

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

**hier: Wirkstoff Lumasiran (D-622)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 10. Mai 2021  
von 14:00 Uhr bis 14:50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Schmeil  
Frau Dr. Rüger  
Frau Dr. Thomsen  
Frau Dr. Becker

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

Frau Baumann  
Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmer für das **Uniklinikum Essen (UKE)**:

Herr Prof. Dr. Pape

Angemeldeter Teilnehmer für die **Charité**:

Herr Prof. Knauf

Angemeldeter Teilnehmer für das **Uniklinikum Hamburg-Eppendorf**:

Herr Dr. Oh

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, heute Anhörungstag, hier konkret Stellungnahmeverfahren Lumasiran zur Behandlung der PH1. Basis dieser Orphananhörung nach § 35 a ist die Dossierbewertung des G-BA, hier namentlich der Fachberatung Medizin vom 1. April dieses Jahres. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen zum einen der pharmazeutische Unternehmer, das ist die Firma Alnylam Germany GmbH, dann hat Stellung genommen Herr Professor Lars Pape, Direktor der Klinik Kinder- und Jugendmedizin II vom Uniklinikum Essen, Herr Professor Felix Knauf, Facharzt für Innere Medizin und Nephrologie an der Charité Berlin und Herr Dr. Oh, Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin vom Uniklinikum Hamburg-Eppendorf, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, da wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen, damit das entsprechend protokolliert ist. Für den pharmazeutischen Unternehmer Alnylam Germany GmbH müssten anwesend sein Herr Schmeil, Frau Dr. Rüger, Frau Dr. Thomsen und Frau Dr. Becker, von den Klinikern weiß ich nicht, ob er mittlerweile eingewählt ist, Herr Professor Pape, Herr Professor Knauf, Herr Dr. Oh, für den BPI Frau Baumann und Herr Dr. Wilken. Herr Dr. Rasch vom vfa müsste auch noch da sein. Okay. – Frage in die Runde: Ist noch jemand da, der nicht adressiert wurde? – Keiner. Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, auf die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte einzugehen. Danach würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Schmeil. Bitte schön, Herr Schmeil, Sie haben das Wort.

**Herr Schmeil (Alnylam):** Herzlichen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir freuen uns, heute wieder bei Ihnen zu sein, diesmal um Stellung zur Nutzenbewertung unseres neuen Wirkstoffs Lumasiran zur Behandlung der primären Hyperoxalurie Typ 1 zu nehmen. Wir würden uns zu Beginn gerne als Team bei Ihnen persönlich vorstellen. Herr Professor Hecken, wenn Sie einverstanden sind, würde ich gern das Wort an meine Kolleginnen übergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Frau Rüger (Alnylam):** Verehrte Damen und Herren! Mein Name ist Melanie Rüger, und ich bin bei Alnylam als Medical Affairs Managers für die PH1 verantwortlich.

**Frau Dr. Thomsen (Alnylam):** Mein Name ist Irene Thomsen, und ich bin für die Erstellung des Nutzendossiers und der Stellungnahme zuständig.

**Frau Dr. Becker (Alnylam):** Mein Name ist Verena Becker; ich bin Senior Manager und unterstütze den AMNOG-Prozess für Lumasiran.

**Herr Schmeil (Alnylam):** Mein Name ist Hannes Schmeil; ich bin Geschäftsführer von Alnylam Germany GmbH. – In meinen Ausführungen werde ich kurz auf die Wirkstoffklasse der RNA-Interferenz eingehen, anschließend die Krankheit beschreiben, was sie für die Patienten bedeutet, im Weiteren auf die wesentlichen Ergebnisse der Zulassungsstudie mit Lumasiran eingehen und abschließend zusammenfassen.

Alnylam Pharmaceuticals besteht seit 19 Jahren und konzentriert seine Forschungsleistungen auf die Entwicklung von Medikamenten, die auf der RNA-Interferenztechnologie beruhen. Bei der Alnylam-

Interferenztechnologie handelt es sich um ein biologisches Wirkprinzip, mit dem unsere Zellen Gene regulieren bzw. komplett stilllegen können. Für diese bahnbrechende Entdeckung wurde den Forschern Fire & Mello 2006 der Nobelpreis verliehen. Die primäre Hyperoxalurie vom Typ 1, kurz PH1, ist eine sehr seltene, gleichwohl lebensbedrohende Erkrankung, die von der Leber ausgeht. Durch einen Enzymdefekt im Glyoxilatstoffwechsel kommt es zu einer Anhäufung des toxischen Stoffwechselproduktes Oxalat. Schwer löslich bildet es in Verbindung mit Kalzium Oxalatkristalle, die sich vorrangig in den Nieren, aber auch in vielen Organsystemen wie dem Herz oder den Knochen ablagern. Die Folgen sind zum Teil bereits in frühester Kindheit auftretende sehr schmerzhaft Nierensteine. Die Nierenfunktion verschlechtert sich zudem rasch, und die Patienten werden dialysepflichtig, nach 20 Jahren bis zu 60 Prozent. Der gesamte kindliche Wachstumsentwicklungsprozess ist durch diese Erkrankung maßgeblich geprägt, nicht nur, weil das Knochenwachstum gestört ist, sondern weil sich bei vielen das Leben buchstäblich auf der Dialysestation abspielt, während sich die Freunde zum Spielen treffen.

PH1 ist eine Erkrankung, die auch im Erwachsenenalter die soziale Teilhabe massiv beeinträchtigt. Die Patienten sind durch akute Koliken, Erbrechen, starke Rückenschmerzen, Erblindung und weitere Symptome geplagt. Final rettet nur eine Nieren- und/oder Lebertransplantation vor einem Multiorganversagen oder vor dem Tod. Sieht man nun von den Organtransplantationen ab, lässt sich die PH1 oder ließ sie sich bis vor Kurzem unzureichend und symptomatisch behandeln. Das Zuführen großer Flüssigkeitsmengen zur Verzögerung der Steinbildung stellt für Kinder und Erwachsene – wir sprechen hier übrigens von bis zu 6 Litern am Tag – zudem eine große Belastung dar. Sie ist der verzweifelte Versuch, die Progression der Erkrankung zumindest zu verlangsamen.

Eine kausale und hochwirksame Therapie liegt nun erstmals durch den Einsatz eines RNS-Interferenzmedikaments vor. Oxlumio mit Wirkstoff Lumasiran, der seit Ende 2020 für Patienten mit PH1 aller Altersgruppen in Deutschland zugelassen ist, kausal, weil die Bildung des Oxalats in der Leber supprimiert und damit die organschädigende Noxe eliminiert wird. Oxlumio wird körperrgewichtsadaptiert subkutan verabreicht und hat sich in den Zulassungsstudien mit dem Namen ILLUMINATE-A und B als sehr wirksam und verträglich ausgezeichnet. Die Oxalatkonzentration in den Venen, ein wichtiger Parameter für das Ansprechen der Therapie, konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe um mehr als die Hälfte gesenkt und bei über acht von zehn Patienten normalisiert werden. Auch die Rate der Nierensteinereignisse konnte reduziert und die Nierenfunktion stabilisiert werden. Die Therapie wurde zudem gut vertragen. Nebenwirkungen beschränken sich im Wesentlichen auf lokale Reaktionen an der Einstichstelle; sie waren mild und gut beherrschbar. Schwere medikamentenbezogene unerwünschte Ereignisse traten nicht auf.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass mit Lumasiran erstmals ein kausales Wirkprinzip vorliegt, das sich in allen untersuchten Altersgruppen als hochwirksam und verträglich gezeigt hat. Es legt durch die Reduktion bzw. Normalisierung des toxischen und für die Pathogenese verantwortlichen Oxalats die Grundlage für den Stopp der Krankheitsprogression und gibt den Patienten mit PH1 somit wieder Hoffnung auf eine möglichst normale kindliche Entwicklung und Teilhabe am gesellschaftlichen Leben. – Ich danke Ihnen sehr herzlich für Ihre Aufmerksamkeit. Wir stehen Ihren Fragen gerne zur Verfügung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Schmeil, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an die Kliniker; das ist auch in der Dossierbewertung der Fachberatung Medizin adressiert worden: Wie schätzen Sie den Stellenwert des Laborparameters Oxalatkonzentration im 24-Stunden-Urin versus der Oxalatkonzentration im Plasma bei der Diagnose und Therapiesteuerung von Patienten mit PH1 in einem frühen versus einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium ein? Wir haben in einer Stellungnahme einige Ausführungen dazu. Die FB Med hatte adressiert, dass in der Studie „nur“ – in Anführungszeichen; ob das nur ist, das wollen wir jetzt bewerten – ein Vorteil bei der

Oxalatkonzentration im 24-Stunden-Urin gesehen wird. Deshalb wäre es ganz wichtig, das am Anfang ein bisschen auseinanderzufieseln. Wer könnte von den Klinikern dazu etwas sagen? – Am besten im Chat ein X oder ein W schicken, weil ich Ihre Wortmeldungen nicht sehe. Herrn Knauf sehe ich. Ich weiß nicht, Herr Professor Knauf, ob Sie sich melden wollen, dann würde ich Sie sofort drannehmen. – Bitte schön, Herr Knauf.

**Herr Prof. Knauf (Charité):** Danke schön. – Zu dieser konkreten Frage, denke ich, kann ich Stellung nehmen, weil ich das wissenschaftlich untersucht und gezeigt habe. Ich denke, man kann Urin- und Plasmaoxalat nicht getrennt voneinander sehen; denn das eine ist eine Funktion des anderen. Bei erhaltender Nierenfunktion ist sicherlich die Urinoxalatausscheidung der Marker. Wenn es dann aber zur Entwicklung einer Niereninsuffizienz kommt und die Ausscheidung im Urin reduziert ist, steigt automatisch das Plasma an. Das heißt, die beiden sind unmittelbar miteinander verknüpft. Das hängt damit zusammen, dass die Funktion der Niere die Ausscheidung von Oxalat ist. Ich habe diese Frage gesehen, aber beide kann man im Grunde genommen nicht voneinander trennen. Man nimmt sie nur beide in unterschiedlichen Stadien: Urin als Marker für die Frühstadien, Plasma, wenn auch die systemischen Reaktionen auftreten, gerade bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Knauf. – Herr Oh, Sie haben genickt. Haben Sie noch Ergänzungen dazu oder Haken dran? Sonst würde ich Herrn Pape noch dazu fragen. – Herr Oh, bitte.

**Herr Dr. Oh (UKE):** Ich wollte das unterstützen; denn ein Großteil unserer Patienten ist an der Dialyse und hat damit eine ausgesprochene Niereninsuffizienz. Insofern ist uns nichts anderes möglich, als sozusagen den Erfolg der Therapie oder den Erfolg der Dialyse anhand der Plasmawerte zu messen, weil wir uns aufgrund der fehlenden Urinausscheidungen nicht auf die Werte verlassen können, die wir im Urin messen. So ist es ganz wichtig, dass wir beide Parameter nehmen, sozusagen den Biomarker für den Erfolg oder den Schweregrad der Erkrankung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Pape hat im Chat geschrieben, damit wir das protokollieren können, dass er die Ausführungen von Herrn Professor Knauf so unterstützt. Insofern können wir ihn jetzt überspringen. – Frau Wenzel-Seifert hat aber eine Frage dazu, sodass Herr Pape mit hoher Wahrscheinlichkeit noch die Möglichkeit hat, auszuführen. – Frau Wenzel-Seifert dazu. Frau Teupen, ich habe Sie nach hinten priorisiert, obwohl Sie vorher dran waren, weil das jetzt eine Frage ganz konkret zu diesem Sachverhalt ist. Ich frage Frau Teupen und Frau Groß: Haben Sie zu diesem Komplex auch eine konkrete Frage? Oder haben Sie einen anderen Punkt, den Sie adressieren wollen? Dann würde ich Sie nämlich unmittelbar in dem Zusammenhang drannehmen, sonst würden wir das erst einmal abarbeiten.

**Frau Teupen:** Ich habe eine Frage zu einem anderen Themenkomplex.

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

**Frau Groß:** Auch ein etwas anderer Themenkomplex.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Dann machen wir das zuerst einmal. Alles klar. – Dann Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Guten Tag! Ich wollte kurz dazu nachfragen. Es ging um die Frage Oxalat im Urin versus Plasma, und ich glaube, in der Studie hat sich nur beim Urin ein Unterschied gezeigt. Aber

der Unterschied wird wahrscheinlich daran liegen, oder dass sich das beim Plasma nicht gezeigt hat, dass die hier eingeschlossenen Patienten noch nicht niereninsuffizient waren. Insofern würde man wohl in diesem Stadium, nehme ich an, nichts erwarten, Gott sei Dank, keine Plasmakonzentration.

Dann noch eine Anschlussfrage, die müssen Sie vielleicht nicht gleich beantworten, weil es möglicherweise noch weitergeht. – Nein, noch eine Zwischenfrage, wenn wir beim Urin und bei diesen Grenzwerten sind, die hier zugrunde gelegt wurden. Wir haben der Stellungnahme entnommen, dass es da zwei verschiedene gibt. Einmal den Wert upper limit ULN und dann 1,5-facher ULN. Welcher ist eigentlich von der Therapieführung her am relevantesten? Woran orientieren Sie sich?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Mit wem soll ich beginnen? Wir nehmen Herrn Knauf als Erstes, dann Herrn Pape, Herrn Oh, dann hat sich Frau Thomsen vom pU dazu noch gemeldet. – Bitte schön, Herr Knauf.

**Herr Prof. Knauf (Charité):** Ich würde die Frage so beantworten: Man kann das nicht so dichotom sehen im Sinne von: ab der Konzentration passiert nichts und darunter passiert nichts, weil wir wissen, dass es zum Teil Patienten gibt, die eine höhere Konzentration haben und dennoch weniger Steine entwickeln. Man muss sich hier schon die relative Reduktion anschauen, die unter der Medikation schon bei 70 Prozent eindrucksvoll ist. Meine Antwort wäre: Man muss diese Reduktion von dem ursprünglichen Wert sehen, aber ich könnte das nicht in einem konkreten Wert festlegen, weil das nicht nur dichotom ist, dass man sagen kann: Das ist der normale Bereich, da passiert nichts. – Ich hoffe, ich konnte Ihre Frage beantworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Knauf. – Herr Pape und dann Herr Oh.

**Herr Prof. Dr. Pape (Uniklinikum Essen):** Ich habe wenig zu ergänzen. Ich würde das genauso sehen wie Herr Knauf, dass das vor allem vom Ausgangswert und der Reduktion abhängt. Ich möchte gern Herrn Oh von vornhin unterstützen, je weniger Diurese ich habe, das muss nicht nur unbedingt das zeitlich fortgeschrittene Stadium sein, sondern es kann auch der zwei Monate alter Säugling sein, der schon kaum Urin produziert, die Niere mehr ein ganzer Stein ist, der dialysiert werden muss, wo ich auch schon auf das Plasmaoxalat angewiesen bin.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Pape. – Herr Dr. Oh.

**Herr Dr. Oh (UKE):** Ein Problem ist sicherlich, dass wir für die Steinbildung relativ sichere Werte haben, wo es zu einer Übersättigung und dann zur Steinbildung kommt. Was wir nicht wissen, ist, in welchem Moment, ab welcher Grenze es zu einer systemischen bereits beginnenden Ablagerung in den Knochen, in den Organen, im Herzen, in der Schilddrüse kommt, sodass es erstrebenswert ist, möglichst einen guten Normalwert zu erreichen, da wir über diesen Graubereich, in dem eine beginnende Ablagerung stattfindet, keine Aussage treffen können. Insofern, glaube ich, ist immer der beste Wert erstrebenswert, aber jede Verbesserung wird meiner Meinung nach eine Progression der systemischen Ablagerung verhindern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Oh. – Dann Frau Thomsen vom pU dazu, dann frage ich Frau Wenzel-Seifert, ob dieser Teil der Frage beantwortet ist. – Frau Thomsen, bitte.

**Frau Dr. Thomsen (Alnylam):** Ich wollte noch mal auf den Oxalatspiegel im Plasma eingehen, der jetzt Thema war, und anführen, dass tatsächlich sowohl in ILLUMINATE-A als auch in ILLUMINATE-B der Oxalatspiegel im Plasma durch Lumasiran markant gesenkt werden konnte. Das heißt, auch wenn

wir uns hier noch in einem Stadium befinden, in dem Patienten nicht in einem fortgeschrittenen Stadium ihrer Niereninsuffizienz waren, konnten wir durchaus sehen, dass der Plasmaoxalatspiegel durch Lumasiran beispielsweise für ILLUMINATE-A um 40 Prozent gesenkt wurde. Das entspricht einer sehr signifikanten Senkung. Das heißt auch bei den Patienten, die in ihrer Nierenfunktionsstörung noch nicht fortgeschritten sind, kann Lumasiran den Plasmaoxalatspiegel verringern. Das haben wir einmal bei Patienten untersucht, die bereits einen etwas höheren Plasmaoxalatspiegel hatten, und auch in der gesamten Patientenpopulation. – Das ist das eine, was ich gerne sagen wollte.

Wenn Sie mir erlauben, würde ich gern noch zu einer zweiten Thematik Stellung nehmen, zu dem Schwellenwert. Auch von unserer Seite sind Bestrebungen unternommen worden, um zu verstehen, welche Schwellenwerte es lohnt, sich anzuschauen. Dazu wurde einmal der obere Normbereich gewählt, weil dann ein PH1-Patient nicht mehr von Oxalatspiegeln in einem Gesunden zu unterscheiden wäre. Darüber hinaus wurde der eineinhalbfache Schwellenwert gewählt, auch wiederum in Absprache mit der EMA sowie mit anderen klinischen Experten. Im Laufe der Planung des Protokolls wurden verschiedene Bemühungen unternommen, weil der eineinhalbfache Schwellenwert dazu dient, primäre Hyperoxalurien von Hyperoxalurien aus anderen Beweggründen heraus zu unterscheiden. Also, ab einer eineinhalbfachen Schwelle würde laut Leitlinien eher eine primäre Hyperoxalurie bei der Diagnostik infrage kommen und dementsprechend ein schlimmerer Krankheitsverlauf prognostiziert werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Thomsen. – Frau Wenzel-Seifert, beantwortet das Ihre Frage?

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Vielleicht noch eine kurze Nachfrage: Ich habe dann offensichtlich etwas falsch verstanden. Ich hatte eigentlich angenommen, solange die Nierenfunktion noch ausreicht, das Oxalat auszuscheiden, hat man nur eine erhöhte Konzentration im Urin und erst, wenn die Nierenfunktion nachlässt und man das nicht mehr ausreichend ausscheiden kann oder nicht ausreichend getrunken und das ausgeschwemmt wird, kommt es zum Anstieg der Plasmakonzentration. Ist das ein Missverständnis oder doch richtig?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu? – Frau Thomsen, Sie hatten das, was Herr Knauf eingangs gesagt hat, etwas relativiert. Also, nach der ersten Äußerung, nach der ersten Beantwortung der Frage war ich auch davon ausgegangen: Man hat zunächst nur die Urinbelastung und dann irgendwann bei signifikantem Absinken der Nierenfunktion die Nierenwerterhöhung. Sie hatten das ein wenig als Parallelität dargestellt. – Bitte schön, Frau Thomsen.

**Frau Dr. Thomsen (Alynlam):** Ich verstehe das prinzipiell nicht einfach schwarz-weiß. Ich habe nicht erst das eine und dann wird erst das nächste aktiv. Wir haben hier Oxalatwerte – – Die Patienten in den Studien hatten teilweise um das Dreieinhalbfache erhöhte Oxalatwerte. Das heißt, die waren schon in einem sehr hohen Bereich, und da kann es durchaus sein, dass der Oxalatspiegel im Plasma auch ansteigt. Ich denke nicht, dass das im Widerspruch zu Herrn Knauf steht, sondern es ist, denke ich, wieder Ausdruck dessen, dass die Biologie selten schwarz-weiß ist und es deshalb Übergangszustände gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann frage ich einmal untechnisch: Wieso tritt denn der Effekt ein, dass wir unter der Medikation nur ein Absenken des Oxalatspiegels im Urin sehen und nicht in den Nierenwerten? Das war einer der zentralen Kritikpunkte, und den hatten wir eben vorläufig dadurch beantwortet – so hatte ich jedenfalls Frau Wenzel-Seifert und Herrn Knauf verstanden –, dass wir

gesagt haben: Wir haben in diesem Behandlungssetting – so hat es Frau Wenzel-Seifert, glaube ich, sogar ausgedrückt – Gott sei Dank nur Patientinnen und Patienten, die noch in diesem – ich sage mal ganz platt; ich habe nur Jura studiert und kann mich deshalb an medizinischen Diskussionen nicht in der gebotenen Tiefe beteiligen – aber wir haben Gott sei Dank nur Patienten, bei denen wir noch nicht in der Phase der Nierenmanifestation waren. Ihre Logik vorausgesetzt, müsste eigentlich, wenn der Wirkstoff wirksam wäre, in beiden Parametern eine Veränderung nach unten, also hin zur Regression, zur Mitte, zur Normalität erfolgen. Das ist die Frage, die sich mir stellt – einmal juristisch formuliert. Medizinisch können Sie das wohlfeiler, es kommt aber wahrscheinlich am Ende für die Nutzenbewertung auf das Gleiche heraus.

**Frau Dr. Thomsen (Alnylam):** Darf ich darauf antworten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, gern. Die Frage war an Sie gerichtet.

**Frau Dr. Thomsen (Alnylam):** Wir sehen tatsächlich eine drastische Verringerung der Plasmaoxalatwerte. Also, der positive Effekt von Lumasiran wirkt sich – und das sehen Sie ganz richtig – nicht nur im Urin aus, Gott sei Dank, dann wirkt das Arzneimittel auch; denn das Arzneimittel wirkt sich tatsächlich auch im Plasma aus. Also, wir haben im Plasma eine signifikante, sehr drastische Reduktion im gleichen Beobachtungszeitraum von 40 Prozent gesehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann verstehe ich nicht: Signifikante Unterschiede liegen nur in Oxalatkonzentrationen im 24-Stunden-Urin vor. Das war eine der Feststellungen in der Dossierbewertung. Aber gut, dazu kommen wir gleich noch. – Jetzt habe ich Frau Teupen, dann Frau Groß.

**Frau Teupen:** Ich habe eine Frage zur Lebensqualität. Sie hatten erfreulicherweise zwei Instrumente zur Lebensqualität erhoben, den PedsQL und den KDQOL-36. Das ist eine Frage an den Unternehmer. Sie hatten letztlich nur den Gesamtscore im Dossier eingepreist. Sie haben Daten nachgeliefert. Können Sie kurz noch etwas zu den Auswertungen sagen, weil es nur deskriptiv dargestellt wurde?

Zweitens zum KDQOL: Da wurde kritisiert, ob das überhaupt für diese Patientengruppe geeignet ist, da die in der Regel nicht dialysepflichtig. Wie sehen Sie dieses Instrument für die Bewertung der Lebensqualität in dieser Indikation? – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Teupen. – Wer möchte dazu? – Ich sehe keinen winken, ich sehe keine Wortmeldung. – Frau Thomsen, bitte schön.

**Frau Dr. Thomsen (Alnylam):** Ich wollte kurz auf die Analysen eingehen. Die Oxalatwerte sind im Prinzip das Pivotal in dieser Studie. Wenn man die PH1 untersucht, ist man einigen Fragestellungen ausgesetzt. Beispielsweise ist die Erkrankung absolut nicht linear. Sie verläuft nicht linear, sondern bei jedem stark unterschiedlich. Insofern: Die Studien waren in erster Linie darauf ausgerichtet, zu zeigen: Lumasiran senkt die Konzentration des Oxalatspiegels im Urin und im Plasma. Darauf war die Studie gepowert.

Natürlich ist es sehr erheblich, auch Lebensqualität zu erheben. Das wurde in Form des PedsQL, des KDQOL, EQ 5D und des Vineland-II getan. Jetzt ist es so, dass die Lage schon von vornherein biologisch gesehen wiederum so ist, dass in den sechs Monaten Beobachtungszeitraum keine signifikanten Effekte beobachtet werden konnten; denn Patienten, die noch halbwegs nierengesund sind, werden durch Lumasiran erst einmal darin beeinflusst, dass sie die Krankheitsnoxe mehr oder weniger beseitigen. Die Lebensqualität kann dann folgen. In dem Beobachtungszeitraum von sechs Monaten wäre



das jetzt sehr früh erwartet, dort Effekte zu sehen. Deshalb war die Auswertung dieser Endpunkte erst einmal deskriptiv geplant, und für das Dossier haben wir die Auswertung sehr detailliert per MMRM-Analyse getätigt. Das, was in der Nutzenbewertung vorgelegen hat, nämlich dass der Stratifizierungsfaktor der Randomisierung mit hinzugezogenen würde und dergleichen oder noch Skalen des ... (akustisch unverständlich) Disease Moduls noch vorgelegt werden sollten, das haben wir im Rahmen der Stellungnahme wiederum aufgenommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich dazu Frau Rüger, dann Herrn Pape, Herrn Oh und dann die FB Med. – Bitte schön, Frau Rüger.

**Frau Rüger (Alnylam):** Ich möchte gerne noch ergänzend zu dem anmerken, was Frau Thomsen gesagt hat. Wie Frau Thomsen gesagt hat, ist es ganz wichtig, die Lebensqualität zu erfassen. Wir sehen die Ergebnisse dieser zwei Fragebögen auch vor dem Hintergrund, dass die Patienten einerseits noch in einem frühen Stadium ihrer Nierenbeeinträchtigung waren. Auf der anderen Seite weiß man aus jahrzehntelanger Forschung zur Lebensqualität, dass das Haben einer chronischen Erkrankung die Wahrnehmung der eigenen Lebensqualität beeinflusst und dass sich Veränderungen in der Lebensqualität, in der Wahrnehmung des Befragten auch erst über einen längeren Zeitraum abbilden, wie Frau Thomsen gesagt hat. Es war nicht zwingend zu erwarten, dass man größere Veränderungen in dem kurzen Betrachtungszeitraum der sechs Monate sehen würde. Allerdings wissen wir, dass die offenen einarmigen Verlängerungsstudien für ILLUMINATE-A und ILLUMINATE-B über 54 Monate laufen. Das heißt, es ist über die Zeit durchaus Ergebnis und Veränderung innerhalb der Lebensqualität zu erwarten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Rüger. – Herr Pape und dann Herr Oh und dann Frau Frank von der FB Med.

**Herr Prof. Dr. Pape (Uniklinikum Essen):** Zwei ganz kurze Punkte: Gerade der PedsQL ist sozusagen der Standard-Lebensqualitätsbogen bei Kindern und Jugendlichen, hat aber den Nachteil, dass er nicht krankheitsspezifisch ist. Es gibt dieses „end-stage renal“ Modul, aber es gibt kein Modul, das eine spezifische Lebensqualität für Oxalose abfragt. Der zweite Punkt ist: Es geht vor allen Dingen gerade bei diesen frühen Patienten darum, Lebensqualität möglichst lange zu erhalten und zu verhindern, dass sich durch mehr Steine, durch Dialyse, durch eine spätere Transplantation und ähnliche Dinge die Lebensqualität verschlechtert. Deshalb, glaube ich, ist in sechs Monaten eine Verbesserung der Lebensqualität durch das Produkt bei wenig betroffenen Patienten kaum zu erwarten, sondern es geht darum, langfristig eine Lebensqualitätsverschlechterung zu vermeiden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Pape. – Herr Oh.

**Herr Dr. Oh (UKE):** Aus dem praktischen Alltag ist es so, dass die Kinder, die wir behandeln, derzeit bis zu fünf- bis siebenmal in der Woche zur Dialyse kommen. Eine Reduktion dieser Frequenz sorgt häufig im weiteren Verlauf sehr stark zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität. Unsere ersten Erfahrungen sind, dass wir jetzt nach wenigen Monaten unseren ersten Patienten bereits in dieses Stadium gebracht haben, in dem wir es aufgrund der erfolgreichen Therapie ermöglichen, wieder am Schulleben, also theoretisch, wenn die Schule wieder beginnt, teilnehmen zu können. Da sehen wir als Kliniker einen ganz deutlichen praktischen Erfolg und eine Verbesserung der gesamten Lebensbedingungen für diesen Patienten, was zwangsläufig wiederum zu einer verbesserten Compliance führen wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Oh. – Jetzt Frau Frank von der FB Med, dann Frau Groß vom GKV-SV. Frau Frank, ich wäre dankbar, wenn Sie, sofern das ohnehin nicht beabsichtigt ist, auf die Äußerung eingehen würden, die eben von Frau Thomsen getätigt wurde, dass auch Daten zur Senkung des Oxalatspiegels im Plasma vorlägen. Das war einer der zentralen Kritikpunkte in der Dossierbewertung der FB Med, wo gesagt wurde: Wir haben nur die Urindaten. Das müsste noch irgendwie aufgeklärt werden. – Frau Frank, bitte schön, und dann Frau Groß.

**Frau Frank:** In der Nutzenbewertung haben wir den Urinoxalatwert als patientenrelevanten Endpunkt ergänzt dargestellt. Den Plasmaoxalatwert haben wir nicht berücksichtigt, weil wir den in diesem Stadium nicht als relevant angesehen haben. Deshalb wurde er auch nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ach so. Okay.

**Frau Frank:** Ich habe noch zwei Fragen zu den nachgereichten Analysen. Mit der Stellungnahme haben Sie Ergebnisse für die visuelle Analogskala des EQ-5D nachgereicht, und in der ANCOVA haben Sie nur den Stratifizierungsfaktor der Randomisierung sowie die korrespondierenden Baselinewerte berücksichtigt. Laut SAP war zudem geplant, das Alter bei Screening als covariate in der ANCOVA zu berücksichtigen. Da wollte ich fragen, ob es dafür Gründe gibt, warum das Alter bei den nachgereichten Analysen nicht berücksichtigt wurde. Bei den nachgereichten Analysen für den PedsQL und den KDQOL-36 haben Sie jetzt auch den Stratifizierungsfaktor berücksichtigt, aber im Nutzendossier haben Sie in den entsprechenden MMRM-Analysen noch die Studienteilnehmer als zufällige Effekte im Modell. Da wollte ich fragen, ob es dafür Gründe gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Da habe ich jetzt als Erstes Frau Becker vom pU und dann Frau Rüger vom pU, und danach wäre Frau Groß dran. – Frau Becker.

**Frau Dr. Becker (Alnylam):** Vielleicht hat es sich auch schon erledigt, aber da Frau Frank das Thema Oxalatspiegel im Plasma angesprochen hat, wollten wir sichergehen, dass es da zu keinem Missverständnis gekommen ist. Wir haben hier tatsächlich eine signifikante Reduktion im Plasmaoxalatspiegel gesehen. In den Studien waren auch Patienten eingeschlossen, die weitergehende Stadien der Niereninsuffizienz hatten. Insofern ist das kein medizinischer Widerspruch, dass man da schon entsprechende Ergebnisse hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann Frau Rüger.

**Frau Rüger (Alnylam):** Meine Kollegin, Frau Becker, hat es schon adressiert, aber mir war es wichtig, klarzustellen, dass wir eine signifikante Reduktion auch im Plasmaoxalat gesehen haben, und um noch einmal daran zu erinnern, was Herr Knauf zu Beginn gesagt hat: Urin- und Plasmaoxalat kann man nicht getrennt voneinander betrachten. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Jetzt hatten wir aber weitergehende Fragen, die die FB Med gestellt hatte. Frau Frank hatte noch nach zwei, drei Dingen in der Rationale gefragt. Wer kann sich dazu äußern? Die Fragen gingen auch an den pU. – Frau Thomsen, bitte.

**Frau Dr. Thomsen (Alnylam):** Mein anderes X ging, glaube ich, ein bisschen unter. Entschuldigung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt haben wir es, wir sind ja tiefenentspannt.

**Frau Dr. Thomsen (Alnylam):** Ich muss diese Frage allerdings mitnehmen und mit den Statistikern besprechen. Wir haben die Analyse so, wie sie jetzt in der Nutzenbewertung angesprochen wurde, noch mal nachgereicht. Dass das Alter bei der EQ-5D VAS im SAP eingeflossen ist, da muss ich nachfragen, ob es dafür eine Rationale gab. Im Prinzip halben wir uns in den Analysen – – Wir wollten das möglichst vollumfänglich so präsentieren, wie es in der Nutzenbewertung nachgefragt wurde. Wenn da noch eine Adjustierung fehlt, müsste ich das noch einmal mitnehmen. Aber es ist auch kein Thema, das noch diese Woche nachzureichen. Wir gehen fest davon aus, dass die Analysen dann wiederum bestätigen, was gezeigt wurde. Ich meine, bei der EQ-5D VAS konnten wir am Ende keine signifikante Verbesserung zeigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bis Freitag. – Danke schön. – Frau Frank, weitere Fragen? – Okay. Dann habe ich jetzt Frau Groß vom GKV-Spitzenverband.

**Frau Groß:** Danke. – Ich habe eine Frage an die Kliniker. Wir haben schon gehört, dass die eingeschlossenen Patienten in der Studie eine recht gut erhaltene Nierenfunktion hatten. Inwieweit beurteilen Sie diese Studienpopulation als repräsentativ für das Anwendungsgebiet, in dem es in Bezug auf die Nierenfunktion keine Einschränkungen gibt? Da sind auch weiter fortgeschrittene Patienten mit umschlossen.

**Herr Dr. Oh (UKE):** Ich denke, ich sehe drei Gruppen von Patienten, die von dieser Therapie profitieren würden. Das sind einmal die Patienten, bei denen eine Diagnose bekannt und die Krankheit schon weit vorangeschritten ist, wo wir Langzeitkomplikationen, auch mittelfristige Komplikationen aufhalten möchten. Es gibt dann eine Gruppe, die wir kurz vor der Dialyse sehen, und bei der ich diese sich entwickelnde Dialyse verhindern möchte. Es gibt zukünftig auch eine Gruppe von Patienten, die aufgrund einer positiven Familienanamnese sehr früh identifiziert werden können, aber noch nicht klinisch dramatisch werden. Da möchte ich als Pädiater Langzeitkomplikationen oder auch schmerzhaft Events wie Steinbildung verhindern. Die dritte Gruppe, die letztendlich von so einer Therapie profitieren würde, sind die Patienten, die bereits an der Dialyse sind, bei denen, wie bereits erwähnt, die Lebensqualität, aber auch die Langzeitkomplikationen, die systemischen Komplikationen, die Ablagerung im Knochen system verhindert werden muss und ich beste Voraussetzungen schaffen möchte, damit diese Kinder oder diese Patienten dann kurativ vielleicht im weiteren Verlauf transplantiert werden oder diese Therapie weiterführen können. Für alle dieser Patientengruppen gibt es meiner Meinung nach eine Indikation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Oh. – Ich frage jetzt einfach mal: Herr Professor Pape, sehen Sie das genauso?

**Herr Prof. Dr. Pape (Uniklinikum Essen):** Ja, das kann ich nur bestätigen. Auch da gibt es, wie eben gesagt wurde, keine scharfen Grenzen zwischen den Gruppen, sondern Übergänge. Aber ich glaube auch, dass quasi alle Patientenkohorten mit einer Hyperoxalurie bis zur systemischen Hyperoxalorose wirklich von der Therapie profitieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Pape. – Herr Knauf auch?

**Herr Prof. Knauf (Charité):** Es wurde durch meine beiden Kollegen bereits alles gesagt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Groß, Frage beantwortet? Weitere Fragen?

**Frau Groß:** Also, nicht so ganz. Es war eigentlich die Frage, wie weit die Studie das repräsentiert. Sie haben von drei Gruppen gesprochen. Ich würde am ehesten die Gruppe in der Studie sehen, die noch im sehr frühen Stadium ist und eigentlich nicht symptomatisch. Die anderen beiden Gruppen werden demnach eigentlich nicht in der Studie repräsentiert. Aber Sie haben die zweite Frage, die ich stellen wollte, beantwortet, dass Sie hier auch erwarten, dass diese Patienten profitieren. Also wenn, wahrscheinlich eher als Prognose, weil direkte Erkenntnisse konnte man aus der Studie dazu nicht gewinnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Oh, bitte.

**Herr Dr. Oh (UKE):** Ich glaube schon, dass diese Studie insofern repräsentativ ist, dass zum Beispiel bei Kindern die erste Diagnose häufig der erste Steinabgang ist. Für Kinder ist die Steinentstehung etwas ganz Außergewöhnliches. In diesem Rahmen werden viele Patienten auffällig. Zu diesem Zeitpunkt sind die Kinder bereits symptomatisch im Sinne von einer Steinbildung, haben aber noch keine Nierenfunktionseinschränkung oder keine ausgeprägte, weil sich das entwickelt, weil es ein Prozess ist. Durch Steinentwicklung, durch Ablagerung kommt es zu einer Inflammation vor Ort, die dann mit den Steinen zu einer Niereninsuffizienz führt. Also, sehr viele Kinder mit dem ersten Event Steinabgang werden diagnostiziert und schon sehr früh mit einer nur minimal eingeschränkten Nierenfunktion gesehen. Insofern ist für diese Kohorte diese Studie repräsentativ.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Sonstige Wortmeldungen dazu? – Sehe ich im Augenblick nicht. Frau Groß dann noch mal.

**Frau Groß:** Dann vielleicht noch eine Frage dazu: Es ist aber doch auch richtig, dass Patienten teilweise erst diagnostiziert werden, wenn die Niere schon komplett ausgefallen ist. Es ist tatsächlich so, dass es diese Patienten gibt, die dann erstmalig diagnostiziert werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich sehe jetzt eine Körperbewegung bei Herrn Pape. Wer den Körper bewegt, bekommt auch das Wort. Herr Pape, bitte.

**Herr Prof. Dr. Pape (Uniklinikum Essen):** Ja, das ist so. Gerade bei sehr schweren Fällen kann es schon im Säuglingsalter dazu kommen, dass die Kinder quasi über eine Gedeihstörung auffallen, dass dann plötzlich Wasser eingelagert wird, kein Urin mehr da ist und die dann schon mit einer präterminalen oder terminalen Niereninsuffizienz auffallen und dann die Oxalose diagnostiziert wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Oh hat sich auch bewegt. Herrn Knauf kann ich nicht sehen, der kommt aber auch noch dran. – Herr Oh.

**Herr Dr. Oh (UKE):** Ich glaube, gerade bei den internistischen Patienten ist das häufig der Fall. Steinentstehungen sind sehr häufig, sodass nicht immer eine metabolische Abklärung bei den Patienten erfolgt. Dabei wird häufig übersehen, dass bereits eine ausgeprägte Niereninsuffizienz vorliegt, die dann sehr spät festgestellt wird. Das ist leider die Realität.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Knauf, noch etwas zu ergänzen oder haben wir alles?

**Herr Prof. Knauf (Charité):** Es wurde soweit abgedeckt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Frau Groß.

**Frau Groß:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Vielen Dank. – Ich möchte auch gerne auf die Nierensteinkoliken zurückkommen, auf die Frage, wie die im Kindesalter diagnostiziert werden könnten. Es war die Befürchtung in der Nutzenbewertung, dass das schwierig sein könnte, weil Kinder, wenn man sie befragt, es relativ schwer haben, ihren Schmerz nur sehr schwer lokalisieren können. Es ist sehr selten, aber von Erwachsenen hört man immer, dass es eine sehr eindrucksvolle Symptomatik ist. Insofern hätte ich gerne gewusst, wie sich das im Kindesalter darstellt und was Sie dafür als charakteristisch ansehen. Wir haben hier vier Kriterien für die Nierensteinkoliken, und welche halten Sie da für relevant und ausreichend?

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

**Herr Dr. Oh (UKE):** Wir haben die ganze Spannweite der klinischen Symptome. Die häufigsten sind wie bei Erwachsenen starke Schmerzen, die auftreten können. Das sind die kolikartigen Schmerzen, die aber teilweise länger brauchen, bis sie festgestellt werden, weil man das bei Kindern so selten sieht. Man denkt immer, das ist was anderes, das ist eine Durchfallerkrankung, das ist der Blinddarm oder etwas Ähnliches. Also, es braucht den sensiblen Arzt, der das hinterfragt.

Mikrohämaturie oder auch Makrohämaturie, der Abgang von Blut, kann auch ein erstes Zeichen sein, dass sich da Steine bewegt, mobilisiert haben. In diesem Rahmen passiert das auch. Eine andere Gruppe – – Im Rahmen von Routineuntersuchungen werden Ultraschalluntersuchungen gemacht, und dort findet man den Nachweis von Steinen oder beginnender Nephrokalzinose, also der Ablagerung von Kalzium- und Phosphatprodukten in der Niere. Diese ganze Spannweite ist da und wird teilweise relativ spät gesehen, weil nicht alle darauf sensibilisiert sind, darüber nachzudenken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Pape noch dazu und dann Frau Wenzel-Seifert mit einer Nachfrage. – Herr Professor Pape.

**Herr Prof. Dr. Pape (Uniklinikum Essen):** Das Meiste hat Herr Oh schon gesagt, aber es gibt eine gar nicht so kleine Gruppe, auch schon von Säuglingen oder Kleinkindern, die mit schwersten Bauchschmerzen kommen. Der Pädiater macht eigentlich immer einen Ultraschall, um abzuklären, wo die Bauchschmerzen und Steine herkommen; denn das sind sehr schlanke, da kann man sehr gut im Ultraschall sehen ... (akustisch unverständlich). Und ja, es gibt auch die Gruppe, bei der es grundsätzlich bei der Nephrokalzinose abgelagert wird, dass die Steine quasi die gesamte Niere verkalken und nicht einzeln abgehen. Aber das fällt häufig schon bei Hüftsonographien oder anderen Dingen, wie Herr Oh gesagt hat, auf.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Pape. – Frau Wenzel-Seifert, Nachfrage dazu.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Meine Frage ging bezog sich nicht auf die Frage, wie man die Erkrankung diagnostiziert, sondern mehr darum, wie man mit diesem Endpunkt umgeht. Es ist in unseren Studien immer wichtig, patientenrelevante Endpunkte zu erfassen. Da ist ein Schmerzereignis unzweifelhaft patientenrelevant. Aber es muss in irgendeiner Weise in dieser Studie erfasst werden und zweifelsfrei erfasst werden, dass man alle Ereignisse erfasst, aber auch nur die Ereignisse erfasst und nicht auch noch den Magen-Darm-Infekt, der vielleicht dazwischenkommt, den Kinder in dem Alter sehr häufig haben, oder irgendwelche anderen Bauchschmerzen. So die Frage: Wenn man weiß, das Kind hat

diese Erkrankung und es hat zuvor schon Nierensteinkoliken gehabt, kann man dann eigentlich davon ausgehen, dass die zweifelsfrei erkannt werden, oder gibt es da diagnostische Unsicherheiten, sodass man gegebenenfalls doch auf jeden Fall auf die von Ihnen erwähnte Hämaturie oder Ultraschall zur Absicherung zurückgreifen muss, um das ganz klar eingrenzen zu können?

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

**Herr Dr. Oh (UKE):** Ich glaube, da muss man in den Alterskohorten ein wenig unterscheiden. Wenn wir von Kindern sprechen, reden wir von null bis 18 Jahren. Natürlich ist das Säuglingsalter schwieriger, weil ihnen die Lokalisation schwerfällt. Aber ich glaube, in Kombination mit der Tatsache, wenn man weiß, dass ein Patient eine PH1 hat und zum Stein neigt und in einer gewissen Risikokonstellation ein gewisses Risiko hat, also im Rahmen von Dehydratationen, Durchfällen, Erbrechen, dann ist durch die sensible körperliche Untersuchung in Kombination mit Mikrohämaturie, aber vor allem mit der Durchführung von Ultraschall und der Quantifizierung der Steinmenge und der Steingrößen die Diagnose nur so zu stellen.

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

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

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Dann schaue ich in die Runde. Weitere Fragen? – Frau Teupen, ich hatte vergessen, nachzufragen: War Ihre Frage zu den Erfassungsinstrumenten hinreichend beantwortet?

**Frau Teupen:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, okay. – Dann sehe ich keine weiteren Fragen mehr. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der letzten 47 Minuten darzustellen. Wer möchte das tun? – Herr Schmeil, bitte.

**Herr Schmeil (Alnylam):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir danken Ihnen sehr für Ihre Fragen, auch für die interessierte Diskussion zu unserem Produkt Lumasiran zur Behandlung der primären Hyperoxalurie Typ 1. Ich kann noch einmal kurz zusammenfassen: Die primäre Hyperoxalurie Typ 1 ist eine seltene und lebensbedrohliche Erkrankung, die sowohl Kinder als auch Erwachsene betrifft und bisher nicht adäquat therapiert werden konnte. Lumasiran ist die erste und einzige medikamentöse Therapie, die kausal ansetzt, weil sie den Oxalatspiegel von PH1-Patienten effektiv, und zwar im Urin wie im Plasma, nachhaltig senken kann und damit auf die Krankheitsnoxe abzielt. Die ILLUMINATE-A- und -B-Studien zeigen, dass bei über 80 Prozent der Patienten eine Normalisierung bzw. eine annähernde Normalisierung des Oxalatspiegels bei einem guten Sicherheitsprofil erreicht wurde.

Ich möchte an dieser Stelle ergänzen – und das ist vorher in den Fragen angeklungen –, dass wir ein Studienprogramm mit einer Studie aufgelegt haben, die nennt sich ILLUMINATE-A, eine ILLUMINATE-B, eine ILLUMINATE-C, wo wir Patienten aller Altersstufen, aber auch unterschiedlicher Grade, der Schweregrade der Erkrankung untersuchen. Die ILLUMINATE-C-Studiendaten werden auch noch nachgereicht.

Von den klinischen Experten haben wir heute in eindrucksvoller Weise gehört, wie hoch der Leidensdruck dieser Patienten und damit der ungedeckte medizinische Bedarf sind, und zwar für Kinder wie für Erwachsene. Lumasiran hat das Potenzial, diese therapeutische Lücke zu schließen und den

Patienten somit eine Chance für eine Teilhabe am sozialen Leben sowie eine guten Lebensqualität zu öffnen. – Wir danken Ihnen damit herzlich für Ihre Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung, herzlichen Dank allen, die uns in der letzten guten Dreiviertelstunde Rede und Antwort gestanden haben, insbesondere danke an die drei Kliniker dafür, dass sie uns von ihren Erfahrungen haben profitieren lassen. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, in die Bewertung und die Diskussion auch innerhalb des Unterausschusses Arzneimittel einbeziehen. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich verabschiede mich von denjenigen, die uns nicht bei der nächsten Anhörung noch begleiten und wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Für die Mitglieder des Unterausschusses und die Anzuhörenden, die weiterhin teilnehmen: Es geht um 14:57 Uhr mit der nächsten Anhörung weiter. Danke schön und tschüss an die, die weg sind. Die anderen haben jetzt knapp zehn Minuten Pause. – Danke.

Schluss der Anhörung: 14:50 Uhr