endpunkten, die sowieso in der Studie erhoben wurden, jetzt noch einmal ein solches Modell zu bilden, obwohl wir die Ergebnisse ohnehin einzeln in der Studie haben?

Frau Dr. Flürenbrock (Chiesi): Die Rationale dahinter, dieses Multi-Domänen-Responder-Modells zu entwickeln, war die Erkenntnis, dass es in der Studie mit den wenigen Patienten – es waren 33 Patienten, die in die Studie eingeschlossen waren – schwierig war, bei einer Erkrankung wie der Alpha-Man-

nosidose, die einen langsamen progredienten Verlauf hat, auf Einzelendpunktebene statistisch signifikante bzw. auch klinisch relevante Effekte zu sehen. Um dem zu begegnen – das war im Übrigen zusammen mit der EMA entschieden worden bzw. hat es die EMA im Zulassungsprozess auch gefordert –, wurde ein Multi-Domänen-Responder-Modell entwickelt, wobei wir unterschiedliche Domänen gebildet haben, die sich als relevant für die Patienten der Alpha-Mannosidose herausgestellt haben. In diese Domänen wurden dann diejenigen Endpunkte inkludiert, beispielsweise für körperliche Funktionsfähigkeit der 3-Minuten-Treppensteig-Tests, der 6-Minuten-Geh-Tests und die Vitalkapazität, die diese Domäne widerspiegeln.

Die Idee dahinter ist, dass man aufgrund der hohen Variabilität, die die Patienten in der Symptomatik aufweisen – – Man kann nicht sagen, dass für einen bestimmten Patienten der 6-Minuten-Geh-Test die gleiche Relevanz wie für einen anderen Patienten hat. Das ist ein äußerst variables klinisches Bild. Deswegen ist es wichtig, dass man, wenn man eine Domäne bildet und in einem der Einzelendpunkte einen Respons sieht, sagen kann, dass dieser Patient in dieser Domäne einen Respons erwarten kann. Es ist also kurzum einfacher, auf diese Weise in dieser Patientengruppe, bei dieser Erkrankung einen klinisch relevanten Effekt nachzuweisen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ist das so okay, Herr Kulig? – Okay. Frau Wenzel-Seifert und dann Frau Schütt.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe auch noch eine Rückfrage zur forcierten Vitalkapazität. Ich habe das jetzt so verstanden, dass in diesem Fall, in diesem Krankheitsbild mithilfe der Vitalkapazität in erster Linie die Atemmuskulatur oder Veränderungen der Atemmuskulatur erfasst werden, während andere pathophysiologische Veränderungen, wie wir sie beispielsweise bei COPD und Asthma kennen, bei denen die Veränderung des Lungenparenchyms ja auch eine Rolle spielt, hier keine Rolle spielen. Ist das richtig so?

Frau Dr. Flürenbrock (Chiesi): Wir können nicht genau sagen, warum eigentlich die Vitalkapazität bei den Patienten verringert ist. Wir haben es nur gesehen, zum Beispiel bei der Natural History Study, die Professor Beck durchgeführt hatte. Er hat Daten über zwei Jahre von unbehandelten Patienten ausgewertet, und da wurde gesehen, dass die Patienten unter einer reduzierten Vitalkapazität leiden – sie war bis zu 60, 70 Prozent reduziert –, ohne wirklich zu wissen, was eigentlich der Grund dahinter ist. Eine Annahme ist, dass es die Atemmuskulatur ist. Wir können aber nicht ausschließen, dass sich zum Beispiel die Oligosaccharide auch im Lungengewebe ansammeln. Wir wissen, dass das Gen der Alpha-Mannosidose vor allem im Lungengewebe exprimiert wird. Möglicherweise kommt es tatsächlich auch da zu einer Ansammlung im Lungengewebe und dadurch zu einem Verlust der Elastizität. Aber das ist alles Spekulation; das wissen wir nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professorin Hennermann, ergänzend.

Frau Prof. Dr. Hennermann (Unimedizin Mainz): Ich kann dem nur hinzufügen, dass wir von der Pathophysiologie her durchaus annehmen, dass es ähnlich wie bei anderen Speichererkrankungen ist, dass sich nämlich Speichermaterial auch im Lungengewebe akkumuliert. Es ist jedoch in den Röntgenbildern nichts dergleichen zu sehen, wie wir es von anderen lysosomalen Erkrankungen kennen. Bei der Erkrankung kommt noch erschwerend hinzu, dass viele Patienten an rezidivierenden Infekten erkranken, vor allen Dingen an rezidivierenden Pneumonien, was letztendlich auch einen Einfluss auf die Lungenfunktion hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Frau Wenzel-Seifert? – Frau Schütt, bitte.

Frau Dr. Schütt: Ich habe eine Frage zum Serum-Oligosaccharid-Spiegel. Sie konnten ja zeigen, dass in der Placebogruppe zu Woche 52 dieser Spiegel um 24 Prozent absinkt. Wie können Sie dieses doch starke Absinken erklären?

Frau Dr. Flürenbrock (Chiesi): Das ist ja der Grund, warum wir Velmanase alfa geben, damit der Serum-Oligosaccharid-Spiegel sinkt.

Frau Dr. Schütt: In der Placebogruppe sinkt er um 24 Prozent, was ja doch eine sehr bedeutende Absenkung ist.

Frau Dr. Flürenbrock (Chiesi): Ja, das stimmt.

Frau Dr. Schütt: Insofern ist jetzt die Frage, wie Sie das erklären.

Frau Dr. Flürenbrock (Chiesi): Hundertprozentig erklären kann ich das nicht. Wir können uns das nur theoretisch damit erklären, dass es auch bei dem Serum-Oligosacchariden zu natürlichen Schwankungen kommt und dass sie sich hierin widerspiegeln. Nichtsdestotrotz sehen wir gerade in diesem Endpunkt durchaus einen sehr großen Unterschied zwischen Verum und Placebo, sodass wir sagen können: Velmanase wirkt gerade auf dieser pathopharmakologischen Ebene. Aber warum es tatsächlich einzelne Responder gibt oder warum es zum Teil zur Erhöhung oder zur Senkung der Serum Oligosaccharide unter Placebos kommt, kann ich Ihnen nicht sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professorin Hennermann, Sie schütteln auch mit dem Kopf. Sie können auch nur – –

Frau Prof. Dr. Hennermann (Unimedizin Mainz): Ich habe leider keine schlüssige Erklärung für Sie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay. – Frau Schütt.

Frau Dr. Schütt: Dann habe ich noch eine zweite Frage. Die erhöhte Infektanfälligkeit der Patienten ist ja auch ein ganz wichtiger Teil der Erkrankung. Warum haben Sie das zum Beispiel nicht als Endpunkt operationalisiert, um die verringerte Infektanfälligkeit unter Velmanase zu zeigen?

Frau Dr. Flürenbrock (Chiesi): Gute Frage, das wäre tatsächlich schön gewesen. Folgendes haben wir gesehen: Wir haben die Infekte im Sicherheitsprofil dokumentiert und sehen dort, zumindest nach zwölf Monaten, erst einmal keinen Unterschied zwischen Placebo- und Verumarm. Was wir allerdings sehen – das ist sehr interessant –, ist Folgendes: Bei Patienten, die zu Baseline eine Hypogammaglobulinämie aufweisen, wird sie unter Velmanase alfa korrigiert oder zumindest deutlich angehoben, während bei denjenigen Patienten, die Placebo bekamen und ein vermindertes Level von IgG im Serum haben, das IgG gleich blieb. Direkt nach dem Switch vom Placebo auf Velmanase alfa sehen wir auch hier einen deutlichen Anstieg der Serumimmunglobuline, sodass wir zumindest auf biochemischer Ebene dort einen Effekt sehen. Wir erhoffen uns natürlich, dass wir in der anschließenden Registerstudie da mehr Erkenntnisse herausziehen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professorin Hennermann.

Frau Prof. Dr. Hennermann (Unimedizin Mainz): Ergänzend möchte ich noch sagen, dass wir einige Patienten, die schon in einem Teil der Studien eingeschlossen waren, jetzt über einen Zeitraum von insgesamt fast sieben Jahren unter der Therapie betreuen. Wir haben einzelne Patienten, die jetzt in das After-Care-Programm gekommen sind, und wenn man die Eltern befragt, dann geben alle Eltern

an, dass die Patienten deutlich weniger häufig Infekte haben und dass der Gebrauch von Antibiotika seit Therapiebeginn mit Lamzede auf null reduziert ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – FB Med, alles klar? – Keine Fragen mehr? – Gut. – Herr Hendlmeier, wenn Sie zusammenfassen möchten.

Herr Dr. Hendlmeier (Chiesi): Ich hoffe, dass unsere Stellungnahme und die heutige Anhörung dazu beigetragen haben, offene Fragen zu klären und das Verständnis für Alpha-Mannosidose zu erhöhen. Wir haben noch einmal intensiv den Sinn und die Ergebnisse des Respondermodells diskutiert. Frau Professor Hennermann hat von Patienten aus ihrem Alltag berichtet, die offensichtlich von einer Therapie mit Velmanase alfa profitieren.

Uns ist bewusst, dass aufgrund der limitierenden Umstände eine Quantifizierung des Zusatznutzens kaum möglich ist. Wir arbeiten aber weiter daran, das Wissen über die Alpha-Mannosidose und deren Behandlung zu erweitern. Eine Registerstudie, soeben angesprochen, sowie die PIP-Studie werden uns in den nächsten Jahren dabei helfen. Doch die bereits vorliegenden Studiendaten zeigen, dass eine möglichst frühzeitige und langfristige Therapie mit Velmanase alfa einen hohen klinischen und patientenrelevanten Nutzen hat. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung. Es ist klar, wir haben es mit einem Orphan zu tun. Vor diesem Hintergrund – gerade mit der Zulassung unter besonderen Umständen, sind ja auch bestimmte Auflagen verbunden – werden wir sicherlich auf weitere Evidenz dann hier warten müssen. Das ist logisch. Vor diesem Hintergrund war die Diskussion hier spannend; aber wir sind sicher noch nicht am Ende des Erkenntnisprozesses, der irgendwann fortgeschritten wird.

Ich will jetzt nur der guten Ordnung halber, damit wir das auch entsprechend protokolliert haben, noch nachtragen, weil ich das am Anfang vergessen hatte, dass der pharmazeutische Unternehmer, nämlich Chiesi, weiter als Sachverständige aus der Praxis Frau Professor Hennermann gemeinsam mit Herrn Professor Kurt Ullrich aus Eppendorf sowie der vfa und der BPI Stellungnahmen eingereicht hatten.

Danke, dass Sie da waren. Wir brauchen das jetzt nicht noch eine halbe Stunde im Kreis zu drehen. Wir können die Anhörung an dieser Stelle beenden, und wir werden das, was hier gesagt worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen. – Danke, dass Sie da waren. Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 14:03 Uhr