

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Inotersen

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. Februar 2019
von 16.02 Uhr bis 16.56 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Becker
Herr Dr. Jiresch
Herr Dr. O'Dea
Herr Dr. Zeitler

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **AInylam Germany GmbH:**

Frau Dr. Baumann
Frau Dr. Schönhart

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

Herr Dr. Wilken

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Herr Dr. Heinze
Herr Dr. Lüke

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

Herr Prof. Dr. Kristen

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Münster:**

Herr Prof. Dr. Schmidt

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Regensburg:**

Herr Prof. Dr. Schulte-Mattler

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 16.02 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 zur mündlichen Anhörung im Nutzenbewertungsverfahren Tegsedi zur Behandlung von Polyneuropathien der Stadien 1 und 2 bei erwachsenen Patienten mit hATTR. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 2. Januar dieses Jahres, die deshalb vom G-BA gemacht wurde, weil wir es mit einem Orphan zu tun haben.

Der übliche geschäftsleitende Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb bitte jeweils Namen, entscheidendes Unternehmen, Fachgesellschaft oder Bank nennen.

Wir müssen zunächst für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Akcea Therapeutics Germany GmbH begrüße ich Frau Dr. Becker, Herrn Dr. Jiresch, Herrn Dr. O’Dea und Herrn Dr. Zeitler, für Alnylam Germany GmbH Frau Dr. Baumann und Frau Dr. Schönhart, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Dr. Wilken, für Pfizer Herrn Dr. Heinze und Herrn Dr. Lücke, für die Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten e. V. Herrn Professor Dr. Kristen, vom Universitätsklinikum Münster Herrn Professor Dr. Schmidt, vom Universitätsklinikum Regensburg Herrn Professor Dr. Schulte-Mattler sowie für den Verband forscher Arzneimittelhersteller Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann können wir die Anwesenheit so feststellen.

Ich gebe gleich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte darzustellen. Mir wäre daran gelegen, wenn wir uns im weiteren Verlauf über folgende Fragestellungen unterhalten können: Welche positiven und negativen Effekte durch Inotersen werden im vorliegenden Anwendungsgebiet in der klinischen Praxis – das richtet sich an die Praktiker – beobachtet? Gibt es Hinweise auf vermehrte Therapieabbrüche wegen UE oder Thrombozytopenien unter Inotersen? In der Studie gab es ein Ungleichgewicht hinsichtlich der aufgetretenen Todesfälle – wir hatten 5 im Inotersen-Arm vs. 0 im Placebo-Arm –: Gibt es irgendwelche Begründungsmuster? Am einfachsten wäre es natürlich, wenn die Todesfälle auf die Gabe des hier in Rede stehenden Wirkstoffs zurückzuführen wären. Aber so trivial wird es wohl nicht sein. Jedenfalls werden wir darüber diskutieren müssen. Dann würde mich interessieren: Wie wird aus Sicht der klinischen Experten die Patientenrelevanz des Fragebogens mNIS+7 und der Subkomponenten NIS-LL eingeschätzt? Inwieweit sind Blutdruck, Empfindungsstörungen der Nerven bzw. Reizweiterleitung im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevant? Das wird auf alle Fälle in den Fragen nachher kommen.

Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Herr Jiresch.

Herr Dr. Jiresch (Akcea): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Bitte erlauben Sie mir, zunächst die Delegation von Akcea Ihnen kurz vorzustellen. Zu meiner Linken sitzt Herr Louis O’Dea; Chief Medical Officer und oberster internationaler Medizinverantwortlicher von Akcea weltweit, er kann einen globalen Überblick über Studien etc. einbringen. Herr Dr. Stefan Zeitler ist Medizinischer Direktor für Akcea Deutschland und wird mit Sicherheit einige Fragen beantworten. Frau Dr. Verena Becker arbeitet im Auftrag von Akcea für die Agentur Ecker + Ecker in Hamburg und ist Hauptautorin des Nutzendossiers zu Inotersen, das Ihnen vorliegt. Mein Name ist Michael Jiresch, ich bin als Geschäftsführer für Akcea Deutschland gesamtverantwortlich und darf auf Akcea-Seite diese Verhandlung leiten.

Die Erbkrankheit Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie verläuft nach der ersten Diagnose innerhalb 3 bis 15 Jahren tödlich. Innerhalb dieser kurzen Restlebenszeit leiden die Patienten unter zunehmenden Behinderungen und werden früher oder später zum Pflegefall. Inotersen blockiert die Ablesung des defekten Gens und damit die Produktion des krankmachenden Proteins Transthyretin. Zur vorläufigen Nutzenbewertung hat Akcea folgende Anpassungsvorschläge eingebracht, die wir heute gerne mit Ihnen diskutieren möchten.

Erstens. Den mNIS+7-Wert sieht Akcea als patientenrelevant und als klinisch relevant an. Dies gilt auch für den Endpunkt NIS-Lower-Limbs oder NIS-LL, der früher bereits vom G-BA in der Nutzenbewertung für Tafamidis als relevant anerkannt wurde. Details dazu diskutieren wir gerne im Folgenden.

Zweitens. Die gezeigte signifikante Verbesserung der Lebensqualität gegenüber Placebo sehen wir ebenfalls als klinisch relevant an, da es sich um eine tödlich verlaufende Erkrankung handelt.

Drittens. Alle eingereichten Sensitivitätsanalysen zeigen, dass die positiven Ergebnisse aus dieser randomisierten Doppelblindstudie robust nachweisbar und quantifizierbar sind, was für Orphan Drugs eine Besonderheit ist.

Viertens. Die letzten Daten aus der laufenden offenen Extensionsstudie zeigen schon heute eine über drei Jahre anhaltende Sicherheit und Wirksamkeit der Therapie. Auch das ist eine für Orphan Drugs außergewöhnlich umfassende Datenlage.

Fünftens. Die Fertigspritze mit nur 1,5 ml Tegsedi können Patienten einfach selbst subkutan zu Hause applizieren.

Zu den eben erwähnten Punkten der Lebensqualität und Bedeutung der Open-Label-Extension-Daten würde ich gerne, wenn Sie, Herr Professor Hecken, erlauben, Herrn Professor Schmidt von der Universität Münster bitten, die klinische Relevanz aus eigener reichhaltiger Therapieerfahrung zu kommentieren. – Wäre es okay, wenn ich das Wort an Professor Schmidt weitergebe?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Überhaupt kein Problem. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Schmidt (UK Münster): Lieber Herr Hecken! Liebe Kolleginnen und Kollegen! Ich bin jetzt seit über 30 Jahren berufstätig. 1990 habe ich den ersten Patienten mit hATTR-Amyloidose mitbetreut und damals erstmalig in Deutschland die Indikation zur Lebertransplantation gestellt, weil das die praktizierte Gentherapie dieser infausten systemischen Amyloidoseerkrankung bisher gewesen ist. Wir haben auch 1996 diese Therapie in Hannover noch als Domino-Lebertransplantation erstmalig im deutschsprachigen Raum etabliert. Ich bin seit 15 Jahren im Vorstand der Deutschen Amyloid-Gesellschaft und kann nur bestätigen, dass es doch ein sehr breites Krankheitsbild ist, mit unterschiedlichen Schwerpunkten, unterschiedlichen Mutationen in diesen jeweiligen Genen. Daher war es sehr schwierig, zwischenzeitlich weltweit überhaupt ein Register aufzubauen, wo wir zusammen mit Professor Kristen, der neben mir sitzt, Stand Ende letzten Jahres bei fast 4.600 Patienten aus 22 Ländern zumindest epidemiologisch versuchen nachzuvollziehen, wie sich das entwickelt. Ich habe die Möglichkeit gehabt, erstmals 2005 mit Tafamidis durch Phase-II-Studien in Berührung zu kommen, später Phase-III-Studien. Wir haben nach der Platzierung dieses Präparats 2012 nach Zulassung von Tafamidis erstmalig mit Patisiran als siRNA, und später, 2014, mit Antisense, das hier diskutiert wird, mit Inotersen gearbeitet. Wir haben zwischenzeitlich weit über 30 Patienten rekrutiert. Zurzeit laufen insgesamt noch 25 Patienten in unserem Zentrum. Wir sind damit das Zentrum, das am längsten Erfahrung im deutschsprachigen Raum hat.

Ich möchte darauf hinweisen, dass die Lebertransplantation bis zur Einführung der neuen Klasse dieser beiden neuen Präparate die Therapie der Wahl ist. Wir arbeiten gerade an den Leitlinien. Für uns

ist es derzeitig ganz klar, dass die Lebertransplantation nur noch für diejenigen verbleibt, die wirklich Probleme haben. Wir haben bisher 13 Patienten in Münster auf dieser Warteliste betreut, die aktuell noch gelistet sind, der längste fast sieben Jahre. Der längste ist mit Patisiran – mit Patisiran haben wir die meiste Erfahrung, aber auch mit Inotersen – behandelt, und keiner musste deswegen lebertransplantiert werden.

Zu der Frage nach dem klinischen Spektrum. Aus meiner Sicht ist Folgendes wichtig: Wir haben im Rahmen dieses seltenen Krankheitsbildes nicht wirklich ausgeprägte Unterstützung bekommen, wissenschaftlich voranzukommen. Dabei war schon damals die Problematik der Studie mit Tafamidis: Wie können wir Monitoring machen? Es wurde speziell im Rahmen dieser Studien unter Einbeziehung der verschiedensten weltweiten Experten erstmalig etabliert, dass Scores entwickelt werden. Sicherlich sind die Scores weiterentwicklungsfähig, aber wir hatten vorher nichts. Damit sind das zurzeit die besten Scores, die wir auch international immer noch verwenden. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Wir fangen mit der Fragerunde an. Frau Teupen.

Frau Teupen: Wir wollten zu den Daten zur Lebensqualität, die Sie erhoben haben, fragen. Könnten Sie zum Norfolk und SF-36 noch etwas ausführen? Eine andere Frage: Sie hatten ursprünglich eine MID von 3 gewählt. Vielleicht könnten Sie noch erläutern, wieso die 3. Auch haben Sie Daten jetzt noch nachgeliefert. Vielleicht könnten Sie dazu ausführen, wie die Ergebnisse sind.

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

Herr Dr. Zeitler (Akcea): Ich darf die Fragen zur Vollständigkeit wiederholen. Sie wollten zum Norfolk Quality of Life zur Erhebung der Skala etwas wissen. Auch wollten Sie wissen, weswegen hier keine MID vorhanden ist? Ist das die Frage gewesen, habe ich Sie richtig verstanden?

Frau Teupen: Ich konnte es so lesen, dass die MID von der FB Med gewählt wird und 5 ist. Sie haben jetzt 3 gewählt. Deswegen wurde es erst einmal nicht akzeptiert Sie haben in der Stellungnahme Daten nachgeliefert. Vielleicht können Sie erläutern, wie die Ergebnisse waren.

Herr Dr. Zeitler (Akcea): Für den Norfolk Quality of Life, die Skala, die erhoben worden ist, die aus sehr vielen Unterteilen besteht, gibt es in der Literatur derzeit keinen etablierten Wert. Aus diesem Grund konnten wir hier keinen Wert liefern. Für den SF-36 ist der anerkannte Wert, wenn man es mit Experten diskutiert, derzeit bei 3. Das ist die Grundlage, weswegen wir die 3 angenommen haben.

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

Herr Dr. Lenzen: In der Studie fällt eine deutliche Imbalance bei den Todesfällen auf, Herr Professor Hecken hat es gerade angesprochen. In der Zulassungsstudie sind 5 Patienten im Inotersen-Arm verstorben vs. 0 Patienten im Kontrollarm. Wenn man die Patienten in der Extensionsstudie dazu nimmt, sind es 9 vs. 0. Das heißt, 11 Prozent unter Inotersen sind verstorben. Sie haben im Dossier schon eine Erklärungshypothese vorgetragen und sagen, das liege möglicherweise an Imbalancen des Baseline-Krankheitswerts. Sind Sie dem bei dieser deutlichen Imbalance eigentlich noch weiter nachgegangen, oder worauf basiert Ihre Einschätzung, dass das nicht, um es einmal so ganz deutlich zu formulieren, Inotersen-related ist? Haben Sie die Patienten möglicherweise pathologisch noch weiter untersuchen lassen?

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

Herr Dr. Zeitler (Akcea): Ich möchte hier gerne Benson et al. im *New England Journal of Medicine* zitieren. Leider ist die Zahl „5 Todesfälle im Inotersen-Arm“ natürlich da. Wir hatten es erwähnt: Die Randomisierung Inotersen zu Placebo war zwei zu eins. Hier kann also immer etwas auftreten.

Bei den 5 Fällen kann ich im Einzelnen erwähnen, was sie waren. Wir hatten zweimal eine Kachexie, Patienten sind an einer Kachexie verstorben, also einer Art Mangelernährung. Hier kann ich die klinischen Experten bitten, etwas dazu zu sagen. Typisch für diese Erkrankung ist, dass sie leider sehr häufig tödlich ist. Es handelt sich hier um eine tödliche Erkrankung, wie Herr Jiresch eingangs gesagt hat. Ein Patient ist an einer Darmperforation gestorben, also einer schwerwiegenden Erkrankung, bei der es zur Sepsis im Bauchraum kommen kann. Ein Patient ist aufgrund Thrombozytopenie und intrakraniellen Blutungen verstorben. Hieraufhin haben wir unseren Risk Management Plan angepasst. Auch das Thrombozytenmonitoring hat in die SmPC Eingang gefunden, Minimum war alle zwei Wochen Thrombozytenmonitoring. Zudem gab es, basierend auf den einzelnen Leveln der Thrombozyten, eine Nachjustierung bzw. Verlängerung der Dosierungsintervalle oder einen Stopp der Dosierungsintervalle, bis Normwerte wieder erreicht worden sind. Ein Patient in der Studie hat einen Herztod erlitten. Auch das ist leider typisch. Der Patient hatte eine Kardiomyopathie, was bei dieser Erkrankung auch sehr häufig vorkommt. Auch hier würde ich, wenn es möglich wäre, die klinischen Experten bitten, ob man mir folgen kann, dass das aus der klinischen Praxis heraus leider typische Erkrankungen oder Todesfälle sein können oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gerne. Wer beginnt? – Herr Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (UK Münster): Ich kann nur ergänzend sagen – wir haben es auch auf den verschiedensten internationalen Symposien heftig diskutiert –: Für uns ist unter dem Strich übrig geblieben, dass die Thrombozytopenie in einzelnen Fällen durchaus eine Problematik darstellen kann, wie dieser eine Todesfall ganz klar zeigt. Wir können zwischenzeitlich auch zeigen, dass ein Bruchteil der Patienten immer wieder Thrombozytenabfälle haben, wobei wir bis heute nicht exakt den Mechanismen kennen. Es scheint eine Subgruppe dieser Patienten zu sein. Entsprechend ist die Vorgehensweise in der Umsetzung der Therapie heutzutage – auch bei uns in der Praxis in Münster –, dass wir engmaschige Thrombozytenkontrollen machen. Die sonstigen Fälle sind in der Tat eine große Herausforderung. Die Patienten sind teilweise sehr schwer krank gewesen, es waren Patienten teilweise mit fortgeschrittenen, auch kardiologischen Symptomen, bei denen damit häufig auch das autonome Nervensystem neben dem sonstigen Nervensystem betroffen war. Wir sehen da gerade Darmprobleme. Wir könnten da auch gerne Herrn Straube, den Patientenvertreter, ansprechen. In diesem Rahmen sind die Komplikationen für uns gängige Komplikationen, die wir bei den Patienten sehen, die hier rekrutiert worden sind.

Die Zahl der Therapierten ist 117. Klar kann man überlegen, wie viele Patientendaten wir brauchen. Wenn man das gegenüber der Effektivität abwägt, haben wir in der Praxis eigentlich nicht das Problem, dass wir das deswegen einem Patienten vorenthalten würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die beiden anderen Kliniker vielleicht noch. – Wenn ich das jetzt richtig verstanden habe, sagen Sie, der eine Todesfall ist ein Klasseneffekt, die anderen können passieren. Da frage ich mich natürlich: Wieso ist das im Placebo-Arm nicht passiert? Auch da hätte es passieren können. 9 vs. 0 ist dann ziemliches Pech. – Herr Kristen.

Herr Prof. Dr. Kristen (DGAK): Ich kann Herrn Schmidt nur unterstützen. Wenn wir die Patienten in der Klinik sehen, so sind Hauptprobleme die Beteiligung der Nerven, des autonomen Nervensystems, das sich in zum Teil schwerwiegenden Durchfällen äußern kann, die dann zur Malnutrition führen und

am Ende Kachexie und Anfälligkeit für jegliche andere Erkrankungen bis hin zum Todesfall verursachen. Die zweite Manifestation ist die Herzbeteiligung, die genauso mit einer sehr schlechten Prognose verbunden ist und häufig zum plötzlichen Herztod führen kann. Insofern sind das durchaus drei Fälle – wahrscheinlich auch der vierte, die Darmperforation –, die durchaus im Rahmen der Grunderkrankung sehr gut zu erklären sind. Natürlich gebe ich Ihnen Recht, dass das Verhältnis etwas stutzig machen kann. Allerdings ist es insgesamt auch eine kleine Patientenzahl, auch das muss man natürlich sehen. Abschließend können wir es nicht ganz erklären, aber es sind durchaus Todesfälle, die wir im Rahmen der Grunderkrankung sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schulte-Mattler vielleicht noch.

Herr Prof. Dr. Schulte-Mattler (UK Regensburg): Ich kann es relativ kurz machen. Ich bin Neurologe und kenne die typischen Komplikationen, die erwähnt worden sind, von meinen Patienten freilich auch. Ich bin insofern keine primäre Informationsquelle dafür, dass das typisch ist, aber ich kenne das gut. Das haben unsere Patienten auch. Es sind typische Folgen der Erkrankung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Becker.

Frau Dr. Becker (Akcea): Wir hatten im Rahmen der Stellungnahme einen weiteren Datenschnitt für die Extensionsstudie nachgereicht. Da sieht man, dass es in dieser Studie keinen weiteren Todesfall gab. Wir sind in der Extensionsstudie jetzt bei Woche 104, wo kein Todesfall aufgetreten ist, der mit Inotersen in Zusammenhang zu bringen ist.

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

Herr Dr. Lenzen: Darauf bezog sich meine Frage. Ist dieser Datenschnitt der letzte, den Sie dazu vorliegen haben, oder gibt es schon aktuelle Erkenntnisse über die weitere Entwicklung im Bereich Mortalität? Meine zweite Frage wäre: Wie viele von den Patienten, die nicht in die Extensionsstudie aufgenommen worden sind, sind bislang verstorben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Becker.

Frau Dr. Becker (Akcea): Zu dem ersten Punkt: Der Datenschnitt, der in der Stellungnahme dargestellt wurde, ist der letzte verfügbare Datenschnitt. – Könnten Sie die zweite Frage bitte wiederholen?

Herr Dr. Lenzen: Gerne. Es sind nicht alle Patienten in die Extensionsstudie aufgenommen worden. Wie viele von den Patienten, die nicht in die Extensionsstudie aufgenommen worden sind, sind in den beiden Armen verstorben?

Frau Dr. Becker (Akcea): Von den Patienten, die die RCT-Studie beendet haben, sind fast alle in die Extensionsstudie übergegangen. Das ist das, was ich von dieser Stelle so weit sagen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lenzen, okay? – Frau Schulz, bitte.

Frau Schulz: Wir haben eine Rückfrage, die Lebensqualität betreffend. Sie haben Daten für den SF-36 nachgereicht, Responderdefinition sowohl für die aggregierten Summenscores als auch für die einzelnen Domänen unter Verwendung des 80-prozentigen Konfidenzintervalls. Hierzu meine Frage: Gibt es auch Daten unter Verwendung eines zum Beispiel eines 95-prozentigen Konfidenzintervalls?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Becker.

Frau Dr. Becker (Akcea): Wir haben diese Daten nachgereicht, da in der Nutzenbewertung zur Diskussion stand, ob eine MID von 3 oder 5 anerkannt werden sollte. Wir haben diese MID aufgrund vorheriger Verfahren gewählt. Die nachgereichten Daten beruhen auf einer Rücksprache mit dem Entwickler des SF-36, der uns bestätigt hat, dass die MIDs, die Sie gerade erwähnt haben, die anerkannten MIDs für den SF-36-Fragebogen sind. Andere Daten haben wir dazu nicht vorliegen.

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

Frau Schulz: Das heißt, dass die Daten sozusagen auf Grundlage des 80-prozentigen Konfidenzintervalls vorliegen und keine Analysen mit dem 95-prozentigen Konfidenzintervall vorhanden sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Becker.

Frau Dr. Becker (Akcea): Das ist richtig. Wir haben nur die Daten vorliegen, die wir in der Stellungnahme zusätzlich nachgereicht haben.

Frau Schulz: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Könnten Sie mir kurz die Ratio dafür nennen, warum Sie das 80-Prozent-Konfidenzintervall gewählt haben, denn üblich ist das 95-Prozent-Konfidenzintervall?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Becker.

Frau Dr. Becker (Akcea): Wie gesagt, wir haben uns mit dem Entwickler des SF-36 kurzgeschlossen und nachgefragt und von dieser Firma die Bestätigung bekommen, dass dies die richtige und anerkannte MID für den Wert ist. Das ist das, was ich Ihnen dazu sagen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rieks.

Herr Rieks: Ich habe eine Frage oder Anmerkung zu der Jump-to-Reference-Sensitivitätsanalyse. Wenn ich es richtig verstehe – bitte korrigieren Sie mich, wenn ich da falsch liege –, beruhen die Imputationen für die fehlenden Werte auf den Ergebnissen im Referenzarm, also dem Placebo-Arm. Nun kann man annehmen, dass Patienten, die die Therapie wegen Tod, Krankheit, Progression oder UE abbrechen, für die diversen Endpunkte schlechtere Ergebnisse aufweisen als Patienten, die in der Studie verbleiben. Jetzt sind im Vergleichsarm zum Inotersen-Arm, im Placebo-Arm, relativ viele Patienten in der Studie verblieben. Daher würde ich jetzt einmal vermuten, dass eine Imputation, die auf den Ergebnissen der Placebo-Patienten beruht, zu überoptimistischen Werten führt. Vielleicht können Sie das kommentieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte das kommentieren? – Frau Becker.

Frau Dr. Becker (Akcea): Ich bin von Hause aus kein Statistiker, ich versuche, die Frage trotzdem so gut, wie es geht, zu beantworten. Die EMA hat diese Sensitivitätsanalyse als Grundlage genommen, weil sie im Umgang mit fehlenden Werten und auch im Umgang mit Therapieabbrüchen als sehr konservativ gilt. Was mir zu den Therapieabbrüchen bekannt ist, ist, dass die Therapieabbrüche bei Patienten im Inotersen-Arm so bewertet wurden, als dass diese Patienten keinen Benefit mehr haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rieks.

Herr Rieks: Also „kein Benefit“ heißt in diesem Fall, dass die so abschneiden wie im Placebo-Arm. So verstehe ich das. Wenn das falsch ist, korrigieren Sie mich. Aber wenn die meisten Placebo-Arm-Patienten in der Studie verbleiben, das heißt, sie weiterhin so gesund sind, dass sie die Therapie zumindest nicht abbrechen, aber im Kontrollarm, im Inotersen-Arm, sehr viele Patienten die Studie abbrechen, also wirklich kränker sind, es ihnen schlechter geht, und man dann sagt, da setze ich den Wert der Placebo-Patienten ein, wäre das aus meiner Sicht nicht konservativ.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Zeitler.

Herr Dr. Zeitler (Akcea): Ganz kurz zu den Abbrüchen. Im Placebo-Arm haben wir im *New England Journal of Medicine* bei Benson et al. 13 Prozent gesehen und 23 Prozent im Inotersen-Arm, also die Differenz ist 10 Prozent. Bei einer Differenz von 10 Prozent und einem Verteiler von zwei zu eins gehe ich davon aus, dass es nicht die schwerwiegenden Wirkungen hat, die Sie beschrieben haben.

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

Herr Dr. Lenzen: Ich habe eine Frage an den Unternehmer, und zwar geht es um die Tafamidis-Vorbehandlung. Sie haben bei der Studienplanung in drei Ländern, Deutschland, Portugal und Argentinien, nur Patienten eingeschlossen, die auf Tafamidis versagt haben oder es nicht vertragen haben, in den anderen Ländern allerdings nicht. Könnten Sie dafür bitte die Rationale erläutern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Zeitler.

Herr Dr. Zeitler (Akcea): Tafamidis und Diflunisal sind nicht in allen Ländern zugelassen. Das ist schon einmal ein Grund, weswegen es länderspezifische Unterschiede gibt. In unserer Studie haben Patienten Progression aufgewiesen. Wir wissen, Tafamidis ist nur im Stadium 1 zugelassen. Somit waren in unserer Studie Patienten mit Stadium 1 und 2 eingeschlossen. Durch die Möglichkeit des Einschlusses von Patienten, die vorbehandelt worden sind, hat man in diesem Patientenpool sozusagen mit hineinschauen können.

Herr Dr. Lenzen: Wie beurteilen das die Stellungnehmer aus dem klinischen Bereich? Wie sehen Sie den Stellenwert von Tafamidis auch im Vergleich zu den neuen Arzneimitteln? Hätten Sie sich möglicherweise ein Add-on-Design oder Tafamidis als Vergleichsarm gewünscht, denn es ist, wenn ich es richtig verstanden habe, im Stadium 1 schon die etablierte Therapieoption?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Professor Kristen.

Herr Prof. Dr. Kristen (DGAK): Die neuen Therapien sind durchaus – Sie haben es im letzten Satz relativiert – eine Ergänzung für die Patienten, die fortgeschrittener erkrankt sind, also im Stadium 2 der Erkrankung. Die Frage, welcher Patient wird mit welchem Präparat im Stadium 1 behandelt, können wir abschließend noch nicht klar beurteilen, dazu fehlt die Langzeiterfahrung. Aber es ist durchaus so, dass die Patienten, die wir im Stadium 1 mit Tafamidis behandelt hatten, dann aber nicht mehr in das Label gefallen sind, weil sie symptomatischer geworden sind, in den Studien mit den neuen Präparaten sehr gut behandelt werden können, sodass es eine deutliche Ergänzung der Therapieoptionen ist und wir viel mehr Patienten behandeln können als noch vor zwei Jahren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (UK Münster): Wir haben seit 2006 unsere ersten Patienten mit Tafamidis behandelt. Es ist ein effektives Präparat, wenn es im Frühstadium gegeben wird, um zu verzögern. Es hält nicht die Erkrankung auf. Es gibt unterschiedliche Erfahrungen in unterschiedlichen Ländern. Wir haben sicherlich auch ein anderes Mutationsspektrum, das mag auch regional unterschiedlich sein. Keiner dieser Patienten lebt, es sei denn, er wurde lebertransplantiert. Das heißt, für uns ist Tafamidis ein Stabilizer, der in der Tat eine Progressionshemmung macht, aber keinen Progressionsstopp. Dies ist im Gegensatz zu der neuen Klasse beider Präparate ein Unterschied. Natürlich würden wir vom Wirkansatz – völlig richtig – lieber die Kombination haben. Es war die Herausforderung – das wollte ich als Anwender –, Patienten zu nehmen, die vorher unter Tafamidis Progress hatten, weil es aus meiner Sicht die Chance war – was jetzt hier diskutiert wird –, ob jemand, der auf Tafamidis Progress entwickelt, nicht derjenige ist, der, wenn er es rechtzeitig bekommen haben sollte, auch initial ein Kandidat für ein Präparat dieser neuen Klasse wäre. Deshalb waren wir sehr positiv, dies durchzuführen. Es wurde auch im Rahmen von Compassionate-Use-Programmen in einzelnen Fällen zum Beispiel die Kombination von Tafamidis mit diesen neuen Präparaten in unterschiedlichen Ländern in der Zwischenzeit bereits durchgeführt.

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

Frau Dr. Müller: Ich habe eine kurze Nachfrage zu dem, was Herr Lenzen eben angesprochen hat, die Imputation fehlender Werte. Können Sie noch einmal erläutern, für welche Endpunkte Sie imputiert haben mit dieser, wie Sie gesagt haben, aus Sicht der EMA konservativen Schätzung, sprich: die Werte vom Placebo-Arm? Für welche Endpunkte? Können Sie auch etwas dazu sagen, inwiefern dadurch, dass Patienten, die besonders schlecht gelaufen sind, imputiert wurden, eine Verzerrung aufgetreten ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Becker.

Frau Dr. Becker (Akcea): Diese Sensitivitätsanalyse war präspezifiziert für die beiden koprimären Endpunkte, das ist der mNIS+7 und der Norfolk. Im Zuge des CHMP Assessment Reports wurde diese Sensitivitätsanalyse dann für die weiteren Endpunkte angefragt. Wir haben dies in unserem Dossier auch so dargestellt. Wir haben das dann in der Stellungnahme noch einmal explizit für die wesentlichen Endpunkte, die wir gerne diskutieren wollten, aufgelistet, nämlich zusätzlich für den NIS-LL und den SF-36. Wenn man auf die Ergebnisse schaut, dann stellt man fest, dass zu Woche 66 die statistischen Signifikanzen und klinischen Relevanzen, die für die primäre Analyse gegeben waren, auch bei den Endpunkten für die Sensitivitätsanalyse herausgekommen sind. Die Ergebnisse sind da also übereinstimmend mit der primären Analyse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Es sind also Morbiditätsendpunkte, der primäre und andere, es sind aber auch Lebensqualitätsendpunkte. Für die Morbiditätsendpunkte würde man das wahrscheinlich etwas anders einschätzen gegen Placebo. Also könnte man davon ausgehen, dass es für die Lebensqualität eher konservativ ist. Sie müssten vielleicht noch etwas sagen, inwiefern es eine konservative Schätzung ist, wenn man Patienten, bei denen man keine Werte mehr hat, auf die Placebo-Werte setzt. Das impliziert, dass – wenn man sagt, das ist eine konservative Schätzung – die Lebensqualität unter dem Verum in jedem Fall besser wäre als unter Placebo. Sonst wäre es keine konservative Schätzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Becker.

Frau Dr. Becker (Akcea): Genau. Die MMRM-Methode, also die primäre Analyse, ist ein sehr gängiges Modell, um Daten zu erheben. Wie gesagt, bei den Lebensqualitätsendpunkten haben wir für Woche 66 nach wie vor statistische Signifikanzen gefunden, wie wir sie auch für die primäre Analyse gefunden haben. Da haben wir Vorteile für Inotersen vs. Placebo für beide Analysen gesehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

(Frau Dr. Müller: Die Frage nicht wirklich beantwortet, aber gut!)

Ich schließe eine Frage an, die ich eingangs schon gestellt hatte. Wie sieht es mit Blutdruck, Empfindungsstörungen, Nervenreizweiterleitung aus, sind das im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevante Punkte? Wie würden Sie das einschätzen, Herr Professor Schulte-Mattler?

Herr Prof. Dr. Schulte-Mattler: (UK Regensburg): Danke für die Frage. Ich hatte mir Sorgen genau darum gemacht, dass die Quality-of-life-Endpunkte so sehr im Zentrum stehen: Natürlich ist die Lebensqualität für Patienten letztendlich das Wichtige. Aber diese Krankheit ist progredient. Wenn ich heute mit einem Präparat einen Nutzen nachweisen kann, zum Beispiel die Krankheit zum Stehen zu bringen, dann hat der Patient den endgültigen Nutzen schließlich in fünf oder zehn Jahren, wo er ohne die Behandlung halt verstorben wäre, und so ist er noch am Leben, bei möglicherweise gleicher Lebensqualität wie heute. An dieser Stelle ist zum Beispiel die mNIS+7-Skala außerordentlich nützlich. Da kann ich objektiv messen, was die Krankheit mit dem Patienten tatsächlich anrichtet, so beim Körpergewicht oder dem Blutdruck. Wenn ich messen kann, dass die Krankheit zum Stillstand kommt, nicht fortschreitet, dann ist nach mehr als nur gesundem Menschenverstand klar, dass es dem Patienten in fünf Jahren wesentlich besser gehen wird. Die Resultate fand ich in der Zulassungsstudie sehr überzeugend, dass die Messungen halt klar gezeigt haben, die Krankheit steht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Nocon.

Herr Nocon: Auch ich habe noch eine Frage zu dem primären Endpunkt mNIS+7. Der Gesamtscore setzt sich zusammen aus den Scores der einzelnen Subskalen. Die Subskalen können deutlich unterschiedliche Werte annehmen. Die Weakness-Skala geht, wenn ich das richtig sehe, etwa zehnmal so stark an wie die Reflexes-Skala. Da wären auch ganz andere Gewichtungen denkbar. Könnten Sie noch kurz begründen, warum Sie sich ausgerechnet diese Gewichtung herausgesucht haben?

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

Herr Prof. Dr. Schmidt (UK Münster): Sicherlich ist nicht auszuschließen, dass man dort im Vorfeld geschaut hat, wo am ehesten die Möglichkeiten sind, auch Veränderungen detektieren zu können. Ich kann nur sagen: Ich bin Gastroenterologe, nicht Neurologe. Ich war involviert in die initialen Fragen: Machen wir den COMPASS, machen wir einen anderen Score? Wie gehen wir vor? Nehmen wir den Norfolk Questionnaire DN? Wir haben, wie gesagt, uns damals eventuell durchaus von verschiedenen internationalen Experten leiten lassen, wo man die herausgenommenen Patienten wahrscheinlich am ehesten sehen kann. Für mich persönlich – um es auf den Punkt zu bringen –: Wenn ich einen Patienten habe, der plötzlich bei einer heißen Tasse Kaffee merkt, dass er sie spürt und sich nicht mehr verbrennt, der Patient, wenn er aufsteht, plötzlich das Gefühl hat, er sackt nicht zusammen, weil er keine vasovagale Synkope hat, wenn ich einen Patienten habe, der plötzlich von seinem Bauch her nicht mehr die gesamte Zeit auf der Toilette wegen Durchfall ist und gleichzeitig parenteral künstlich ernährt wird, er an einer Komplikation verstirbt – das sind für mich Endpunkte. Das sehe ich bei den Patienten, die wir betreuen.

Deswegen möchte ich auf die Frage zurückkommen, welche Patienten im Placebo-Arm sind und wie die von Inotersen gewechselt sind. Ich kenne keinen. Aber wir haben aufgrund Kopf-an-Kopf-Rekrutierung beider Studien parallel, nacheinander mit neuen Amendments, damit eine Studie von dem anderen den nächsten wegschnappt, in einer Studie wahrscheinlich durchaus schwerer kranke Patienten rekrutiert. Das mag ein Bias sein. Da kann man jetzt sich rückwirkend überlegen, in welchem Zentrum zu welchem Zeitpunkt man aufgemacht worden ist, mit welcher Studie man begonnen hat. Aber von dem Benefit her habe ich überhaupt keinen Zweifel, es sei denn, es geht jetzt ganz konkret zum Beispiel um die Blutplättchen. Da gibt es ein Management. Selbst bei Nierenproblemen kann man sich wirklich überlegen, ob es ein Nierenproblem ist. Überlegen Sie, was mit Tafamidis publiziert worden ist, als die Frage war, was mögliche Nebenwirkungen sind. Das sind alles Symptome einer systemischen Amyloidose. Es ist so schwierig, herauszufinden, was wirklich nicht Amyloidose ist. Der Endpunkt ist dann in der Tat Tod. Sie haben völlig Recht, das ist auffällig. Ich kann nur sagen, mit unseren deutschen, unseren regionalen Erfahrungen: Wir haben glücklicherweise bisher einen guten Run. Wenn ich überlege, die Transplantation ist die Alternative, dann, meine ich, würde ich solche Präparate gerne nutzen wollen.

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

Herr Dr. Kulig: Wir würden gerne nachhaken, weil wir die Antwort auf die Frage nicht so erhellend fanden. Wurde die Score-Zusammensetzung und -gewichtung vorher von Experten diskutiert, wurde das systematisch gemacht? Wir haben, ehrlich gesagt, noch keine Antwort auf die Frage nach der Gewichtung.

Herr Prof. Dr. Schmidt (UK Münster): Das ist von Teresa Coelho entwickelt worden, es ist von David Adams entwickelt worden. Die eine Referenz ist eine portugiesische, David Adams, die andere Referenz, ist aus Paris, einem wesentlichen Zentrum. Das sind, wie Sie wissen, zentralisierte medizinische Systeme, wo fast das gesamte Land hingehet, wenn es um eine seltene Erkrankung geht. Zusätzlich – ich muss überlegen – ist dies eine Dame in Brasilien gewesen. Es sind alles Neurologen, die das entwickelt haben. Sicherlich ist es unterstützt im Rahmen von irgendwelchen Kongressen und sonstigen Symposien, wo durchaus auch Industrieunterstützung gewesen sein kann. Aber es ist letztendlich ein Score, der von Neurologen international – nicht in Deutschland – entwickelt worden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schulz.

Frau Schulz: Wir haben eine Rückfrage den mNIS-LL betreffend. In der Studie von Brill wird für die Subdomäne Muskelschwäche beschrieben, dass aufgrund der Fremdbeurteilung die Bewertung der Muskelschwäche sehr subjektiv und auch offen für Verzerrungen ist. Gibt es Untersuchungen zur Interrater-Reliabilität?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Schulte-Mattler.

Herr Prof. Dr. Schulte-Mattler (UK Regensburg): Die sogenannte manuelle Kraftmessung ist tatsächlich sehr ungenau. Das ist das Genaueste, was man hat, um allgemein bei Patienten Muskelkraft zu bestimmen. Da ist der Blinde unter den Einäugigen der König. Die Interrater-Reliabilität ist naturgemäß hoch, und es gibt keine wirklich belastbaren Daten dazu. Man kann schätzen, dass der „Messfehler“ bei mindestens 50 Prozent liegt. Das heißt, diese Skalen sind nur hilfreich, wenn ich Voreingenommenheiten ausschließe, also im Rahmen von doppelblinden Studien. Das wäre, glaube ich, noch ein größeres Problem, wenn man in dem mNIS+7 nicht noch weitere Skalen drin hätte, die man wer-

tet. Ich sehe es auch als Stärke, dass objektive Messungen mit hineingenommen worden sind. Aus meiner persönlichen Sicht sind die Nervenmessungen von der Wertigkeit her darin etwas unterrepräsentiert. Man muss schon sagen, dass die Skala von Neurologen entwickelt wurde. Die Mayo Clinic hat die Vorgängerskala für ihre diabetischen Polyneuropathien entwickelt. Darauf beruht das Ganze. Verwandte Skalen oder Skalen, die auf ähnlichen Prinzipien beruhen, kann man innerhalb der Beurteilung von Patienten mit Neuropathien als valide betrachten. Diese hier, ergänzt um die objektiven Messungen, halte ich persönlich für deutlich valider als das, was bisher üblich war.

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

Frau Schulz: Da gerade die Subskala Muskelschwäche mit einer hohen Punktzahl in den Gesamtscore eingegangen ist, noch einmal die Rückfrage, für wie reliabel Sie die Einschätzung in Bezug auf die mittlere Scoreeinteilung ansehen, sprich: 25-prozentige Muskelverschlechterung bis hin zu 75-prozentigen Muskelverschlechterungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schulte-Mattler, bitte.

Herr Prof. Dr. Schulte-Mattler (UK Regensburg): Diese Muskelschwäche oder Muskelmessung ergibt sich in Interaktion mit dem Patienten. Der Patient wird gebeten: „Nun spannen Sie mal an“, und man schaut, wie kräftig der ist. Das scheint auf den ersten Blick hanebüchen, auf den zweiten ist es gar nicht mehr so schlimm. Denn wenn man es im Verlauf hintereinander macht, dann spürt man sehr wohl, ob dieser Patient schwächer wird oder nicht - jedenfalls wenn man nicht voreingenommen ist. Es bleibt dabei, es ist das Beste, was wir haben. Vielleicht noch einen Pluspunkt dieser Messung: Man macht das in sehr vielen Muskeln. Deshalb hat die Skala eine so hohe Gewichtung, es gehen viele Einzeltests ein. Das mag vielleicht nicht rational sein, das ist aber so. Es hat auch den Vorteil, dass sich die Ungenauigkeiten bei der Beurteilung einzelner Muskelgruppen vielleicht hinausmenden.

Herr Dr. Zeitler (Akcea): Ich möchte ergänzen, dass aufgrund dessen zu Beginn der Studie und am Ende der Studie die Werte doppelt erhoben worden sind und hier mit dem Mittelwert gearbeitet worden ist, um Möglichkeiten zu schaffen, genauer zu werden. Zum hohen motorischen Anteil: Es ist bekannt, dass sich die Lebensqualität der Patienten extrem verschlechtert, wenn die motorische Komponente wegfällt, sprich: die Bewegungseinschränkungen für den Patienten größer werden. Das ist in der deutschen Übersetzung für den Norfolk Quality of Life gezeigt worden.

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

Herr Dr. Lenzen: Ich habe eine allgemeinere, klinische Frage an Herrn Schulte-Mattler. Wie würden Sie denn, was die Polyneuropathie angeht, die hATTR-Amyloidose von einer diabetischen Polyneuropathie abgrenzen? Ist das genau gleich, gibt es da Unterschiede in der Ausprägung?

Herr Prof. Dr. Schulte-Mattler (UK Regensburg): Das ist im Allgemeinen klinisch ganz gut möglich. Die harte Tour, die diabetische Polyneuropathie, verläuft viel langsamer, weniger hart die hATTR-Amyloidose-Polyneuropathie, sie betrifft vor allem zu Beginn bevorzugt die dünnen, unbemerkten Fasern, also das Schmerz- und Temperaturempfinden. Wenn man das weiß, hat man ein ganz gutes Mittel. Wenn man dann noch nach autonomen Funktionsstörungen fragt, die auch durch die dünnen, unbemerkten Fasern vermittelt werden, ist man zu Beginn der Erkrankung auch schon imstande, das von der diabetischen zu unterscheiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist logisch. – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe eine Frage zu den Messinstrumenten, die Sie in der Studie verwendet haben. Werden die in der klinischen Praxis, im Alltag zur Therapieführung angewendet, oder sind das Instrumente, die vor allen Dingen für diese Studien verwendet worden sind? Werden sie eigentlich überall, in allen verschiedenen Zentren weltweit so verwendet? Kann man das so einschätzen?

Herr Prof. Dr. Schulte-Mattler (UK Regensburg): Es freut mich, dass ich da im Wesentlichen eine kurze Antwort geben kann: Ja. Die Skala ist eine Summe von vielen Einzeltests, die so mehr oder weniger in jedem Zentrum angewendet werden sollen, nicht bei jedem Patienten alle, da hat jeder seine Auswahl. Aber: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Frau Wenzel? – Frau Teupen.

Frau Teupen: An Herrn Schmidt und Herrn Kristen eine Frage zum Norfolk Questionnaire. Wäre das aus Ihrer Perspektive ein gutes, validiertes Instrument für diese Erkrankung?

Herr Prof. Dr. Schmidt (UK Münster): In der Tat versuchen wir, als Fragebogen einen besseren unter den Patienten selber zu evaluieren, sind aber glücklich mit dem, was wir zurzeit dort haben. Er trifft schon ganz gut, aber es gibt in der Tat einige Symptome, die mit diesem Questionnaire nicht abgedeckt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Einhellige Auffassung? – Für das Protokoll: allgemeines Nicken der klinischen Experten. – Herr Nocon.

Herr Nocon: Ich habe eine Frage zur Validität der Fragebögen. Der mNIS+7 ist die modifizierte Variante eines älteren Instruments. In dieser modifizierten Variante fallen, wenn ich es richtig verstanden habe, bestimmte Items oder Subskalen heraus, weil die als nicht valide eingeschätzt wurden. Aber in dem NIS-LL sind diese Teile noch enthalten, die in der modifizierten Version als nicht valide herausgeworfen worden sind? Ist das richtig?

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

Herr Dr. Zeitler (Akcea): Was hier herausgefallen ist, ist der klassische Vibrationstest mit der Stimmgabel, der einen gewissen Wert überschreiten muss. Bei ihm wurde ermittelt, ab welchem Wert der Patient das spürt. Ansonsten sind im NIS-LL die Muskelschwäche, Reflexausfälle und Empfindungsstörungen enthalten. Die sind als solche unverändert und in den Wert eingeflossen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Nocon.

Herr Nocon: Ich habe es so verstanden, dass die Teile, die für die modifizierte Version herausgenommen wurden, in der anderen Fassung, dem NIS+7 oder NIS-LL, noch enthalten sind und entsprechend gemessen wurden.

Herr Dr. Zeitler (Akcea): Der NIS-LL ist so übernommen worden, wie er ursprünglich war.

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

Herr Prof. Dr. Schmidt (UK Münster): Vielleicht ergänzend. Es ist so gewesen, dass wir ursprünglich mit einem sogenannten CASE IV begonnen haben. Das waren letztendlich kalte Platten, heiße Platten, Vibration, Schmerz, wo der Patient, je nachdem, welches Schuhwerk und ob es warm oder kalt war, unterschiedliche Ergebnisse hatte. Wir haben gesehen, dass die Reliabilität der Tests im Laufe der Studie nicht ausreichend war, um das weiterzuentwickeln. Ich kann Ihnen jetzt nicht exakt sagen, wie die Neurologen es gelöst haben, wie gesagt, weil ich nicht so sehr in diesen Scores bin. Ich weiß aber, dass wir dann von dem CASE-IV-System abgekommen sind, was ursprünglich speziell dafür entwickelt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen sehe ich nicht. Dann würde ich Ihnen die Möglichkeit geben, wenn Sie möchten, kurz zusammenzufassen, was wir die letzten fast 50 Minuten diskutiert haben. – Wer macht das? – Bitte schön, Herr Jiresch.

Herr Dr. Jiresch (Akcea): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir danken für Ihr Interesse und die fachlich tiefgehenden Fragen zu Inotersen. Ich darf kurz zusammenfassen. In einer randomisierten Doppelblindstudie hat das Orphan Drug Inotersen gegenüber Placebo signifikante Vorteile hinsichtlich der neurologischen Behinderungen sowie der Lebensqualität als primären Endpunkten gezeigt. Die dafür eingesetzten Skalen, unter anderem den mNIS+7, den NIS-LL, den Norfolk Quality of Life, sieht Akcea, sehen wir, aber auch die anwesenden klinischen Experten als patientenrelevant und damit auch als klinisch relevant an. Die Begründungen dafür wurden in der Diskussion gegeben und erläutert. Daraus ergibt sich aus Sicht von Akcea ein quantifizierbarer Zusatznutzen. Die Dreijahresdaten aus der noch laufenden offenen Extensionsstudie bestätigen schon heute die Langzeitwirksamkeit und die Sicherheit dieser neuen krankheitsmodifizierenden Therapie für die bisher immer rasch tödlich verlaufende Erbkrankheit Transthyretin-Amyloidose. Die vom Patienten einfach und rasch selbst subkutan applizierbare Fertigspritze macht Tegsedi zu einer sehr praxisfreundlichen Behandlung.

Im Namen von Akcea möchte ich hiermit nochmals für die Gelegenheit danken, heute zu Ihren Fragen Stellung nehmen zu können. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Danke, dass Sie da waren. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 16.56 Uhr