

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Patisiran

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. Februar 2019
von 17.03 Uhr bis 17.38 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Akcea Therapeutics Germany GmbH:**

Herr Dr. Jiresch
Herr Dr. Zeitler

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Alnylam Germany GmbH:**

Frau Dr. Baumann
Herr Schmeil
Frau Dr. Schönhardt
Frau Dr. Vorwerk

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

Herr Anton

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten e. V. (DGAK):**

Frau PD Dr. Hahn
Herr Prof. Dr. Kristen

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Frau Dr. Genet
Frau Harms

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Münster:**

Herr Prof. Dr. Schmidt

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 17.03 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Nochmals für die jetzt neu Hinzugekommenen: Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es geht um eine Bewertung von Patisiran gemäß § 35a SGB V. Es handelt sich auch hier wieder um die hATTR-Amyloidose. Wir haben mehrere Stellungnahmen zur Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 02.01.2019 bekommen: vom pharmazeutischen Unternehmer Alnylam Germany GmbH, von der Deutschen Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten e. V., hier von Herrn Professor Dr. Kristen und von Frau Privatdozentin Dr. Katrin Hahn, von Herrn Professor Schmidt vom Universitätsklinikum Münster, von Akcea Therapeutics Germany GmbH, von Pfizer Pharma, vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. und vom Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Ich muss, auch wenn die meisten eben schon hier waren, zunächst die Anwesenheit feststellen. Das müssen wir machen, weil wir ja ein Wortprotokoll führen. Deshalb auch wieder der Hinweis: Mikrofon benutzen, Namen und entsendendes Unternehmen oder Institution nennen, wenn Sie sich zu Wort melden.

Es sind anwesend für den pharmazeutischen Unternehmer Alnylam Germany GmbH Frau Dr. Baumann, Herr Schmeil, Frau Dr. Schönhardt und Frau Dr. Vorwerk, für die Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten Frau Privatdozentin Dr. Hahn, Herr Professor Dr. Kristen, Herr Professor Dr. Schmidt von der Uni Münster, für Akcea Herr Dr. Jiresch und Herr Dr. Zeitler, für den BPI Herr Anton, für Pfizer Frau Dr. Genet und Frau Harms sowie die Herren Dr. Rasch und Dr. Werner für den Verband forschender Arzneimittelhersteller. Gibt es jemand, der noch nicht aufgerufen wurde? – Keiner.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einzuführen und auf die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte aus der Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses zu replizieren bzw. diese zu kommentieren. Danach werden wir eine Reihe von Fragen diskutieren, wobei wir den Fragebogen etc. pp. ja eben schon teilweise in Anwesenheit des jetzigen pharmazeutischen Unternehmers besprochen hatten. Ich würde vorschlagen, dass Sie zunächst kurz einführen, und dann schauen wir, was es an weiteren Fragen gibt. Wer macht das? – Bitte schön, Herr Schmeil.

Herr Schmeil (Alnylam): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich freue mich sehr, Ihnen eine kurze Einführung geben zu können, wobei ich mich auf vier Punkte konzentrieren werde: erstens das Wirkprinzip der RNA-Interferenz, zweitens die Erkrankung, drittens die Behandlungseffekte von Patisiran und viertens die Langzeitdaten.

Beginnen möchte ich allerdings damit, mein Team kurz vorzustellen. Zu meiner Rechten sitzt Frau Dr. Natascha Schönhardt. Sie ist medizinische Leiterin des Bereichs TTR-Amyloidose und Informationsbeauftragte. Daneben sitzen Frau Dr. Bettina Baumann, Associate Director Market Access für den Bereich Europa, Mittlerer Osten, Afrika und Kanada, und Frau Dr. Hanne Vorwerk, Assistant Director Market Access. Alle anwesenden Personen waren wesentlich an der Erstellung des Dossiers beteiligt.

Alnylam forscht seit mittlerweile 17 Jahren an einem biologischen Prinzip, das unsere menschlichen Zellen schon seit Jahrmillionen für sich entwickelt haben und das heute zur Behandlung von schweren chronischen Erkrankungen genutzt werden kann, nämlich der Regulation von Genaktivität mittels

RNA-Interferenz. Die Entschlüsselung dieses Geheimnisses ist im Jahre 2006 mit dem Nobelpreis für Medizin bzw. Physiologie ausgezeichnet worden.

Warum ist das von Relevanz? Damit bin ich schon beim Wirkprinzip angekommen. Mit Patisiran ist es möglich, bei der Transthyretin-Amyloidose das krankheitsauslösende Amyloid fast vollständig zu unterdrücken und damit das Problem kausal an der Wurzel zu packen. Die hereditäre Form der Transthyretin-Amyloidose ist, wie wir vorhin schon gehört haben, eine schwere und tödliche Erkrankung. Sie betrifft viele Organe. Sie beginnt mit einem Kribbeln an Füßen und Händen, führt im weiteren Verlauf zu Lähmungen bis hin zu völliger Gefühllosigkeit. Die Gehfähigkeit ist stark eingeschränkt. Zunehmend werden Gehhilfen benötigt, Patienten landen im Rollstuhl. Die Patienten sind des Weiteren bereits bei der Verrichtung einfachster Tätigkeiten, wie zum Beispiel beim Waschen, beim Anziehen oder auch dem Toilettengang, auf fremde Hilfe angewiesen. Schmerzen und zum Teil massive Durchfälle, eine ausgeprägte Herzschwäche und ein dramatisch einsetzender Muskelschwund erlauben den Patienten beispielsweise nicht mehr, Treppen zu steigen. Sie fühlen sich schwach und schwächer. Die Tatsache, dass diese Krankheit, so selten sie ist, mit eher unspezifischen Symptomen assoziiert ist, führt dazu, dass sie in der Regel spät, das heißt erst nach mehreren Jahren, diagnostiziert wird, dem Patienten somit nur noch wenige Jahre bis zum Tod bleiben.

Mit Patisiran – Handelsname ist Onpattro – konnte im Rahmen der APOLLO-Studie, welche übrigens die größte randomisierte Studie in diesem Bereich ist, erstmals gezeigt werden, dass ein Stopp dieses neurodegenerativen Krankheitsverlaufs möglich ist und dass es des Weiteren zu einer Verbesserung der Beschwerden kommt, beispielsweise hinsichtlich der Beweglichkeit, aber auch der Leistungsfähigkeit. Wesentlich ist für die Patienten, dass eine Teilhabe am sozialen Leben wieder möglich ist. Sie können sich beispielsweise ohne fremde Hilfe sicher zu Hause zu bewegen, sich ankleiden, sich waschen, sicher über die Straße gehen. Sie trauen sich überhaupt wieder auf die Straße und aus dem Haus. Die Studie hat des Weiteren ein sehr günstiges Sicherheitsprofil gezeigt. Die Nebenwirkungen, die aufgetreten sind, sind bekannt, mild und für den Therapeuten gut beherrschbar.

Langzeitstudien – damit komme ich zum vierten Punkt –, die nicht im Dossier enthalten sind, die wir aber vor kurzem nachlegen konnten, haben über einen Zeitraum von mehr als 30 Monaten diese Wirksamkeit und Sicherheit eindrucksvoll bestätigt. Es sind keine neuen oder unerwarteten Nebenwirkungen hinzugekommen. Sie sind nicht häufiger aufgetreten als im Rahmen der APOLLO-Studie. Zusammen mit der Phase-I- und der Phase-II-Studie überblicken wir mittlerweile einen Therapiezeitraum von bis zu sechs Jahren.

Zusammenfassend kann ich Folgendes festhalten: Mit Patisiran und der RNA-Interferenztherapie ist ein kausales Wirkprinzip geschaffen worden, das sich auch in der Langzeitanwendung als wirksam und verträglich erwiesen hat. Dies verschafft den Patienten eine Perspektive, nicht nur für ein längeres Leben, sondern auch für ein Leben mit stabiler bzw. sogar verbesserter Lebensqualität.

Ich danke Ihnen sehr für Ihre Aufmerksamkeit, und wir freuen uns auf den Dialog mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Schmeil. – Erste Frage an die Kliniker – wir hatten ja gerade die Anhörung zu Inotersen –: Wie sieht das in der klinischen Praxis aus? Wie sind Ihre Erfahrungswerte? Konnten hier hinsichtlich der Effekte Unterschiede zwischen Patisiran und Inotersen bei Patienten beobachtet werden? Ich stelle diese Frage, weil wir bei Patisiran aufgrund der Daten eigentlich ausschließlich positive Effekte bei Mobilität, Lebensqualität, Nebenwirkungen sehen, die sich in der vorhergehenden Bewertung nicht in dieser Deutlichkeit gezeigt haben. Deshalb wäre die Einschätzung der Kliniker ganz wichtig. Frau Hahn, Herr Kristen und Herr Schmidt könnten uns da vielleicht ein Stück weiterhelfen.

Zweite Frage – auch an die Kliniker –: Bezogen auf die Patientenzahl haben wir divergierende Angaben. Während bei Patisiran im Dossier von 40 bis 240 Patienten ausgegangen wird, haben wir im Dossier zu Inotersen eine deutlich höhere Patientenzahl, die in einem Range zwischen 250 und etwa 1.000 liegt. Das ist natürlich ein gravierender Unterschied. Können Sie uns da vielleicht ein paar Hinweise geben?

Ich weiß nicht, wer beginnen möchte. – Herr Kristen, Sie haben genickt. Wer nickt, der hat verloren. Dann würde ich Frau Hahn und Herrn Schmidt bitten.

Herr Prof. Dr. Kristen (DGAK): Ich sehe es nicht als Niederlage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich versuche, es ein bisschen flapsig zu machen. Es ist unsere achte Anhörung für heute; da muss man sich irgendwie selber motivieren.

Herr Prof. Dr. Kristen (DGAK): Das ist richtig. Dafür haben wir hier ein spannendes Thema. – Im Hinblick auf die Effekte bei der einen und der anderen Therapie können wir die Studien nicht wirklich vergleichen, weil die Patientenkohorten sich doch in einigen wesentlichen Punkten unterscheiden, im Hinblick auf das Stadium der Polyneuropathie zum Beispiel, im Hinblick auf eine Herzbeteiligung und weitere Faktoren wie die Zusammensetzung der Mutation usw. Es bestehen also doch gravierende Unterschiede, sodass man jetzt die Präparate nicht Head-to-Head vergleichen kann.

Zur Frage nach der Patientenzahl: Wir haben keine gute Zahl für die Prävalenz der Erkrankung in Deutschland. Es ist aber davon auszugehen, dass wir irgendwo im mittleren Hunderterbereich liegen. Ich würde mal sagen: Wenn wir die Zahlen aus dem Amyloidose-Zentrum in Heidelberg mit Münster und Berlin zusammennehmen, dann sind wir irgendwo in diesem mittleren Hunderterbereich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzungen? – Frau Hahn.

Frau Dr. Hahn (DGAK): Es gibt eigentlich keine relevanten Ergänzungen. Zu den Zahlen gibt es keine validen Daten, sodass wir uns auf diese beziehen müssen. Wenn man die Patienten in Stadium 1 oder Stadium 2 behandelt, dann bleiben aus meiner Sicht nicht mehr als 300, maximal 400 Patienten; aber das ist auch nur eine Schätzung. Und es würde mich wundern, wenn jemand zum jetzigen Zeitpunkt Angaben zum Vergleich, also einem Substanzvergleich Inotersen versus Onpattro, machen kann.

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

Herr Prof. Dr. Schmidt (UK Münster): Ich rede anschließend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Bickel.

Frau Bickel: Trotzdem noch mal eine Frage an die Kliniker. Sie haben ja diese beiden Präparate zur Auswahl. Welches würden Sie denn jetzt primär einsetzen?

Herr Prof. Dr. Schmidt (UK Münster): Reden wir vom Preis?

Frau Bickel: Hier geht es um die Daten bzw. um die Effekte.

Herr Prof. Dr. Schmidt (UK Münster): Die große Herausforderung für uns ist eigentlich die Frage, wie wir damit umgehen. Wir haben das bei uns in Münster jetzt so gelöst, dass wir die Patienten, wenn die Krankheit rechtzeitig diagnostiziert worden ist, mit einem Stabilizer, dem sogenannten

Tafamidis, einstellen. Wenn der Verlauf progredient ist, haben wir eben zwei Möglichkeiten. Unter dem Aspekt ist es so, dass wir durchaus individualisiert vorgehen. Das Problem ist: Wir haben hier Therapeutika, die zwar auf das gleich Ergebnis zielen, sich aber bezogen auf die Prämedikation durchaus unterscheiden, zum Beispiel hinsichtlich der Frage „Kann der Patient sich das selber subkutan zu Hause verabreichen?“, sodass die Modalitäten von den Patienten abhängig sind. Bei einem Patienten, der antikoaguliert ist, ist die Situation vielleicht besorgniserregender, weil die Thrombozytenzahl im Bereich von 150.000 liegt und weiter fallen könnte. Bei einem Patienten mit einem arteriellen Hypertonus stellt sich mit Blick auf die Thrombozytenzahl, wenn diese schon in einem Bereich um 100.000 liegt, eventuell ebenfalls die Frage: Wie viel Luft hätte er nach unten hin? Das sind aber Ausnahmen. In der Regel haben die Patienten einen Hypotonus, das heißt, das ist also nicht relevant, sodass man in vielen Fällen in der Tat eine Unterscheidung vornehmen kann. Aber vor dem Hintergrund dieser Diskussion treffen wir die Entscheidung zusammen mit dem Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzungen? – Herr Kristen.

Herr Prof. Dr. Kristen (DGAK): Es sind in der Tat eher weiche Faktoren, patientenindividuelle Entscheidungen. Wir haben ja die harten Faktoren diskutiert, die Thrombozytenzahl, die Nierenfunktion. Aber diese weichen Faktoren – der eine Patient ist in der Lage, eine Injektion zu machen, der andere nicht; ein Patient liebt die Nähe zum Zentrum und den regelmäßigen Kontakt durch die Infusionen – betreffen eben Dinge, die eigentlich eher zwischen den Zeilen stehen, und nicht harte Fakten, auf deren Basis eine Entscheidung getroffen werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Langer Rede kurzer Sinn: Sie tun uns nicht den Gefallen und geben eine Präferenz. Damit hätten wir das übernommen. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ganz kurz noch mal zusammengefasst: Das sind dann also eher Faktoren, die die Praktikabilität betreffen. Die Thrombozytenzahl ist natürlich schon etwas Klinisches. Aber jetzt rein von den Effekten sehen Sie keine Unterschiede. Es mag sein, dass es unterschiedliche Studienpopulationen waren. Patisiran hat für uns, wenn man das liest, bessere Effekte gezeigt hat. Aber das würden Sie jetzt aus der Klinik so nicht bestätigen, sondern beide eher als vergleichbar ansehen. Ist das richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kristen.

Herr Prof. Dr. Kristen (DGAK): In der Tat: Die Ergebnisse sind auf dem Papier für Patisiran positiv. Das umfasst aber natürlich nur sehr begrenzte Zeiträume. Inwiefern es in der Langzeitanwendung zu einem weiteren Auseinanderdriften oder zu einer Angleichung kommt, wissen wir nicht. Für den Zeitraum, den wir jetzt beobachten, kann man aus meiner Sicht nicht klar für das eine oder gegen das andere sprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (UK Münster): Vielleicht kann ich nur kurz noch mal hinzufügen: Wir haben von den Patienten, die nicht mehr im Compassionate Use oder in irgendeiner Nachbeobachtungsstudie sind, neun Patienten mit Patisiran und sieben Patienten mit Inotersen behandelt. Für die Beantwortung der Frage, inwieweit wir längerfristig vielleicht Unterschiede sehen werden, ist die Fallzahl, glaube ich, zurzeit noch zu gering. Wenn, dann sind es eher kleinere Margen als das, was wir bei anderen Präparaten sehen, die zurzeit auf dem Markt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Von den Daten her hatten wir schon den Eindruck gehabt, dass bei Patisiran Verbesserungen zu erzielen sind und bei Inotersen eher nicht. Sie hatten schon angesprochen, dass es unterschiedliche Patientenpopulationen waren. Bei Patisiran sind ja Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz, NYHA II, und akuten Erkrankungen ausgeschlossen worden. Das sind aber schon Problematiken, die bei dieser Erkrankung ja auch auftreten. Die Frage ist jetzt: Kann man die Patienten so voneinander trennen? Die einen haben eine Neuropathie, die anderen eine Kardiomyopathie. Ich habe das so verstanden, dass eigentlich durchaus beides auftreten kann. Insofern ist die Frage, warum diese Patienten ausgeschlossen wurden, ja schon relevant.

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

Herr Prof. Dr. Kristen (DGAK): Ich muss Sie korrigieren. Die NYHA-II-Patienten sind durchaus in die Studie eingeschlossen worden. NYHA III ist ein Ausschlusskriterium gewesen. Die Patienten weisen in der Tat beides auf. Es gibt die einen, die mehr Polyneuropathie-Symptome haben, und die anderen, die mehr kardiale Symptome haben. Aber im Großen und Ganzen ist das eine Erkrankung, die alle Organsysteme betreffen kann. Die Studien unterscheiden sich, weil in der APOLLO-Studie zu Patisiran ja durchaus mehr Patienten mit Polyneuropathie-Symptomen oder schwererer Polyneuropathie eingeschlossen sind, was – das wurde ja auch diskutiert – mehr Möglichkeiten für eine Verbesserung gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel-Seifert, ja bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Noch mal zur Applikation: Ich habe dem Studienprotokoll entnommen, dass eine ziemlich umfangreiche Prämedikation notwendig war. Könnten Sie das erläutern? Das waren Dexamethason, Paracetamol, H2-Blocker und ein H1-Blocker. Sie haben da einen H1-Blocker aus der ersten Generation gewählt, der relativ nebenwirkungsreich ist. Könnten Sie erläutern, warum diese Prämedikation überhaupt notwendig ist und warum man nicht doch einen etwas moderneren H1-Antagonisten genommen hat?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Zunächst Frau Schönhardt, dann Herr Schmidt.

Frau Schönhardt (Alnylam): Aufgrund der infusionsbedingten Reaktionen ist es richtig, dass man eine Prämedikation gibt, und zwar 60 Minuten vor der ersten Infusion. Diese beinhaltet Dexamethason, H1- und H2-Blocker und Paracetamol. Aufgrund dieser Prämedikation konnte die infusionsbedingte Reaktion deutlich reduziert werden. Es ist auch bei Medikamenten aufgrund von Lipidkomponenten häufig der Fall, dass man eine Prämedikation gibt, und auch bei monoklonalen Antikörpern wird das mit verabreicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (UK Münster): Wie eben ausgeführt worden ist, handelt es sich ja um Lipidnanopartikelchen, die letztendlich unter ApoE rezeptorspezifisch in der Leber aufgenommen werden. Und das bedeutet jetzt speziell bei Patisiran: Es handelt sich um eine Phospholipidformel, die, wenn sie peripher gegeben wird, sich zwar hochselektiv in der Leber anreichert, aber natürlich in Einzelfällen, was wir von anderen Phospholipidadministrationen kennen, durchaus mal allergische Reaktionen

verursachen kann. Wir haben sehr frühzeitig gelernt, dass wir eigentlich davon wegkommen könnten und das verschlanken können. Das, was wir hier sehen, ist schon ein Bruchteil dessen, was initial ist.

Warum ausgerechnet H1-Blocker? Das ist in Amerika, für Boston, Cambridge, anscheinend ein wichtiges Präparat gewesen. Wir haben es die gesamte Zeit nicht genommen, seitdem es nicht mehr vorgeschrieben ist. Im Rahmen der Zulassung meinten wir, es vermeiden zu können. Im Einzelfall können wir auch bei Dexamethason den Patienten niedrigere Dosen geben. Das sind aber unsere eigenen Erfahrungen. Für uns ist entscheidend – das haben wir in Münster jetzt über fast sieben Jahre gelernt anhand unseres ersten Patienten, der 2012 rekrutiert worden ist –: Das Präparat muss langsam infundiert werden. Das ist das Geheimnis für uns.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch mal Frau Schönhardt.

Frau Dr. Schönhardt (Alnylam): Darf ich dazu noch anmerken, dass die infusionsbedingten Reaktionen im Rahmen der Studie zu 95 Prozent in leichter Ausprägung und zu 5 Prozent in mittelschwerer Ausprägung aufgetreten sind und dass bei 79 Prozent der Patienten, die eine infusionsbedingte Reaktion zeigten, diese im Rahmen der ersten beiden Infusionen aufgetreten ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, Sie hatten sich eben gemeldet.

Frau Bickel: Noch mal einen Schritt zurück; denn unseres Erachtens ist die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, warum er die Patienten mit Herzinsuffizienz ausgeschlossen hat, noch nicht beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (UK Münster): Entschuldigen Sie, dass ich mich melde. – In der Frühphase, als wir die ersten Patienten rekrutiert haben, haben wir festgestellt, dass die Patienten, die kardiale Symptome haben, viel schwieriger zu therapieren sind. Sie sehen ja auch, dass für Tafamidis bis jetzt – vielleicht zukünftig – keine Zulassung für die Herzpatienten angestrebt wurde. Wir haben ja ein Spektrum an Patienten, bei denen wir, wenn die Polyneuropathie im Vordergrund steht, wahrscheinlich einen besseren Effekt erzielen könnten, wenn Sie mein Bauchgefühl fragen. Aber ich kann Ihnen das nicht sicher sagen. Klar war auch damals schon – das betraf die Frage „Welche Patienten rekrutieren wir, welche Verläufe sind eventuell nicht mit einem akuten Herztod assoziiert?“ –: Trotz eines erstaunlich kurzen Nachbeobachtungszeitraums von in diesem Fall 18 Monaten ergeben sich Signifikanzen. Es kam nicht nur zu einem Stopp der Erkrankung, sondern es hat sich teilweise sogar auch eine Besserung gezeigt. Von daher, muss man sagen, ist es damals die Ratio gewesen, das Herz, wenn möglich, zu meiden. Es ist nicht auszuschließen gewesen. Wir haben in Deutschland eine große Mutationsvielfalt. Damit stehen nicht primär die neurologischen Typen im Vordergrund, sondern gerade diese gemischten. Insofern haben wir gerade in Deutschland diese Erfahrungen sammeln dürfen. Vielleicht noch mal zu der zweiten Frage: In keinem Fall war die Infusion diskontinuierlich, in keinem Fall wurde sie abgesetzt. Jeder Patient wurde durchtherapiert – bis heute.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schönhardt, dann Frau Baumann.

Frau Dr. Schönhardt (Alnylam): Ich darf noch anführen, dass im Rahmen der APOLLO-Studie 56 Prozent der Patienten, sprich 126, zusätzlich zur Polyneuropathie eine kardiale Mitbeteiligung hatten. Das heißt: Die Patienten waren so klassifiziert, dass sie eine linksventrikuläre Wanddicke von Minimum 1,3 cm aufweisen mussten. Gleichzeitig musste aber auch eine Aortenklappenstenose bzw.

eine Hypertonie ausgeschlossen werden. Prinzipiell ist ebendieser gemischte Phänotyp der häufigere, die Patienten haben also gleichzeitig zur Polyneuropathie auch kardiale Symptome.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Baumann und dann Herr Kristen.

Frau Dr. Baumann (Alnylam): Ich möchte auch noch mal einen Schritt zurückgehen. Als die APOLLO-Studie designiert worden ist – das war 2012 –, da hatte man noch ein ganz anderes Verständnis. Heute reden wir von hATTR-Amyloidose. Damals hat man noch von FAP versus FAC, also Polyneuropathie versus Kardiomyopathie, gesprochen. Insofern hat man damals den Fokus auf diese Polyneuropathie gelegt. Aber nichtsdestotrotz: Wir hatten ja diverse kardiale Endpunkte in der Studie, haben hier auch signifikante Resultate zugunsten von Patisiran gesehen. Und die EMA hat deshalb auch dafür gestimmt, dass diese Daten in der Fachinformation drin sind, damit der Arzt sich ein komplettes Bild machen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kristen.

Herr Prof. Dr. Kristen (DGAK): Es ist ja so, dass die Schwierigkeit bei der Durchführung von klinischen Studien erstens die Seltenheit der Erkrankung ist, aber zweitens dann vor allem auch die Vielfalt der Symptome, der unterschiedlichen Schweregrade oder der Ausprägung. Das Problem ist natürlich dann, dass man sich mit einer gemischten Population, mit schwerer Herzbeteiligung zum Beispiel, die bekanntermaßen eine schlechte Prognose mit Überlebenschancen von nur wenigen Jahren hat, den Therapieeffekt in der Polyneuropathie-Kohorte letzten Endes zerstören könnte. Von daher ist es, denke ich, legitim, die schwerkranken Herzpatienten, also NYHA-Klasse III oder IV eben nicht in eine derartige Studie aufzunehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Wenn ich das richtig verstanden habe, sind diese Patienten aber bei Inotensen nicht ausgeschlossen gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kristen.

Herr Prof. Dr. Kristen (DGAK): Die Einschlusskriterien sind letzten Endes in beiden Studien vergleichbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (UK Münster): Historisch entwickelte es sich so, dass Alnylam in einem Kopf-an-Kopf-Rennen mit Akcea, damals Ernest, schneller fertig werden konnte, sodass es zu einem Amendment kam, was es ermöglichte, auch schwerkranke Patienten zu rekrutieren. Das ist also historisch entstanden, auch die Frage, welche Patienten man rekrutiert. Beide Studien sind insgesamt vom Design eigentlich relativ ähnlich gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Mostardt.

Frau Dr. Mostardt: Ich habe noch eine ganz kurze Nachfrage zu den Patientenzahlen. Da liegen ja sehr heterogene Daten vor. Ich habe eine Frage an Herrn Kristen und Herrn Schmidt zu den Empfehlungen. Da werden ja ein paar epidemiologische Daten genannt. Es wird aber darauf hingewiesen, dass diese sozusagen mit Vorsicht zu genießen sind. Daher wäre meine Frage, ob Sie die dort be-

richteten Anteile von 75 Prozent für Patienten mit Polyneuropathien und von 70 Prozent für Patienten des Stadiums 1 und 2 für repräsentativ halten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kristen.

Herr Prof. Dr. Kristen (DGAK): Kurze Antwort: Ja, das entspricht genau der Verteilung in unserem Zentrum.

Herr Prof. Dr. Schmidt (UK Münster): Das kann ich bestätigen: bei uns auch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich muss leider trotzdem noch mal auf den Unterschied zwischen diesen beiden Präparaten zurückkommen. Wenn Sie jetzt sagen, die Einschlusskriterien seien gleich gewesen, wieso gibt es diese Unterschiede zwischen den Studien? Das kann ich nicht ganz nachvollziehen. Die Ergebnisse unterscheiden sich, also muss man beides zusammen diskutieren. Die Todesfälle, die es im Fall von Inotersen gibt, scheint es in diesem Fall nicht zu geben, wenn die Einschlusskriterien ähnlich sind. Aber Sie sagen, die Ergebnisse, die beide Präparate in den Studien gezeigt haben, seien vergleichbar. Ich kann es noch nicht ganz nachvollziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmidt oder Herr Kristen. Keine falsche Höflichkeit. Einer muss antworten.

Herr Prof. Dr. Schmidt (UK Münster): Ich verstehe Ihren Ansatz. Wir haben hier eben Patienten, die zu einem Zeitpunkt rekrutiert worden sind, als die Frage war: Wer ist in welcher Studie zuerst rekrutiert worden? Und dann war die Frage: In welchem Zentrum kann man das Ganze als Nächstes, gegebenenfalls im Wege eines Amendment, erweitern? Man müsste das jetzt historisch aufarbeiten. Ich kann Ihnen das rückblickend jetzt nicht mehr exakt sagen. Aber bei mir blieb hängen, dass im Rahmen einer Erweiterung in der Tat auch ein größerer Anteil an Patienten mit kardiologischen Problemen rekrutiert worden ist. Ob das bei der Studie zu Ionis bzw. Inotersen nachher auch exakt die höhere Todesrate bezüglich dieser vier bzw. fünf Fälle erklärt, die vorhin genannt wurden und die sehr stark analysiert worden sind, kann ich Ihnen leider auch nicht sagen, obwohl ich bei der Datenanalyse beteiligt war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Die Substanzen sind ja ähnlich in der Wirkung. Einmal wird Vitamin A gegeben, einmal wird kein Vitamin A gegeben. Warum? Vitamin A hat ja per se eine gewisse Toxizität ab einer bestimmten Dosis. Kann mir das jemand erklären?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schönhardt.

Frau Dr. Schönhardt (Alnylam): Meines Wissens wird bei beiden Substanzen Vitamin A verabreicht. Zumindest wird im Fall von Patisiran definitiv Vitamin A supplementiert. Der Grund liegt darin, dass Patisiran das TTR im Serum reduziert. Das Transthyretin-Protein ist der Träger des Vitamin A, und deshalb wird Vitamin A supplementiert. Das wird auch in der Fachinformation empfohlen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Zeitler.

Herr Dr. Zeitler (Akcea): Auch bei uns ist die Gabe von 3.000 Einheiten Vitamin A in die Fachinformation eingeflossen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch mal, Frau Bickel? – Nein. Weitere Fragen? – Ich sage mal: Die ganze Diskussion zu mNIS+7 und NIS-LL habe wir ja eben hinlänglich geführt. Das brauchen wir, glaube ich, nicht noch mal zu repetieren. Frau Schönhardt und Frau Baumann, Sie waren ja, glaube ich, eben auch anwesend. Sie können ja den Kollegen dann sagen, was wir da diskutiert haben.

Möchte noch jemand etwas dazu sagen? – Weitere Fragen? – Keine. Dann wären wir am Ende.

Dann würde ich Sie, wenn Sie möchten, bitten, aus Ihrer Sicht die wesentlichen Punkte zusammenzufassen. – Bitte schön, Herr Schmeil.

Herr Schmeil (Alnylam): Wir danken Ihnen sehr herzlich für die interessierten Fragen und für die Diskussion, die wir hatten. – Ich darf kurz zusammenfassen: Die Transthyretin-Amyloidose ist eine rasch fortschreitende und tödliche Erkrankung, die mit schweren Einschränkungen und Leid für die Patienten verbunden ist und für die bis vor kurzem keine wirksame Therapie verfügbar war. Ziel der Behandlung sind ein nachhaltiger Stopp der Progression, eine Verlängerung der Lebenszeit und der Erhalt von Lebensqualität. Patisiran, Handelsname Onpattro, erfüllt dieses Ziel nach unserer Auffassung auf beeindruckende Weise. Zum einen wirkt es kausal, indem es die Bildung des krankheitsverursachenden Amyloids fast vollständig unterdrückt. Zum anderen stoppt und verbessert es die neurodegenerative Progression, verbessert die Beweglichkeit und Leistungsfähigkeit der Patienten und erlaubt ihnen dadurch wieder mehr Teilhabe und ein selbstbestimmtes Leben mit verbesserter Lebensqualität. Es zeigt darüber hinaus ein günstiges Sicherheitsprofil. Die Nebenwirkungen sind bekannt, mild und durch den Therapeuten gut beherrschbar. Schlussendlich hat Onpattro diese Effekte in Langzeitstudien über fast drei Jahre bestätigen können. Somit gibt es den Patienten wieder eine echte Lebensperspektive. – Wir danken Ihnen für Ihre Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, dass Sie unsere Fragen beantwortet haben, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen, was in dieser und auch in der vorherigen Anhörung zu den Fragebögen etc. pp. diskutiert worden ist. Danke, dass Sie da waren. Damit ist Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 17.38 Uhr