

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

**hier: Wirkstoff Sebelipase alfa (D-606)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 26. April 2021  
von 15:00 Uhr bis 16:06 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Hardenberg

Frau Emmermann

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS):**

Herr Prof. Dr. Niederau

Angemeldete Teilnehmerin für die **Charité-Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik für Endokrinologie und Stoffwechsel, Berlin:**

Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen

Angemeldeter Teilnehmer für die **Ruhr-Universität Bochum, Medizinische Klinik, Bochum (RUB):**

Herr Prof. Canbay

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 15:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlich willkommen, meine sehr verehrten Damen und Herren, im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Ich begrüße Sie zu unserer Anhörung Sebelipase alfa, ein Orphan im Anwendungsgebiet der Behandlung eines LAL-Mangels. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 15. März 2021. Zu dieser Dossierbewertung haben wir Stellungnahmen zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer bekommen – das ist Alexion Pharma Germany GmbH –, zum anderen von der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten von Herrn Professor Niederau, dann von Herrn Professor Patrick Gerner, Klinik für Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin, Sektion pädiatrische Gastroenterologie und Hepatologie der Uniklinik Freiburg, von Frau Professor Dr. Steinhagen-Thiessen von der Charité, Medizinische Klinik für Endokrinologie und Stoffwechsel, und von Herrn Professor Canbay von der Ruhr-Universität Bochum, Medizinische Klinik, sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, da wir wieder Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten Frau Dr. Hardenberg und Frau Emmermann da sein – jawohl –, dann Herr Professor Dr. Niederau von der DGVS – jawohl –, außerdem Frau Professor Steinhagen-Thiessen, Herr Professor Canbay und Herr Rasch vom vfa – gut, alles klar. – Ist ansonsten noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, einführend die wichtigsten Punkte aus seiner Stellungnahme zur Dossierbewertung vorzutragen. Dann werden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer einführen? – Bitte schön, Frau Emmermann, Sie haben das Wort.

**Frau Emmermann (Alexion):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst möchte ich uns gerne vorstellen. Meine Kollegin Frau Dr. Zrinjka Hardenberg ist bei Alexion für den Bereich der metabolischen Erkrankungen in der Medizin zuständig. Mein Name ist Antje Emmermann; ich leite den Bereich Market Access bei Alexion.

Der Wirkstoff Sebelipase alfa wird als Enzyersatztherapie zur Behandlung von Patienten mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase, einer sehr seltenen vererbten lysosomalen Speicherkrankheit, eingesetzt, die bei Kindern und Erwachsenen mit einer hohen Krankheitslast verbunden ist und bei Säuglingen einen medizinischen Notfall darstellt, der median nach 3,7 Monaten zum Tod führt.

Die Zulassung durch die EMA erfolgte 2015 im beschleunigten Zulassungsverfahren aufgrund der lebensbedrohlichen Prognose, des Fehlens alternativer Therapiemöglichkeiten sowie des zu erwartenden dramatischen positiven Effekts der Behandlungen mit Sebelipase alfa, insbesondere bei Patienten mit der rasch fortschreitenden Erkrankungsform im Säuglingsalter. Im März 2016 erfolgte die erste Beschlussfassung des G-BA, die bereits feststellte, dass in Bezug auf die Mortalität bei Säuglingen mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel ein Zusatznutzen festzustellen ist.

In den vergangenen Jahren hat sich im klinischen Alltag und im Langzeitverlauf gezeigt, dass mit Sebelipase alfa für die betroffenen Patienten, wovon circa 70 Prozent Kinder sind, eine hochwirksame und sichere Therapie zur Verfügung steht, die für viele Patienten den Unterschied zwischen Leben und Tod ausmacht. Die Gesamtevidenz ist aufgrund der Seltenheit der Erkrankung limitiert. Die ursprünglich vorgesehene Befristung bis zum 1. Dezember 2018 wurde aus diesem Grund um zwei weitere Jahre verlängert.

Das nun eingereichte Dossier zur Nutzenbewertung für Sebelipase alfa beinhaltet sowohl neue Langzeitdaten der pivotalen randomisierten klinischen Studie CL02 als auch neue Studiendaten von Patienten im Säuglingsalter mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel aus der beauftragten Studie CL08. Weitere Studiendaten von Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter wurden in einer neuen Studie, CL06, erfasst. Darüber hinaus wurden die Analysen der Daten des vom G-BA beauftragten nichtinterventionellen Patientenregisters im Dossier vorgelegt. Es liefert direkte Evidenz aus der klinischen Praxis und Versorgungsrealität, die entsprechend auch zur Bewertung des Nutzens herangezogen werden sollte.

Durch diese breitere Evidenzbasis konnte für diese äußerst seltene Erkrankung ein besseres Grundverständnis und eine Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sebelipase alfa in allen Patientenpopulationen geschaffen werden. Für die Säuglinge konnte mit der zweiten Studie, CL08, erneut der dramatische Überlebensvorteil und auch die normale altersgerechte Entwicklung nachgewiesen werden. Für die Kinder und Erwachsenen, deren Erkrankungsverlauf durch Dyslipidämie und insbesondere durch schwerste Leberschäden bis hin zu Leberversagen und Transplantationspflicht gekennzeichnet ist, konnte ebenfalls anhand der Langzeitdaten aus der pivotalen randomisierten klinischen Studie und durch die neue Studie CL06 eine deutliche Verbesserung der Leberstruktur und -funktion und der langfristige Schutz der Leber nachgewiesen werden.

Anhand von Biopsiedaten, die nach wie vor als Goldstandard bei der Leberuntersuchung gelten, konnte neben anderen patientenrelevanten Parametern der positive Effekt von Sebelipase alfa gezeigt werden. Auch das so patientenrelevante LDL-Cholesterin, das einen direkten Einfluss auf das Auftreten von arteriosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen hat, wurde sowohl in der Studie CL02 als auch in der Studie CL06 drastisch und lang anhaltend reduziert. Bei über 60 Prozent der Patienten erfolgte sogar eine Normalisierung.

Einem Konsensus der EAS, der Europäischen Arteriosklerose Gesellschaft, aus dem Jahr 2017 folgend, gibt es überzeugende Evidenz für einen direkten Zusammenhang zwischen der Höhe des LDL-Cholesterins und dem Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen. Somit ist das Ziel einer jeden Behandlung einer Dyslipidämie die Senkung des LDLs, der wir in unseren Studien erfolgreich nachgekommen sind. Bestätigt werden die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aus den Studien ebenfalls mit den Registerdaten. Somit ist Sebelipase auch außerhalb des Studiensettings im Rahmen der Versorgungspraxis effektiv und sicher.

Der beauftragten Erhebung aussagekräftigerer Daten und zusätzlicher Belege der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit für Sebelipase alfa ist Alexion somit vollumfänglich nachgekommen. Uns ist es wichtig festzuhalten, dass die Gesamtschau aller verfügbaren Evidenz insbesondere bei äußerst seltenen Erkrankungen geboten erscheint.

Im Folgenden möchte ich gerne etwas auf die spezifischen Punkte zu den einzelnen Populationen eingehen. Während in der historischen Kontrollgruppe alle unbehandelten Patienten verstarben, überlebten unter der Behandlung mit Sebelipase alfa 56 bzw. 80 Prozent der Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter. Dieser statistisch signifikante Überlebensvorteil blieb im gesamten Beobachtungszeitraum von bis zu 60 Monaten bzw. bis zu 36 Monaten bestehen. Bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter konnte eine deutliche Reduktion des Lebervolumens beobachtet werden, was sich auch im Register bestätigen ließ.

Hepatomegalie kann klinische Symptome wie Bauchschmerzen und Durchfall verursachen, und insbesondere bei hochgradiger Organvergrößerung kann es durch die Zwerchfellaufwölbung zu Einschränkungen der Atmung kommen. Auch das Milzvolumen reduzierte sich bei Säuglingen deutlich. Splenomegalie geht mit einem erhöhten Risiko von inneren Blutungen bis hin zu einer Milzruptur und

folglich einer möglichen Splenektomie einher. Das altersabhängige Gewicht bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter zeigte studienübergreifend und im Patientenregister eine bedeutsame Verbesserung. Die Patienten erreichten im Studienverlauf ein normales altersabhängiges Gewicht. Auch im Patientenregister verbesserte sich das altersabhängige Gewicht bedeutsam. Die allgemeine kindliche Entwicklung der Patienten verlief in den klinischen Studien altersgerecht bzw. verschlechterte sich nicht, was vor dem Hintergrund der progressiven Natur des LAL-Mangels ebenfalls als eine positive Entwicklung der Symptomatik zu werten ist.

Bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter führt die Behandlung mit Sebelipase alfa zu einer deutlichen Verbesserung bis hin zu einer Normalisierung der Serum-LAL-Konzentration und des LDL-Cholesterins. Es zeigt sich eine Verbesserung der hepatischen Steatose, der Hepato- und Splenomegalie und der Dyslipidämie und damit eine Verringerung der Symptomatik des LAL-Mangels. Außerdem reduzierte sich unter Sebelipase-alfa-Behandlung der Anteil der Patienten mit einer Leberzirrhose, und es waren Verbesserungen des Ishak-Scores um mindestens zwei Punkte zu beobachten.

Zusammenfassend möchte ich für die Diskussion festhalten, dass es insgesamt nicht nachvollziehbar ist, dass in der jetzt vorliegenden Dossierbewertung abweichend von der ersten Nutzenbewertung einige sehr wichtige Endpunkte von 2016 nicht mehr herangezogen werden. Dies ist umso erstaunlicher, als wir mit den zusätzlich vorgelegten Daten bestätigen, dass Sebelipase alfa einen eindeutigen positiven Effekt auf das Überleben bei den Säuglingen und die Morbidität bei den Kindern und Erwachsenen hat und es sich damit in keinem Fall um eine Verschlechterung, sondern um eine klare Verbesserung der Evidenzlage bei einer äußerst seltenen Erkrankung handelt. – Damit möchte ich zunächst schließen und bedanke mich bei Ihnen, Herr Vorsitzender, für die Möglichkeit der Eröffnung der Diskussion von unserer Seite.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Emmermann, für diese Einleitung. – Erste Frage an die Kliniker, einfach damit wir uns alle noch mal ein Bild machen können: Wie ist der typische Krankheitsverlauf in Abhängigkeit vom jeweiligen Alter? Zweite Frage: Wie kann in der klinischen Praxis zwischen einer rasch progressiven Ausprägung des LAL-Mangels und der prognostisch langsamer verlaufenden Variante, also der CESD, unterschieden werden?

Dann noch als dritter Punkt: Es ist ja bereits gesagt worden, dass wir hier faktisch keine anderen vernünftigen Therapiealternativen haben. Wie schätzen Sie den Stellenwert des hier zu bewertenden Wirkstoffs in der real existierenden Versorgungssituation ein? Denn wir haben es ja doch – das haben ja die Daten gezeigt, die eben vorgetragen worden sind – mit einer unbehandelt in sehr, sehr vielen Fällen tödlich verlaufenden Erkrankung zu tun. Ich frag das einfach, damit wir das ein bisschen einordnen können.

Wer von den Klinikern möchte dazu etwas sagen? – Da sehe ich Herrn Professor Niederau. – Herr Niederau, bitte schön, Sie haben das Wort.

**Herr Prof. Dr. Niederau (DGVS):** Vielen Dank. – Vielleicht zu Ihrer ersten Frage an die Kliniker: Die Unterscheidung, ob eine frühkindliche Wolman-Variante oder die Variante der Cholesterinester-Speicherkrankheit vorliegt – so unterscheidet man ja diese beiden Varianten –, erfolgt im Prinzip aufgrund des Zeitpunkts der Diagnose. Das gilt aber für viele andere lysosomale Speichererkrankungen auch. Überall ist die Regel: Je früher die Erkrankung erkannt wird, desto schlechter ist die Prognose oder desto schlimmer ist die Progression.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Also, da sind wir unter sechs Monaten.

**Herr Prof. Dr. Niederau (DGVS):** Ja, das passt ganz gut, muss man sagen. – Man denkt, das würde mit der Höhe des Restenzyms korrelieren. Das heißt, wenn ganz wenig von der LAL noch da ist, dann geht es erst zu Wolman; wenn noch relativ viel da ist, gibt es eher die andere Variante, die man bei Erwachsenen sehen kann. Die Daten sind aber schwach, weil der Assay nicht gut standardisiert ist; aber so nimmt man das an. Aber ich denke, die Einteilung ist für die Kliniker sinnvoll, und man kann sie gut nachvollziehen. Daran halten wir uns alle auch international.

Die zweite Frage war, wie wir die Wirksamkeit einschätzen. Da ist bei der Wolman-Variante inzwischen doch eindeutig, dass es einfach eine Frage von Leben und Tod ist. Ich kann noch darauf hinweisen: In der großen Natural-History-Studie, die praktisch vor oder mit dem Beginn des Entwickelns dieses Medikaments gemacht worden ist, hat man ja versucht, überhaupt ein einzelnes lebendes Wolman-Kind in der ganzen Welt zu finden. Das hat man nicht geschafft; die waren alle tot. Das längste Überleben eines Wolman-Kind, das ich gefunden habe, betrug nach Stammzelltransplantation 46 Monate. Wenn man sich jetzt die Registerdaten anguckt, leben nach 48 Monaten fast alle. Ich meine, dazu braucht man eigentlich keine Statistik. Die Statistik kann man ja machen, sie ist auch gemacht worden. Also, ich glaube, da sind wir uns alle einig, dass das so eindeutig ist, dass man es eigentlich gar nicht berechnen muss, sodass ich jetzt von der DGVS auch gesagt habe: Dann würde ich die ganzen anderen Unterpunkte der Wolman-Kinder, wie die Leber aussieht oder das LDL aussieht, gar nicht berücksichtigen. Wenn die Kinder leben, aber ansonsten tot wären, ist es ja eindeutig.

Was die Variante angeht, die ins Erwachsenenalter hineingeht, die sogenannte Cholesterolester-Speicherkrankheit, die oft im Kindesalter, aber gelegentlich auch bis ins Erwachsenenalter diagnostiziert wird, ist die Frage dann etwas diffiziler, weil ja nicht alle sofort sterben. Da muss man das doch auf die einzelnen Organkomplikationen herunterbrechen. Für die DGVS habe ich mir vor allem die Leber vorgenommen. Was die Daten angeht, ist es zumindest erst einmal eindeutig, dass die Leberwerte oder Transaminasen unter Enzymersatztherapie drastisch heruntergehen. Wenn man sie wieder absetzt, gehen sie herauf, wenn man sie wieder ansetzt, gehen sie herunter.

Das ist auch eine Studie, die irgendwie vom G-BA nicht berücksichtigt wurde, eine Phase-II-Studie. Darin ist aber sehr schön gezeigt worden, dass es ein An-Aus-Effekt ist: Wenn man das Enzym gibt, ist Licht, wenn man es wegnimmt, ist es dunkel, und dann wird es wieder Licht, wenn man es erneut gibt. Das zieht sich durch die gesamte Literatur. Nun ist es so, dass die Hepatologen durchaus nicht immer nur auf GPT und GOT gucken; damit haben wir auch schon mal Schiffbruch erlitten. Wir gucken natürlich auch auf die Leberhistologie, auf die Sonografie, die klinischen Komplikationen. Das heißt: Entwickeln sich Komplikationen der Zirrhose?

Wenn man das alles bewertet und vor allen Dingen Registerdaten hinzunimmt, auch die Langzeitdaten – wir haben jetzt auch Fünfjahresdaten zur Lebererkrankung –, dann zeigt das, dass es in aller Regel zumindest eindeutig nicht progredient ist – das geht meines Erachtens eindeutig aus den Daten hervor –, bei vielen Patienten sogar besser. Wenn man dazu aber die historischen Daten anguckt, dann ist das immer progressiv. Das ist auch etwas Besonderes: Wenn man die Daten in der Literatur anguckt, zeigen die Daten von den Leuten, die eine Fibrose oder Zirrhose haben, dass von ihnen etwa über zwei Drittel jünger als 18 Jahre waren. Das heißt, wenn sie mit 18 Jahren schon eine Zirrhose haben, dann werden sie eben nicht mehr 80. Das ist also etwas ganz anderes, als wenn man ein 60-jähriges Kollektiv anguckt. Wenn diese Patienten zumindest halbwegs stabil sind oder einige sogar besser, ist das nach allem, was wir zum natürlichen Verlauf der Erkrankung wissen, auch eindeutig positiv.

Deshalb würde die DGVS den Überlebensvorteil der Kinder so eindeutig einordnen, dass man sagt: Das ist erheblich. Was die Leber angeht, insgesamt die Lebererkrankung, würden wir es als beträcht-

lichen Vorteil werten. Deswegen habe ich nur diese beiden Aspekte noch mal in den Vordergrund gestellt, weil ich dies als Kliniker das Wichtigste finde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Niederau. – Ich habe jetzt Frau Steinhagen-Thiessen: Sie haben zustimmend genickt. Außer bei GPT und GOT, da habe ich keine Gemütsregung gesehen. – Anschließend würde ich Herrn Canbay auch noch mal das Wort geben. – Frau Steinhagen, bitte.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Charité):** Vielen Dank. – Ich habe natürlich keine Erfahrung mit kleinen Kindern; aber wir haben einen Erwachsenen, den wir jedoch schon als Jungen kennengelernt haben. Ich kann eindeutig sagen: Er wurde natürlich zuerst überall wegen Lebererkrankung usw. usf. herumgereicht. Als wir dann in der Lage waren, ihn zu behandeln, sind die Leberwerte – Sie haben das mit „Schalter ein und aus“ so schön gesagt – in der Folge der Behandlung wunderbar heruntergegangen. Also, das kann ich wirklich nur bestätigen.

Ansonsten ist es ja auffällig, wenn man junge Leute findet, die nachweislich sonst keinen Grund haben, eine Lebererkrankung zu haben, aber eben leicht erhöhte Cholesterinwerte haben. Ich denke ja, dass es von diesen Menschen noch mehr gibt, die in der Bundesrepublik herumlaufen; nur hat man sie noch nicht entdeckt. Wie das halt so ist: Auch dieser junge Mann, den wir behandeln – er hat hier in Berlin studiert, wir haben uns dafür eingesetzt, dass er einen Studienplatz bekommt –, ist jetzt richtig tipptopp; anders kann man das nicht sagen. Wir verfolgen die Leber und gucken auch nach Fibrose und Milz und allem. Das ist sehr erfreulich; das kann ich nicht anders sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Steinhagen-Thiessen. – Herr Canbay, bitte, noch etwas zur Ergänzung.

**Herr Prof. Dr. Canbay (RUB):** Ich möchte meine beiden Kollegen unterstützen. Genauso sehe ich das auch. Ich kann nur ein Beispiel erzählen, wo es nicht gut gelaufen ist. Das war eine Patientin, die eben zu spät zu uns kam, mit 49 Jahren schon eine Leberzirrhose hatte, und letztendlich konnte man sie auch nicht mehr transplantieren, weil sie in Sepsis gelangt und dann verstorben ist. Ich glaube, wenn wir es frühzeitig erkannt und therapiert hätten, hätten wir diese Patientin sicherlich retten können.

Ich möchte Frau Steinhagen unterstützen; denn ich glaube auch, dass wir viele Patienten haben, die in jungen Jahren einen Herzinfarkt entwickeln und bei denen wir nicht genau wissen, woran das liegt. Da muss man auch an diese Erkrankung denken, die sicherlich therapielimitierend sein kann. Ich habe selbst auch Patienten mit begleitet – Kinder, damals noch in Essen –, die unter der Therapie zu uns kamen und bei denen wir die Verlaufskontrollen gemacht haben, wobei die Transaminasen nach der Therapie relativ zügig nach unten gingen, sowie die Steatose und sogar die Lebersteifigkeit sich verbesserten. Meines Erachtens sind die Effekte sehr, sehr eindeutig und sehr positiv, und auch die Progression der Erkrankung wird unter der Therapie deutlich verlangsamt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Canbay. – Ich habe jetzt Frau Wenzel-Seifert, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Herrn Niemann, GKV-SV, und dann Frau Bartz und Frau Rissling von der FB Med. – Bitte schön, Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Guten Tag! Ich habe doch noch eine Frage zu der Abgrenzung der Wolman-Krankheit zu mildereren Verlaufsformen. Wir hatten bei der Erstbewertung das Problem – das ist in den Tragenden Gründen auch so festgehalten –, dass in dieser historischen Vergleichskohorte alle Patienten und Patientinnen bereits im Alter von median drei Monaten verstorben waren. Das war aber

auch genau der Zeitpunkt des Therapiebeginns. Damals gab es nur die eine einarmige Studie, diese LAL-CL03; jetzt ist noch die zweite hinzugekommen, die LAL-CL08, auch eine einarmige Studie. Aber da trifft das jetzt auch zu. In diesen beiden Studien wurde erst im Alter von drei Monaten mit der Therapie begonnen. Das hat bei uns dann doch große Zweifel hervorgerufen, ob diese beiden Patientengruppen oder, wenn man so will, die beiden einarmigen Studien mit der historischen Kohorte eigentlich vergleichbar sind. Ich bekäme jetzt ganz gerne kommentiert oder auch erläutert, woran das liegen kann: Ist die historische Kontrollgruppe so historisch, dass die Kohorte supportiv schlechter behandelt wurde, sodass diese kleinen Patienten noch früher verstorben sind, als sie es vielleicht jetzt aktuell wären, oder welche Gründe kann man sich vorstellen? Das ist eigentlich der Knackpunkt zu der Frage, ob man hier einen indirekten Vergleich vornehmen kann, ja oder nein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Frau Dr. Hardenberg hat sich dazu gemeldet. – Bitte schön.

**Frau Dr. Hardenberg (Alexion):** Dazu würde ich gerne noch ein bisschen was sagen, weil wir aus unseren Studiendaten über die letzten Jahre ja doch sehr viel lernen durften. Es gibt verschiedene Kriterien, nach denen wir diese beiden Populationen unterscheiden können. Das erste ist der klinische Verlauf. Wir sehen bei den Säuglingen mit LAL-Mangel, dass es sich hier um einen medizinischen Notfall handelt, wo wir Patienten mit einer enormen Krankheitslast vor uns sehen.

Wir haben natürlich auch in unsere Studiendaten geschaut und gesehen: Auch in der CL02- und CL06-Studie, also bei den Kindern und Erwachsenen, gibt es durchaus Patienten, die in ihrer medizinischen Vorgeschichte berichtet haben, dass zum Beispiel bei einem Patienten mit zwei Monaten eine milde Hepatomegalie aufgefallen ist. Es gab einen Patienten mit vier Monaten mit Durchfall, und dann gab es analog noch einen mit erhöhten Transaminasen. Da sieht man ganz klar, dass diese Patienten über die Jahre wenig Veränderung zeigen und erst im Alter von drei, vier oder fünf Jahren klinisch auffällig werden und im Schnitt mit fünf Jahren dann auch diagnostiziert werden. Ich würde nicht sagen, dass wir hier einen milden Krankheitsverlauf haben, weil ein Kind mit fünf Jahren, das eine Leberproblematik hat, sicherlich nicht mild betroffen ist, aber einen im Vergleich zu den Säuglingen deutlich langsameren Verlauf, auch wenn die Symptome vielleicht schon mit zwei oder drei Monaten auftreten können.

Schauen wir uns die Säuglingspopulation klinisch an, sehen wir eine Erkrankung im Zeitraffer. Das heißt, die Patienten werden symptomatisch, in der Regel mit Durchfall und Erbrechen, und innerhalb von wenigen Wochen sehen wir hier einen dramatischen lebensbedrohlichen Zustand. Die Patienten haben Hepato- und Splenomegalie, sie können keine Nahrung aufnehmen, können nichts durch den Darm resorbieren, weil die Darmwand durch fetthaltige Zellen abgedichtet ist. Dann fangen Sie an, die Kinder parenteral zu ernähren, weil sie immer weiter Gewicht verlieren; aber auch diese Nahrung können die Kinder nicht verwerten, weil die Leber nicht mehr funktioniert. Das ist ein Zustand, der innerhalb kürzester Zeit eintritt. Das heißt, wir haben hier klinisch eine ganz klare Unterscheidung zwischen den Populationen, wie es Herr Professor Niederau auch schon gesagt hat, mit einem extrem zeitrafferartigen, schnellen, dramatischen Verlauf und dem gegenübergestellt einen deutlich langsameren Verlauf.

Das Zweite, was wir in unseren Studien gesehen haben, ist der Fakt, dass wir durchaus Unterscheidungen im Bereich der Mutationen sehen können. Bei den Kindern und Erwachsenen sehen wir ungefähr bei 80 Prozent der Patienten die Exon 8 Splice Junction Mutation, entweder homozygot oder auch heterozygot. Bei den Säuglingen sehen wir sie sporadisch auftreten, und wenn, dann auch nur



in Kombination mit mindestens fünf oder sechs anderen pathogenen Mutationen. Das heißt, wir sehen hier deutliche Unterschiede in den Mutationen.

Das Dritte, was ich gerne noch mal beleuchten möchte, ist der Vergleich mit unserer natürlichen Vergleichsgruppe, also sprich dem natürlichen Erkrankungsverlauf. Wie Sie richtig gesagt haben, versterben die Patienten mit der frühen Gedeihstörung im Median mit drei Monaten. Das heißt, wir haben Patienten, die vor dem Zeitpunkt drei Monate versterben, aber auch Patienten, die nach den drei Monaten versterben. Es gab Patienten, die sind mit fünf, sechs und – der Älteste aus dieser Kohorte – mit sieben Monaten verstorben. Wenn wir es uns jetzt anschauen – unsere Patienten im Median mit drei Monaten in der einen Studie und in der zweiten Studie mit 2,8 Monaten auf Therapie –, dann treffen wir eigentlich diesen Zeitraum genau. Das heißt, wir haben Patienten, die früher therapiert werden, und Patienten, die später therapiert werden. Der Patient, der am spätesten auf Therapie gekommen ist, war 5,8 Monate alt, liegt also auch genau in diesem Zeitfenster. Von daher sehen wir hier, bezogen auf den Therapiestart und auch die Mortalität in der Vergleichskohorte, keinen Unterschied. Wir sehen hier keine Hinweise, dass wir nicht die richtigen Patienten eingeschlossen hätten oder dass die Patienten milder betroffen wären. Alle diese Patienten zeigen eine enorme Krankheitslast und sind absolut lebensbedrohlich betroffen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Hardenberg. – Bevor Frau Wenzel-Seifert die Gelegenheit zur Nachfrage erhält, bekommt Frau Professorin Steinhagen-Thiessen das Wort. – Sie hatten sich jetzt gerade noch durch Handzeichen gemeldet. Bitte schön.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Charité):** Ich denke, es ist ganz schwierig, überhaupt solch eine Diskussion mit Studien und Studiendaten bei diesem Klientel zu führen; besonders schwierig ist das bei den Säuglingen. Man muss sich das auch mal praktisch vorstellen. Da wird ein Säugling geboren und hat plötzlich diese und jene Symptome. Es ist ja nicht so, dass man von einem auf den anderen Tag die Diagnose hat, sondern da wird erst mal sehr viel spekuliert und gemacht, die Kinder werden jahrelang parenteral ernährt, weil man nicht weiter weiß, bis man dann hoffentlich irgendwann mal auf die Diagnose kommt. Ich würde mal behaupten, dass es Kinder gibt, die versterben, ohne dass sie eine Diagnose bekommen haben. Deshalb denke ich, es ist unwahrscheinlich schwierig, hier so zu diskutieren, wie wir das sonst auch tun, mit Vergleichsstudien usw. usf.

Dann vielleicht noch eine weitere Bemerkung: Wenn wir uns angesichts all der Medikamente, die wir heute zur Verfügung haben und die auf molekulargenetischer Ebene wirken – wir haben da quasi einen Paradigmenwechsel –, die einzelnen Verläufe angucken und wenn es auch Hunderte und Tausende sind, dann haben wir immer diese Waterfall Plots, obwohl diese Patienten „ein- und dieselbe“ genetische Erkrankung haben. So dieselbe Erkrankung ist es nicht; das ist hier sicherlich nicht anders.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Steinhagen-Thiessen. – Frau Wenzel-Seifert, Nachfrage, bitte.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich muss gestehen, ich finde es immer noch schwierig, hier eine ganz klare Abgrenzung zu finden und auszuschließen, dass die Patienten, die in diesen einarmigen Studien eingeschlossen sind, nicht doch auch welche mit milden Verlaufsformen sind. Ich bin jetzt eben gerade ein bisschen desillusioniert worden, als gesagt wurde, an einer Enzymaktivität alleine ließe sich das auch nicht festmachen. Da hatte ich so ein bisschen Hoffnung, dass das vielleicht ein Kriterium wäre. Aber welches Kriterium haben wir denn, wenn wir hier Patienten in diesem Arm relativ frühzeitig behandeln, sicher zu sagen, die gehören in die eine Gruppe, also in die schwerst betroffene, in die

Wolman-Gruppe, aber nicht in die andere? Ich habe jetzt irgendwie das Gefühl gehabt, es gibt durchaus einen fließenden Übergang. Bis dato war ich eigentlich der Meinung, das wäre etwas weiter auseinander, ein Gap dazwischen, aber nach den Ausführungen, die ich eben von Ihnen, Frau Hardenberg, gehört habe, bin ich jetzt etwas verwirrt worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wenzel-Seifert, nicht für Ihre Verwirrung, sondern für die Frage. – Frau Hardenberg versucht die Verwirrung zu beseitigen; dann geht es aber auch weiter. Die Frage wird natürlich auch an die Kliniker gestellt. – Frau Hardenberg, Sie waren die Erste.

**Frau Dr. Hardenberg (Alexion):** Ich wollte natürlich nicht durch meine Ausführungen hier Verwirrung stiften. Es ist tatsächlich so, dass die Säuglinge schwerstkrank sind, und das sehen Sie innerhalb von wenigen Wochen, wenn sie symptomatisch werden. Das sehen Sie in der Population der Kinder und Erwachsenen nicht. Wir hatten ja die CL06-Studie für Patienten ab dem achten Lebensmonat geöffnet, und wir haben gesehen, dass der jüngste Patient mit drei Jahren in die Studie gekommen ist. Es gibt hier keine uns bekannten fließenden Übergänge, sondern das ist wirklich ein ganz harter Cut. Entweder sie haben eine Zeitraffererkrankung und sie sterben innerhalb von ein paar Monaten, oder aber sie sind eigentlich unauffällig. Dass diese medizinische Vorgeschichte von den Patienten natürlich erhoben wird und hier der eine oder andere schon mit zwei oder drei Monaten mal eine Hepatomegalie oder eine erhöhte Transaminase hatte, das war aber nicht weiter auffällig. Danach ist nichts passiert. Die Kinder sind vollkommen unauffällig und werden dann erst mit zwei, drei, vier oder fünf Jahren klinisch wirklich auffällig. Wir haben hier eine Riesendiskrepanz zwischen den beiden Populationen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Vielleicht können Sie noch etwas ergänzen, Herr Niederau, Herr Canbay oder Frau Steinhagen-Thiessen? – Herr Niederau, Sie hatten es ja eben am Anfang es so plastisch beschrieben. Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Niederau (DGVS):** Man kann natürlich die Natural-History-Kohorte nicht mit der Kohorte in der Studie eins zu eins vergleichen. Das ist eben keine randomisierte langfristige Studie; sonst könnte man das. Aber es ist ja eigentlich auch egal, ob Sie jemanden mit zwei Monaten, mit vier Monaten oder mit sieben Monaten diagnostizieren. Die sind nach drei, vier Jahren alle tot; alle. Ganz viele leben noch unter der Sebelipase-Therapie, sodass ich es ein bisschen schwierig finde, die Kohorten zu vergleichen. Die können Sie eben nicht vergleichen, weil sie nicht randomisiert sind. Die Falschen haben wir bestimmt nicht behandelt; denn alle, die im jungen Alter diagnostiziert werden, sterben. Punkt! Das ist eben so.

Ich bin nicht ganz so sicher wie Frau Hardenberg, dass es nicht doch vielleicht einen fließenden Übergang gibt; denn wir können ja nicht so richtig erklären, warum es diesen Cut geben soll. Bei anderen Enzyersatz-Therapien, bei lysosomalen Speicherkrankheiten, ist es ja auch so. Bei M. Gaucher gibt es auch die Typen 1, 2 und 3. Da ist früher immer gesagt worden, ja, die unterscheiden sich auch total. Da sind wir im Zweifel. Aber es ist ja auch egal. Wenn Sie im jungen Kindesalter oder Babyalter diagnostizieren, ist es egal, ob die Kinder zwei, vier oder acht Monate sind. Dann werden sie sterben, wenn sie nicht therapiert werden. Deswegen finde ich die Debatte nicht hilfreich, was diesen Punkt angeht. Sie haben völlig recht: Die Betroffenen kann man nicht vergleichen, nein. Aber man kann sie insofern vergleichen, als alle, die früh erkannt und diagnostiziert werden, sonst verstorben wären. Das kann man durchaus sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Canbay, bitte.

**Herr Prof. Dr. Canbay (RUB):** Wenn man die Daten genauer sieht, so sind es eben sehr wenige Patienten. Ich glaube das, was Herr Niederau gesagt hat. Wahrscheinlich könnten wir, wenn wir viel mehr Patienten sähen, Patiententypen daran erkennen, dass eben einige einen massiven Mangel in der Konzentration haben und einige weniger. Deshalb zieht sich das auch ins Erwachsenenalter. Es wird wahrscheinlich unterschiedliche Typen geben. Wir haben das zwar jetzt Wolman und CESD genannt, aber wahrscheinlich gibt es unterschiedliche Typen mit unterschiedlicher Ausprägung des Enzymmangels. Aus der Historie heraus kann man sehr, sehr gut sehen: Je stärker der Mangel ist, umso schneller treten die Symptome auf und ist die Mortalität natürlich deutlich erhöht. Wenn wir genügend Enzyme haben, zieht sich das auch ins spätere Alter, in dem die Patienten aufgrund des Lipidstoffwechsels eine Leberzirrhose oder einen Herzinfarkt entwickeln. Daher glaube ich, dass wir momentan zu wenige Daten von Patienten haben. Wahrscheinlich werden sich in den nächsten Jahren auch unterschiedliche Typen des LAL-Mangels darstellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert hat noch eine Nachfrage. – Bitte.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Wenn ich das jetzt richtig verstanden habe, vor allem Herrn Niederau, dann ist diese Wolman-Gruppe vor allen Dingen dadurch charakterisiert, dass sie innerhalb von einem Jahr verstirbt; ob das jetzt mit drei Monaten, vier oder sechs ist, ist nicht so relevant. Aber nach zwölf Monaten sind sie eigentlich zum allergrößten Teil verstorben, und es ist unwahrscheinlich, dass es da einzelne mit irgendwelchen Subtypen oder vielleicht mit einer noch ganz niedrigen Enzymaktivität gibt, die es dann trotzdem zwei, drei, vier Jahre schaffen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Professor Niederau.

**Herr Prof. Dr. Niederau (DGVS):** Im Prinzip haben Sie mich richtig verstanden; genauso würde ich das sehen. Es gibt eben in der Literatur einzelne Kasuistiken: Wenn man die ganz wenigen Wolman-Kinder sieht, die zwei oder drei Jahre gelebt haben, dann sind das diejenigen, die stammzeltransplantiert oder lebertransplantiert worden sind. Ich glaube, 46 Monate war die älteste Stammzelltransplantierte, und eine Lebertransplantierte war um die zwei Jahre. Die gar nicht Behandelten sind etwa nach einem Jahr tot, ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, aber bei den anderen hat es dann eben eine massive Intervention gegeben.

**Herr Prof. Dr. Niederau (DGVS):** Ja, klar, aber trotzdem kein Langzeitüberleben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Es geht ja jetzt um die fließenden Übergänge. Okay, danke schön. – Herr Niemann, bitte.

**Herr Dr. Niemann:** Ich muss trotzdem noch mal in dieselbe Kerbe hauen und auf die Frage eingehen. In Bezug auf die Studie CL03 und auch die Studie CL08, die jetzt neu vorgelegt wurden, ist die Kernfrage für uns: Sind das wirklich ausschließlich Patienten mit Wolman-Phänotyp? Das ist für uns der Kernpunkt, und das ist mir jetzt immer noch nicht klar geworden. Dazu hätten wir uns vom pU weitere Daten gewünscht, wenn möglich, zum Beispiel zur Restaktivität des LALs oder vielleicht auch zur Gensequenzierung, weil diese Unsicherheit meines Erachtens immer noch nicht ausgeräumt ist. – Ich sehe gerade, der pU möchte dazu etwas sagen.

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

**Frau Dr. Hardenberg (Alexion):** Vielen Dank. – Die Gensequenzierung hatte ich gerade schon einmal angesprochen: Uns liegen jetzt die Vergleichsuntersuchungen aus den verschiedenen Studien vor. Wir sehen eben, dass die gängige Mutation, die sogenannte Exon 8 Splice Junction Mutation, bei den Kindern und Erwachsenen vorkommt, aber in der Säuglingspopulation so gut wie gar nicht. Wir sehen insgesamt wenig Überschneidungen, was gleiche Mutationen in den beiden Populationen angeht.

Die Laboranalyse der Enzymaktivität ist, wie von Herrn Professor Niederau schon angesprochen, nicht so gut, dass wir daran wirklich die Enzymaktivität auf minimaler Ebene messen können und somit sagen können: Okay, das ist jetzt ein Wolman-Kind, und das ist ein Kind bzw. Erwachsener aus der anderen Population. Das funktioniert leider mit der Enzymaktivitätsmessung nicht. Wir können bei allen nachweisen: Sie haben eine deutlich erniedrigte Enzymaktivität und sind definitiv Patienten mit LAL-Mangel. Aber diese feine Unterscheidung, ob ich jetzt 0,1 Prozent oder 1,1 Prozent Enzymaktivität habe, schafft leider im Moment kein Assay. Das heißt, wir gehen nach dem klinischen Verlauf, wir können uns an den Mutationen orientieren und im Vergleich eben dann das Sterbealter bzw. den Therapiestart hinzuziehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Hardenberg. – Herr Niemann? Frau Wenzel-Seifert sagte ja eben, sie hätte es gerne, wenn es da so einen einfachen Prädiktor gäbe, anhand dessen man unterscheiden könnte. Da ist schon gesagt worden: Geht nicht. Jetzt kommen wir eigentlich wieder an den gleichen Punkt. Herr Niemann, zufrieden, oder unzufrieden/zufrieden?

**Herr Dr. Niemann:** Ja. Ich möchte trotzdem noch mal nachfragen. Liegen diese Daten zu der Mutation oder zu den Mutationen im Dossier vor und sind sie tatsächlich so, dass man sie für die Abgrenzung von Wolman-Phänotyp und dem CESD verwenden kann? Zum anderen zur LAL-Aktivität. Es mag ja sein, dass es unsicher ist. Nichtsdestotrotz wäre es gut, wenn wir uns diese Daten zumindest anschauen könnten, auch wenn die Ergebnisse damit eine gewisse Unsicherheit haben.

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

**Frau Dr. Hardenberg (Alexion):** Die Ergebnisse liegen mit den mitgeschickten Patienten Listings vor. Wir können sie sicherlich noch mal nachreichen. Was die Enzymaktivität angeht, funktioniert das leider so nicht. Wir würden uns auch wünschen, dass es möglich wäre, dass wir anhand der Aktivität das Ganze unterscheiden könnten. Das wäre sicherlich einfacher für alle Beteiligten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Niemann, okay?

**Herr Dr. Niemann:** Dann habe ich noch eben eine Frage an die Kliniker, ob die genannte Mutation als Abgrenzungskriterium zwischen CESD und Wolman-Phänotyp geeignet ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann haben wir Herrn Professor Niederau.

**Herr Prof. Dr. Niederau (DGVS):** Ja, statistisch ist das so, dass sich die Gruppen von der Mutation her deutlich unterscheiden. Im Einzelfall können Sie das aber, glaube ich, nicht tun. Wenn Sie ein Kind mit vier Monaten diagnostizieren, weil es schwer krank ist, aber irgendeine Mutation hat, die für einen Erwachsenentyp sprechen würde, würde Sie es ja auch behandeln, natürlich. Sie werden kein Risiko eingehen wollen, dass der Säugling in sechs Monaten tot ist. Also, das kann man so nicht sagen, glaube ich.

Ich kann aber sagen: Wir kennen viele lysosomale Speichererkrankungen. Bei fast keiner dieser Speichererkrankungen können Sie von der Höhe des Restenzym richtig auf den klinischen Verlauf schließen, weil das überall schwierig zu messen ist. Außerdem haben Sie überall auch das Problem, dass Sie nicht ganz sicher sein können, welcher Genotyp zu welchem Phänotyp gehört, im Einzelfall jedenfalls; statistisch schon. Mit einem Scherkamm können Sie das auch; da können Sie sagen, das ist sehr wahrscheinlich ein milder Typ oder ein schlimmer Typ, im Einzelfall aber eben nicht. Deswegen sind für die Kliniker immer die klinische Ausprägung, das Alter, die Diagnose, die Schwere der Erkrankung das A und O, und die Genetik und auch die Enzymmessung kommen an zweiter und dritter Stelle.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzend vielleicht noch etwas von Frau Steinhagen oder Herrn Canbay, oder ist das okay? – Frau Steinhagen. – Sie müssen das Mikro einschalten, Frau Professor.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Charité):** Ich habe das eben schon versucht zu sagen. Wir haben es auch bei uns im Stoffwechsel-Centrum viel mit Patienten zu tun, die eine genetische Erkrankung haben. Keine dieser Erkrankungen ist, auch wenn Sie sozusagen die Genetik aus dem Labor bekommen, der anderen gleich. Das ist so, und das muss man, glaube ich, als Kliniker so auch akzeptieren. Und was hier eben gesagt wurde, ist richtig: Wir haben den Phänotyp, und wir haben den Genotyp, wir haben den klinischen Verlauf, und das zusammen macht für uns die Diagnose. Auch in dieser Abwägung, egal ob bei dieser Krankheit oder bei anderen, ist dann natürlich auch immer für uns das Entscheidungskriterium: Behandeln, ja/nein. Es ist nicht so, dass man, wenn man eine Molekulargenetik machen lässt, dann eine glasklare Diagnose hat. Das ist leider nicht so. Deshalb sagte ich vorhin auch diese typischen Worte, wenn man Krankheiten anguckt, die häufiger vorkommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Canbay, Ergänzung oder okay?

**Herr Prof. Dr. Canbay (RUB):** Ich bin natürlich damit auch einverstanden. Letztendlich ist es im Grunde egal, Phänotyp oder Genotyp; letztendlich führt es eben zu einer Begrenzung der Lebensdauer. Wie ich anfangs erwähnt habe, brauchen wir wahrscheinlich mehr Daten. Wenn wir viel mehr Patienten haben, wird irgendwann einmal eine Clusterisierung stattfinden. Aber momentan haben wir zu wenige Patienten, um sagen zu können: Wir können das so besser einordnen. Ich glaube, das braucht eben einfach viel mehr Daten, um tatsächlich festzustellen, welche Patienten zu welcher Gruppe gehören. Ob das LAL-Typ 1, 2 oder 3 ist, das wird sich mit wachsender Zahl sicherlich einordnen lassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich noch mal Frau Teupen dazu und Frau Wenzel-Seifert dazu. Dann würde ich aber gern die FB Med auch mal zu Wort kommen lassen. – Frau Teupen, bitte schön, und dann Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Teupen:** Vielen Dank. – Ich glaube, es ist gerade schon klar gesagt worden, dass bei dieser Erkrankung Morbus Wolman eigentlich das klinische Erscheinungsbild das Relevante ist. – Sie würden auch davon ausgehen, dass man so früh wie irgend möglich behandeln muss, wenn klar ist, dass diese Kinder mit dieser schweren Erkrankung in der Klinik sind?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Klar. Also, ich protokolliere jetzt allseitiges Nicken sowohl von Herrn Professor Niederau wie von Herrn Professor Canbay und von Frau Steinhagen-Thiessen. – Frau Teupen, weitere Frage?

**Frau Teupen:** Danke, das hat sich erledigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann haben wir noch mal Frau Wenzel-Seifert dazu und dann die FB Med.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Es tut mir leid, dass ich noch mal auf die Frage zurückkommen muss. Ich denke, Herr Niemann und ich machen es uns hier gerade nicht einfach, sondern wir versuchen herauszufinden, ob man hier einen historischen indirekten Vergleich machen kann. Wir haben nun mal keine RCT, wo die Patienten randomisiert sind.

Es ist in dieser historischen Kontrolle ziemlich eindeutig, dass es sich um Wolman-Kinder handelt; denn sie sind ja alle verstorben, bevor sie zwölf Monate alt waren. Aber in diesen beiden Interventionsstudien, in den einarmigen Studien, haben sie halt nun mal länger gelebt: Aufgrund der Therapie oder vielleicht, weil es sich eben im Einzelfall nicht um ein Wolman-Kind handelt, sondern um irgendeines, was so in dem fließenden Übergang zu der zweiten extremeren und gutartigeren Ausprägung ist? Wir müssen irgendetwas finden, womit wir das klar abgrenzen können. An dem Verlauf – verstorben nach zwölf Monaten – können wir es offensichtlich nicht, sondern wir müssen wissen: Welche Kriterien machten, bevor die Therapie begonnen hat, deutlich, dass es sich hier tatsächlich um eine Gruppe von Kindern handelt, die nach zwölf Monaten verstorben ist? Nur dann können wir diesen indirekten Vergleich heranziehen.

Es ist also keine Bösartigkeit, dass wir so fragen, sondern wir müssen irgendwie versuchen, diesen indirekten Vergleich heranzuziehen oder auch nicht, wenn die Unsicherheiten zu groß sind. Das war bei der Erstbewertung so, und deswegen fragen wir hier so hartnäckig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke, Frau Wenzel-Seifert, wobei Bösartigkeit dem G-BA generell wesensfremd ist. Vor diesem Hintergrund ist es ja logisch: Wenn wir hier ein anderes Patienten-klientel als die Morbus-Wolman-Kinder haben, dann haben wir natürlich auch eine ganz andere Ergebnisqualität; das ist ja ganz logisch. – Dazu hatte sich Frau Dr. Hardenberg gemeldet.

**Frau Dr. Hardenberg (Alexion):** Ganz kurz von meiner Seite. Wenn wir uns die Patienten anschauen, so hatten 80 Prozent aus beiden Studien eine Gedeihstörung; das heißt, ihr Gewicht lag unterhalb der 10. Perzentile der entsprechenden Altersgruppe. Das ist nach WHO-Kriterien untergewichtig, und zwar ordentlich untergewichtig. Des Weiteren hatte ich vorhin unseren quasi letzten Patienten angesprochen, der mit 5,8 Monaten auf Therapie gekommen ist. Der Patient hatte eine hochgradige Hepatomegalie, er hatte eine hochgradige Ascites, eine extreme abdominelle Distension, Tachypnoe und war insgesamt in Richtung Leberversagen unterwegs. Das heißt, wenn man sich die Patienten, was ich ihnen jetzt natürlich nicht so detailliert erklären kann, im Einzelnen anschaut, wie krank sie zu dem Zeitpunkt waren, als sie auf Therapie gekommen sind, ist klar: Sie hätten nicht mehr lange gelebt. Das ist nicht nur ein bisschen Lebervergrößerung oder dass sie schlecht essen und Durchfall und Erbrechen haben, sondern diese Kinder verhungern letzten Endes. Sie versterben an ihrer Gedeihstörung und an ihrem Leberversagen. Jeder einzelne Patient, der in diese Studie eingeschlossen wurde, hat eine enorm hohe Krankheitslast.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Hardenberg. – Frau Emmermann, Sie hatten sich noch dazu gemeldet.

**Frau Emmermann (Alexion):** Ich wollte gerne noch darauf hinweisen, dass diese Überlebensvorteile der behandelten Kinder tatsächlich ja dramatisch sind. Das muss man vielleicht einbeziehen. Es ist ganz klar, dass eine historische Vergleichsgruppe nicht den Idealfall darstellt, aber natürlich war es

unter ethischen Gesichtspunkten auch nicht anders denkbar, als diese Patienten natürlich alle zu behandeln. Deswegen konnte man keine entsprechende Kontrollgruppe aufbauen. Und selbst wenn man sich jetzt vorstellen würde, dass es eine gewisse Unsicherheit hinsichtlich der Zuordnung der Kinder gäbe, dann wäre aber immer noch nicht erklärlich, dass es diesen absolut dramatischen Überlebensvorteil gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, gut, Frau Wenzel-Seifert, hat versucht herauszuarbeiten – das ist ja der eigentlich springende Punkt –: Wenn man mehr CESD hätte als Wolman, dann hätte man ja schon eine gewisse Veränderung in der Effektrichtung per se. Was heißt, das ist eine Veränderung in der Effektrichtung? – Man hätte dann doch deutlichere Effekte. Und da ist eben, glaube ich, das entscheidende Problem: Wie kann man das abgrenzen? – Die FB Med, Frau Bartz und Frau Rissling. – Bitte schön, Frau Bartz.

**Frau Bartz:** Vielen Dank. – Ich habe eine Frage zu der Studie CL02. Hier geht es mir konkret noch mal um die offene Studienphase. In den Analysen war geplant, dass eine Verschiebung der Visiten für diejenigen Patienten durchgeführt werden sollte, die auf Placebo randomisiert wurden, und hier relativ zu Woche 22, während für die Patienten, die auf Sebelipase alfa randomisiert wurden, keine Verschiebung der Visiten erfolgte. Wir hatten in der Nutzenbewertung an mehreren Stellen adressiert, dass nicht ersichtlich ist, wie die Verschiebung der Visiten vorgenommen wurde, da diese zum Teil mehr als 22 Wochen umfassen. Als Beispiel sei hier die Auswertung zum FACIT Fatigue genannt. Hier wurden die Wochen 100 in der Sebelipase-Alfa-Gruppe 148 Wochen in der Placebogruppe gegenübergestellt. Deshalb noch mal unsere Frage an Sie, an den pharmazeutischen Unternehmer: Können Sie uns noch mal erklären, wie die Verschiebung der Visiten erfolgte und weshalb es zu möglichen Abweichungen von mehr als 22 Wochen kommt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bartz. – Wer macht das? Frau Hardenberg?

**Frau Dr. Hardenberg (Alexion):** Die Information würde ich Ihnen nachliefern. Diese Frage kann ich ad hoc nicht beantworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt habe ich Probleme mit meiner Stummschaltung. – Okay, Frau Bartz weiter, oder war das die einzige Frage?

**Frau Bartz:** Von meiner Seite war es das; ich gebe zu meiner Kollegin, Frau Rissling.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Rissling, bitte.

**Frau Rissling:** Ich habe sogar drei Fragen, einmal auch zur Studie CL02, würde aber gern erst mal eine Frage zum Register stellen. Bezogen auf das Register haben wir in der Nutzenbewertung für die Kinder- und Erwachsenenpopulation adressiert, dass uns speziell für die Patienten, die mit Sebelipase alfa behandelt worden sind, Angaben zum Alter bei Einschluss in das Register fehlen, aber auch, wie viele Personen bereits vor Registereinschluss unter einer Sebelipase-Behandlung standen; aber auch Angaben zu Beobachtungsdauern fehlen für die Patientenpopulation. Diese Angaben wurden auch in der Stellungnahme nicht zusammenfassend eingereicht. Unsere Frage wäre hier erst mal, ob Sie uns jetzt Informationen dazu geben könnten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Rissling. – Frau Hardenberg.

**Frau Dr. Hardenberg (Alexion):** Zum einen sind die Patienten ja im Schnitt zwei Jahre im Rahmen des Registers behandelt worden und insgesamt am längsten vier Jahre, wenn ich die Fragestellung richtig verstanden habe. Ich war eigentlich der Meinung, dass wir das Alter der Patienten in unserer Stellungnahme nachgereicht haben, würde aber darum bitten, dass wir das noch mal nachreichen dürfen, weil ich das ad hoc bei mir in den Unterlagen nicht finde.

**Frau Rissling:** Es geht auch konkret um die Studienpopulation, und für die Studienpopulation konnten wir diese Daten nicht in einer zusammenfassenden Darstellung finden.

**Frau Dr. Hardenberg (Alexion):** Okay, alles klar. Das liefern wir Ihnen nach.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Nächste Frage, Frau Rissling.

**Frau Rissling:** Ich habe dann noch zwei Fragen zu der Studie CL02, nämlich zu der doppelblinden Phase. Sie haben hier Effektschätzer für den FACIT Fatigue, den CLDQ oder auch den PedsQL eingereicht. Wir haben bereits in der Nutzenbewertung angemerkt, dass uns unklar ist, inwieweit bei der Berechnung der Effektschätzer eine Adjustierung gemäß den a priori definierten Stratifizierungsfaktoren vorgenommen worden ist. Hier stelle ich erst mal die Frage, ob Sie uns jetzt Informationen dazu geben könnten.

Die zweite Frage bezieht sich auf die Effektschätzer, die Sie für die Sicherheitsendpunkte eingereicht haben. Hier haben Sie diese in Modul 4 zusammenfassend für die UEs eingereicht, nicht jedoch auf SOC- und PT-Ebene, insbesondere für alle UEs, schweren UEs oder aber auch UEs von besonderem Interesse. Uns würde hier natürlich auch interessieren, ob das bestimmte Gründe hat, weil diese im Rahmen der Stellungnahmen auch nicht nachgereicht worden sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Rissling. – Frau Hardenberg.

**Frau Dr. Hardenberg (Alexion):** Müsste ich entsprechend noch mal nachreichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Nächste Frage, Frau Rissling.

**Frau Rissling:** Aber könnten Sie denn schon etwas zu den Stratifizierungsfaktoren sagen, inwieweit Sie hier eine Adjustierung vorgenommen haben? Diese Angaben fehlen im Dossier.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hardenberg.

**Frau Dr. Hardenberg (Alexion):** In der Randomisierung haben wir nach Alter – jünger und älter als 12 Jahre –, nach Höhe des ALT-Levels und nach Einnahme von lipidsenkenden Medikamenten stratifiziert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Rissling?

**Frau Rissling:** Ich habe keine weiteren Fragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer hat sonst noch Fragen? – Ich sehe eine Wortmeldung von Herrn Professor Niederau. – Bitte schön, Herr Professor Niederau.

**Herr Prof. Dr. Niederau (DGVS):** Ich habe gerade eben noch einmal das mittlere Alter in der Therapie in den Studien CL03 und CL08 nachgeguckt. Das sind 3,0 und 2,8 Monate. Das sind Wolman-Kinder; klinisch sind das Wolman-Kinder. Das sind keine CESD-Kinder; das gibt es nicht. Wenn in



diesem Alter irgendetwas mit Gedeihstörungen erzählt wird, dann wird man sterben. Davon gibt es überhaupt keine Ausnahmen. Deswegen Vergleichbarkeit hin oder her, ob das jetzt ein bisschen früher oder eins bis zwei Monate geht: Das sind alles Wolman-Kinder gewesen. Das ist für mich eindeutig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich noch Frau Emmermann vom pU, dann Herrn Niemann, GKV-SV, und dann noch mal Frau Bartz von der FB Med. – Bitte schön, Frau Emmermann.

**Frau Emmermann (Alexion):** Die Frage ist bereits beantwortet worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke. – Herr Niemann, bitte.

**Herr Dr. Niemann:** Ich habe noch eine Frage an Herrn Professor Niederau zu den Patienten mit CESD. Der pU gibt hier in seinem Dossier an, dass es 30 bis 60 Patienten sind. Bei der Erstbewertung lag die Obergrenze deutlich höher, nämlich bei 840 Patienten. In Ihrer schriftlichen Stellungnahme sprechen Sie diagnostische Defizite an. Wie ordnen Sie die Patientenzahlen zu CESD in Deutschland ein?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Niederau, fangen wir mit Ihnen an.

**Herr Prof. Dr. Niederau (DGVS):** Die Frage ist gut, aber keiner kann sie richtig beantworten. Ich kann Ihnen nur meine persönliche Meinung sagen.

Meine persönliche Meinung ist inzwischen, dass die Patientenzahlen zumindest für die CESD-Patienten vor einigen Jahren etwas zu hoch bewertet wurden. Ich glaube also, dass die Prävalenz heute eher etwas niedriger einzuschätzen wäre, als ich dies vor fünf Jahren getan hätte. Es mag alles sein, dass die Leute nicht diagnostiziert werden – das ist überhaupt nichts Schlechtes –; aber viele haben sich in Deutschland durchaus Mühe gegeben, die Patienten zu erkennen. Es ist schon sehr schwierig. Aus meinem Gefühl würde ich sagen, dass die heutige Einschätzung der etwas niedrigeren Prävalenz wahrscheinlich eher richtig ist als das, was man vor fünf Jahren gesagt hätte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Haben die anderen dazu auch eine Meinung, Frau Steinhagen oder Herr Canbay, oder schließen Sie sich dem an, was Herr Professor Niederau gesagt hat? – Nicken bei beiden; dann ist das so protokolliert. – Frau Bartz hat ihre Wortmeldung zurückgezogen. – Herr Niemann, war Ihre Frage damit beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage?

**Herr Dr. Niemann:** Ich bin ein bisschen irritiert, weil das ja nicht ein bisschen niedriger ist. Das ist ja um einen Faktor über zehn extrem niedriger. Aber ansonsten hat sich die Frage erledigt, ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, wunderbar. – Frau Emmermann vom pharmazeutischen Unternehmer, bitte.

**Frau Emmermann (Alexion):** Zu der Frage der Patientenzahlen wollte ich noch etwas hinzufügen. Es gibt natürlich in dem Bereich dieser sehr seltenen Erkrankung insgesamt eine sehr limitierte Datenlage. Wir stützen uns jetzt in erster Linie auf die Annahmen des NICE in England zur Prävalenz des LAL-Mangels im Kindes- und Erwachsenenalter, die sich auf tatsächlich diagnostizierte Fälle stützen. Da geht man davon aus, dass es 0,038 bis 0,075 Betroffene mit dem LAL-Mangel pro 100.000 Einwohner im Kindes- und Erwachsenenalter gibt.

Es wurden auch andere Studien publiziert. Dabei handelte es sich aber vor allen Dingen um Allelfrequenzstudien, und das führte höchstwahrscheinlich zu einer deutlichen Überschätzung der Patientenzahlen, da in diesen Fällen tatsächlich nur Merkmalsträger und nicht Erkrankte untersucht wurden. Außerdem sehen wir natürlich auch aus der Versorgungsrealität aus den letzten Jahren, dass diese hohen Limits aus der ersten Nutzenbewertung sich ganz und gar nicht zeigen. Im Patientenregister wurden zum Beispiel zum Stand des Datenschnitts zum 1. Juni 2020 insgesamt 155 europäische Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter in diesem Register eingeschlossen, von denen dann insgesamt 36 aus diversen Gründen aus der Studienpopulation ausgeschlossen wurden, sodass wir davon ausgehen, dass mindestens 136 und maximal 140 europäische Patienten als bestätigte Fälle mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter im Register eingeschlossen wurden. Fünf davon sind tatsächlich in Deutschland ins Register eingebracht worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Emmermann. – Jetzt habe ich noch mal Frau Wenzel-Seifert, Kassenärztliche Bundesvereinigung. – Bitte schön, Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich habe dann doch noch mal eine Frage zum Erkrankungsalter oder zu dem Alter, wann Patienten mit der CESD diagnostiziert werden. Diese Daten muss es ja aus der Ära vor Sebelipase geben. Ich habe irgendwas von einem Alter von 18 Jahren gelesen; das erscheint mir etwas hoch gegriffen zu sein. Was ist Ihre Erfahrung bzw. was ist da publiziert, wann wird das durchschnittlich diagnostiziert, werden sie symptomatisch, und was sind so die frühesten Fälle, die Sie kennen oder von denen Sie gehört oder gelesen haben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Wer kann dazu was sagen? Frau Steinhagen-Thiessen war am schnellsten.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Charité):** Unser Fall ist diagnostiziert worden, als es noch keine Behandlung gab. Da war der Patient, glaube ich, sechs oder sieben Jahre alt. Wir haben dann im Jugendlichenalter angefangen, ihn zu behandeln.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Das ist jetzt Ihr Einzelfall.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Charité):** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hardenberg.

**Frau Dr. Hardenberg (Alexion):** Aus der Literatur wissen wir, dass die Patienten im Schnitt mit fünf Jahren diagnostiziert werden. Das sehen wir so auch in unseren Studien.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Ich sehe, Herr Professor Niederau nickt, Herr Canbay nickt auch. Okay. – Frau Wenzel, okay?

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ja, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann schaue ich mal: Weitere Fragen? – Herr Niemann, bitte schön, noch einmal.

**Herr Dr. Niemann:** Den Punkt, den Frau Wenzel-Seifert gerade hatte, muss ich auch noch mal aufgreifen. Ich habe gerade noch mal nachgeguckt. In dem Register waren aber schon Patienten inkludiert, die im Kindes- und Erwachsenenalter die Gedeihstörung hatten, und in der Studie LAL-CL02 waren zumindest Patienten drin, die ihre ersten LAL-D-Symptome im Säuglingsalter hatten. Das woll-

te ich nur kommentieren, dass es da möglicherweise dann doch Patienten gibt, die auch schon im Säuglingsalter anscheinend eine CESD haben. Zumindest sind sie so in der Studie CL02 und anscheinend auch im Register eingeordnet. Auch wenn es sicherlich nicht viele Patienten sind, aber ein paar sind dabei.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Dr. Hardenberg.

**Frau Dr. Hardenberg (Alexion):** Diese Patienten hatte ich vorhin in meinen Ausführungen angesprochen, und zwar haben wir in der medizinischen Vorgeschichte der Patienten Hinweise darauf gehabt, dass zum Beispiel mal eine Hepatomegalie im Alter von zwei Jahren oder Durchfall und Erbrechen im Alter von drei oder vier Monaten aufgetreten waren. Dann kam eben dieser lange Zeitraum, in dem bei den Patienten nichts passiert ist. Die sind dann im Alter von drei, vier oder fünf Jahren symptomatisch geworden und sind dann diagnostiziert worden. Also, das ist wirklich die medizinische Vorgeschichte, wo vereinzelt mal in dem Alter Symptome gefunden wurden und sie im Rahmen der Studie auch dokumentiert wurden. Aber die Diagnose ist dann bei diesen Kindern deutlich später erfolgt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Hardenberg. – Herr Niemann, ist das okay für Sie?

**Herr Dr. Niemann:** Ja, okay.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Weitere Fragen? – Ich sehe niemanden mehr. – Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer, sofern das gewünscht ist, die Gelegenheit geben, die wesentlichen Gesichtspunkte aus seiner Sicht noch einmal zusammenzufassen. Möchten Sie das tun? Wenn ja, wer? – Bitte schön, Frau Emmermann.

**Frau Emmermann (Alexion):** Herzlichen Dank für die Gelegenheit der Erörterung von Sebelipase alfa. Zusammenfassend möchten wir festhalten, dass Sebelipase alfa die einzige verfügbare und auch lebensrettende Therapie des LAL-Mangels ist. Wir haben das sehr intensiv diskutiert, und die Experten haben dazu auch ausführlich Stellung genommen.

Die Therapie ermöglicht den Säuglingen mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel das Überleben und hat in beiden Patientengruppen einen klaren positiven Effekt auf die Morbidität. Wir sind allen Auflagen zur Verbreiterung der Evidenzbasis bei dieser äußerst seltenen Erkrankung vollumfänglich nachgekommen. So sollte in der Gesamtschau aller Daten bezüglich der Mortalität, der Morbidität, der Sicherheit und damit insgesamt dem patientenrelevanten Nutzen von Sebelipase alfa die erneute Nutzenbewertung konsistent mit der ersten Bewertung ausfallen. – Herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Emmermann, für diese zusammenfassende Bewertung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers. – Danke an die klinischen Experten, die uns jetzt hier zu diesem doch sehr wichtigen Therapiegebiet Rede und Antwort gestanden haben. Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen.

Ich muss nur den pU noch um Folgendes bitten: Die Daten, die adressiert worden sind und noch nachgeliefert werden sollen, müssten noch kommen – das ist ganz klar –, und zwar bis Ende der Woche. Das waren ja Sachen, die Sie gesucht haben, Frau Hardenberg. die müssen ja irgendwo auffindbar sein. Da müssen wir nachher mal die Ordner sortieren, und dann finden wir das. Wir sind ein bisschen unter Zeitdruck, weil wir übernächste Woche schon beraten müssen. Deshalb brauchen wir eben die Daten.

Ich bedanke mich, und damit schließen wir diese Anhörung. Einen schönen Tag noch!

Schluss der Anhörung: 16:06 Uhr