

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Olipudase alfa (D-869)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 6. Februar 2023
von 16:02 Uhr bis 16:44 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Dietrich

Herr Dr. Kienitz

Frau Dr. Lampert

Herr Seifert

Angemeldeter Teilnehmender für die **Medizinische Hochschule Hannover (MHH):**

Herr Prof. Dr. Das

Angemeldeter Teilnehmender für die **Ruhrlandklinik, Universitätsmedizin Essen (Klinik für Pneumologie):**

Herr PD Dr. Dr. Bonella

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 16:02 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir sind jetzt 2 Minuten nach der Zeit, aber doch noch einigermaßen im Plan. Olipudase alfa, Orphan, Markteinführung, zur Behandlung von Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD). Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 2. Januar 2023, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Sanofi-Aventis und zum anderen als Kliniker Herr Privatdozent Dr. Dr. Bonella von der Klinik für Pneumologie, Ruhrlandklinik des Universitätsklinikums Essen, und Herr Professor Anibh Martin Das von der Medizinischen Hochschule Hannover sowie als weiterer Stellungnehmer der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen haben.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, damit wir auch entsprechend im Wortprotokoll vermerken können, wer heute hier zugeschaltet war. Für den pharmazeutischen Unternehmer sind Herr Dr. Dietrich, Herr Dr. Kienitz, Frau Dr. Lampert und Herr Seifert zugeschaltet, außerdem Herr Professor Dr. Das von Hannover, Herr Privatdozent Dr. Dr. Bonella von den Ruhrlandkliniken und Herr Dr. Rasch vom vfa. Ist sonst noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall.

Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, in das Krankheitsbild und den Wirkstoff unter Bezugnahme auf die Dossierbewertung einzuführen. Anschließend werden wir in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten, die wir üblicherweise hier durchführen. – Bitte schön, Herr Dr. Kienitz, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst einmal vielen Dank für die einleitenden Worte und die Gelegenheit, heute die Nutzenbewertung von Olipudase alfa im Anwendungsgebiet zur Behandlung des Mangels an saurer Sphingomyelinase, abgekürzt ASMD, der Typen A/B oder B bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Ihnen erörtern und auf offene Fragen eingehen zu können.

Vor meinen weiteren Ausführungen möchte ich Ihnen aber zunächst unsere heutige Delegation vorstellen. Frau Dr. Anette Lampert aus meiner Abteilung zeichnet hauptverantwortlich für die Erstellung des Nutzendossiers, das unserer heutigen Diskussion zugrunde liegt. Der Bereich Medizin ist durch Herrn Dr. med. Markus Dietrich vertreten, und Herr Christoph Seifert ist bei uns zuständig für den Bereich Value and Access. Mein Name ist Dr. Carsten Kienitz, und ich leite bei Sanofi in der Abteilung Evidenzbasierte Medizin den Bereich für unsere Medikamente gegen onkologische und seltene Erkrankungen.

Im Folgenden möchte ich nun nochmals darlegen, warum wir von der hohen Relevanz von Olipudase alfa, seiner Wirksamkeit und damit seinen positiven Effekten für die betroffenen Patienten überzeugt sind und daher einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen für gerechtfertigt halten.

ASMD ist eine äußerst seltene, genetisch bedingte lysosomale Speicherkrankheit. Wie der Krankheitsname es bereits ausdrückt, handelt es sich dabei um einen Mangel an dem Enzym ASM, der sauren Sphingomyelinase. Dieser Mangel manifestiert sich in der Akkumulation von sphingomyelin Zellen der monozytenmakrophagen Linie. Dabei sind im besonderen Maße Zellen in den Organen Milz, Leber und Lunge betroffen. Daher führt die zelluläre Akkumulation von Sphingomyelin zu einer Schädigung speziell dieser Organe und nachfolgend häufig zu erheblicher Beeinträchtigung ihrer Funktionen. Daraus wiederum resultiert eine Vielzahl schwerer Symptome und zum Teil sogar lebensbedrohlicher Komplikationen.

Aus den gerade skizzierten Krankheitsmechanismen folgt unmittelbar und anschaulich, dass pathologische Milz- und Lebervergrößerung von teilweise dramatischem Ausmaß sowie Atembeschwerden, die ebenfalls gravierende Ausprägungen annehmen können, für ASMD-

Patienten als charakteristisch bzw. als krankheitsdefinierend anzusehen sind. So weisen die betroffenen Patienten aufgrund der Splenomegalie, der Milzvergrößerung, oftmals ein vergrößertes Abdomen auf, welches bereits äußerlich deutlich sichtbar ist. Dazu kommen Symptome wie gastrointestinale Beschwerden, starke Schmerzen und ein dauerhaft erhöhtes Risiko für eine Milzruptur, welche eine durchaus lebensbedrohliche Komplikation für die Patienten darstellt.

Des Weiteren sei noch auf die vorgenannten Atembeschwerden eingegangen. Durch die Akkumulation des Sphingomyelins wird das Lungengewebe der Patienten zunehmend geschädigt mit der Folge, dass die Lungenfunktion im Krankheitsverlauf stetig abnimmt. Dies führt bei vielen Patienten dazu, dass sie auf unterstützende Sauerstoffgabe angewiesen sind. Insgesamt gehen die geschilderten Symptome also zusätzlich mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einher. Zudem stellen die beschriebenen pathologischen Manifestationen, das heißt Vergrößerung von Milz und Leber sowie Einschränkung der Lungenfunktion, aufgrund ihres krankheitsdefinierenden Charakters auch in der Diagnostik und der Verlaufskontrolle der ASMD entscheidende Parameter zur Bestimmung der Krankheitsschwere dar.

Bislang gab es keine wirksame ursächliche Therapie für ASMD, sodass die Patienten lediglich rein symptomatisch behandelt werden konnten. Diese symptomatische Therapie vermag aber naturgemäß das Voranschreiten der Erkrankung weder zu verhindern noch zu verlangsamen. Mit der Enzymersatztherapie Olipudase alfa wurde nun nach über 20-jähriger Entwicklung zum ersten Mal eine krankheitsmodifizierende Therapie für ASMD zugelassen, welche das akkumulierte Sphingomyelin abbaut, damit die pathophysiologische Kaskade unterbricht und somit letztendlich die Funktion der beeinträchtigten Organe wieder signifikant verbessert.

Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Olipudase alfa bei ASMD in den Typen A/B und B sowohl bei Erwachsenen als auch bei Jugendlichen und Kindern nachzuweisen, wurden zwei klinische Studien durchgeführt. Bei den Erwachsenen war dies die sogenannte ASCEND-Studie, bei der es sich trotz der Seltenheit der Erkrankung um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Phase-III-Studie handelte.

In ASCEND wurde Olipudase alfa mit Placebo verglichen, da zugelassene Therapiealternativen, wie ausgeführt, nicht zur Verfügung stehen. Als primäre Endpunkte wurden die Reduktion des Milzvolumens sowie die Verbesserung der Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität der Lunge, kurz DLCO, festgelegt. Zu DLCO sei an dieser Stelle angemerkt, dass es sich bei dieser eben nicht nur um einen reinen Laborparameter handelt, sondern um ein wichtiges und empfohlenes Instrument für die Messung der Gewebefunktion der Lunge, und dass deren Erhöhung mit einem gesteigerten Gasaustausch und somit einem verbesserten Gesundheitszustand des Patienten gleichbedeutend ist.

Die Festlegung der soeben beschriebenen Parameter als primäre Endpunkte erfolgte auf Grundlage der eingangs dargestellten klinischen Manifestation der Erkrankung; denn diese lassen darauf schließen, dass sich der therapeutische Nutzen der Behandlung mit Olipudase alfa und eine damit verbundene signifikante Abschwächung schwerwiegender Symptome durch eine Verbesserung genau dieser Endpunkte am besten nachweisen lässt.

Bei Kindern und Jugendlichen wiederum wurde mit der ASCEND-Peds-Studie eine offene ein-armige Phase-I/II-Studie durchgeführt. Die klinischen Endpunkte entsprachen dabei denen der Erwachsenenstudie.

In beiden Studien, sowohl in ASCEND als auch in ASCEND-Peds, zeigen sich hinsichtlich Milzverkleinerung und Diffusionskapazität der Lunge statistisch signifikante Vorteile zugunsten der mit Olipudase alfa behandelten Patienten. Gleichzeitig spiegeln diese Ergebnisse eindeutig den erfolgreichen Abbau des Sphingomyelins wider, verbunden mit einer Reduktion der Krankheitsschwere und damit mit klinisch relevanten Verbesserungen. Zusätzlich untermauert werden diese positiven Resultate durch eine statistisch signifikante Reduktion des Lebervolumens, die als sekundärer Endpunkt ebenfalls in beiden Studien erhoben wurde.

Aus Sicht von Sanofi ist aus dem zuvor Gesagten evident, dass insbesondere die primären Studienendpunkte – Milzverkleinerung und Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität der Lunge – geeignet sind, bisher nicht erreichte deutliche Verbesserungen bei wesentlichen Krankheits-symptomen der ASMD valide abzubilden, womit diese in hohem Maße als patientenrelevant anzusehen sind. Aus diesem Grund plädieren wir an dieser Stelle noch einmal dafür, diese Endpunkte auch in die Nutzenbewertung einzubeziehen. Unter zusätzlicher Berücksichtigung der übrigen positiven Effekte, die Olipudase alfa bei der Behandlung von ASMD-Patienten in den Studien ASCEND und ASCEND-Peds gezeigt hat, sind wir nach wie vor von einem quantifizierbaren Zusatznutzen vom Ausmaß beträchtlich überzeugt.

Damit bedanke ich mich für Ihre Aufmerksamkeit und stehe jetzt mit meinem Team für Ihre Fragen zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Kienitz, für diese Einführung. – Ich habe noch zwei, drei Fragen an die beiden Kliniker, obgleich das nach dem, was Sie einführend gesagt haben, teilweise redundant ist. Aber ich möchte gerne noch mal das herausarbeiten, was hier in den Stellungnahmen schriftlich dargelegt wurde.

Mich würde jetzt noch einmal interessieren, welchen Stellenwert die Endpunkte Milzvolumen, Lebervolumen, DLCO in der vorliegenden Indikation haben. In den Stellungnahmen ist sowohl von Herrn Professor Das wie auch von Herrn Dr. Bonella dargestellt worden, dass die Abnahme der Lebervergrößerung um 30 Prozent erhebliche Unterschiede machen und sie für die Patientinnen und Patienten einen erheblichen Vorteil darstellen kann. Die Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid ist als patientenrelevanter Endpunkt von Ihnen auch herausgearbeitet worden, und verschlechterte DLCO wird von Ihnen mit erheblicher Morbidität und Mortalität assoziiert. Positive Einflüsse auf die Lebensqualität – das ist soeben auch gesagt worden – sehen Sie auch. Vielleicht könnten Sie uns diese Endpunkte einfach ein bisschen einordnen, bevor wir in die allgemeine Fragerunde gehen. – Wer möchte beginnen? Herr Das vielleicht.

Herr Prof. Dr. Das (MHH): Die Milzgröße und die Lebergröße sind zwar keine direkten patientenrelevanten Parameter, aber aus meiner Erfahrung verursacht dies gerade bei kleinen Kindern schon erhebliche Behinderung oder Beeinträchtigung. Einerseits behindert das die motorische Entwicklung dadurch, dass das Abdomen so ausladend ist und deshalb allein durch die Schwerkraft die Motorik beeinträchtigt wird. Andererseits kann es zu schweren gastrointestinalen Problemen, zu Ernährungsproblemen kommen. Aufgrund der großen Volumina der Organe kann sich der Magen nicht richtig entfalten. Das Magenvolumen ist dadurch begrenzt, sodass es auch zu Ernährungsschwierigkeiten mit Erbrechen, frühem Sättigungsgefühl und dann auch schlechtem Gedeihen kommt, was natürlich das weitere Outcome der Patienten negativ beeinflusst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bonella vielleicht noch zum DLCO?

Herr PD Dr. Dr. Bonella (Ruhrlandklinik): Ja, sehr gerne. – Im Vergleich zu den Lungenvolumina wie der Vitalkapazität oder der totalen Lungenkapazität spielt in der Pneumologie die DLCO eine große Rolle, weil die Korrelation mit den Symptomen, mit den Atembeschwerden der Patienten, stärker ist. Also, wir haben bei den Lungenvolumina eine fehlende Korrelation mit den Patientenfragebogen, wo wir erfassen, wie viel Kurzatmigkeit die Patienten haben, die Leistungsfähigkeit. Im Gegenteil zeigte die DLCO in mehreren Studien, auch nicht direkt mit einer Therapie verbunden, eine gute Korrelation, und zwar eine inverse Korrelation mit den Symptomen der Patienten. Das heißt, je niedriger die DLCO ist, die Diffusion der Lunge für Kohlenmonoxide, desto stärker ist die Symptomatik der Patienten.

In Bezug auf die Ergebnisse dieser Studien muss ich ehrlich sagen: Im Bereich der interstitiellen Lungenerkrankung ist eine Verbesserung in diesem Ausmaß als erheblich zu betrachten und hat sicherlich in der Folge Konsequenzen für die Symptomatik der Patienten; denn was wir zum Beispiel bei idiopathischer pulmonaler Fibrose oder nicht spezifischer interstitiellen

Pneumonie betrachten, ist immer dann, wenn eine Besserung auftritt, eben eine Veränderung der Prozentwerte um maximal 10 bis 12 Prozent, und hier liegen wir bei 22 Prozent. Deswegen glaube ich, dass wir hier keine weiteren Fragebogen benötigen, um so eine Patientenrelevanz nachzuweisen.

Wie gesagt, die DLCO ist ein sehr etablierter Parameter in der Pneumologie und auch sehr sensibel, was die Atempumpfunktion der Patienten angeht. Das heißt, bei manchen Krankheiten, zum Beispiel der Sarkoidose, ist die DLCO ein Parameter, der sich viel früher bessert oder verschlechtert als die Lungenvolumina. Deswegen reden wir immer von einem sehr sensitiven Parameter.

Das Problem war in der Vergangenheit, die DLCO als primären Endpunkt bei klinischen Studien zu benutzen, und zwar aufgrund der Schwankung in der Messung, die maximal 10 Prozent sein kann, abgesehen von den Geräten zum Beispiel; denn die Patienten mussten gegen eine Klappe aushusten, und das kann natürlich sehr schwierig sein. Aber in den letzten 10, 15 Jahren haben sich die Messungen auch sehr gut standardisiert, und jetzt wird regelmäßig die DLCO auch als primärer Endpunkt innerhalb von klinischen Studien benutzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es Fragen von den Bänken oder der Patientenvertretung? – Frau Schier von der Deutschen Krankenhausgesellschaft.

Frau Dr. Schier: Ich habe auch noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar geht es um den Splenomegaly Related Score, also den SRS, der dort angewendet wurde. Sie schreiben in dem Dossier, dass Items aus einem Myelofibrosetfragebogen verwendet wurden. Da ist uns die Operationalisierung in der Tat nicht ganz klar gewesen, welche Items da tatsächlich genommen wurden und mit welcher Begründung. Wenn man mit dem MFSAF abgleicht, sind die verschiedenen Items auch nicht ganz deckungsgleich. Vielleicht können Sie dazu noch mal sagen, warum welche Items ausgewählt wurden und wie tatsächlich validiert wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Dietrich.

Herr Dr. Dietrich (Sanofi): Die Auswahl war in Absprache mit der FDA getroffen worden. Wir wissen, dass es nur Auszüge aus dem Myelofibrosis Symptom Assessment Form waren. Welche Teile davon dann tatsächlich vorgelegt wurden, habe ich jetzt nicht vorliegen. Es wurde auch nur als ergänzend dargestellt, wie gesagt, auf Anforderung der Fach- und Dienstaufsicht, und da es weder vorher validiert war noch dies während der Studie gemacht wurde, wurde es auch nur ergänzend erwähnt und hinzugefügt. Es sieht durchaus so aus, gerade wenn man betrachtet, dass die Parameter sich sowohl in der Placebo- als auch in der Verumgruppe gleichsinnig entwickelt haben, dass die Parameter bzw. dieser Score für uns und unsere Belange in dem Fall keine Aussagekraft entwickelt haben. Das müssen wir einfach so sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schier, sind Sie damit zufrieden?

Frau Dr. Schier: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.– Dann weitere Fragen, bitte! – Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

Frau Bickel: Ich würde gerne das Erkrankungsbild ein bisschen näher verstehen. Eben hat der pharmazeutische Unternehmer ausgeführt, dass sich eben durch diese Enzyersatztherapie die Symptome zurückbilden oder das Milzvolumen kleiner wird etc. Gibt es denn dann möglicherweise bereits dauerhafte Schäden, die nicht mehr reversibel sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen, von den Klinikern vielleicht?

Herr Prof. Dr. Das (MHH): Auch von anderen lysosomalen Speichererkrankungen – der ASMD-Mangel gehört ja zur großen Gruppe der lysosomalen Speichererkrankungen – weiß man, dass sich Veränderungen schon relativ früh, zum Teil auch schon gleich nach der Geburt oder um die Geburt herum, einstellen. Recht schnell werden diese Veränderungen auch zum Teil

irreversibel, sodass man heutzutage bei den Enzyersatztherapien versucht, möglichst früh eine Therapie einzuleiten, was natürlich auch eine frühe Diagnosestellung voraussetzt. Insofern wäre es schon sehr gut, wenn man sowohl früh eine Diagnose stellen könnte als auch früh mit einer Therapie anfangen würde, bevor es dann zu zumindest teilweise irreversiblen Veränderungen kommt.

Aber das wird man ja auch erst im Laufe der Zeit mit mehr Erfahrung auch mit dem Einsatz bei kleineren Kindern oder schon bei kleinen Säuglingen sehen. Die Studien beziehen sich ja eher auf ältere Kinder, rein historisch bedingt, sodass möglicherweise der Therapieeffekt, der zu erzielen wäre, wenn die Kinder schon früher diagnostiziert und therapiert würden, durch diese Studien unterschätzt wird. Aber das ist natürlich erst mal hypothetisch, weil man dazu noch keine Real-Life-Daten hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, Nachfrage oder zufrieden?

Frau Bickel: Keine Nachfrage. Vielen Dank!

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich Frau Frank, FB Med.

Frau Frank: Ich habe einige Fragen an den pU bezüglich der Rücklaufquoten und auch noch mal zu den ASMD-Typen.

Ich fange mal mit den Rücklaufquoten an. Der Brief-Pain-Inventory-Fragebogen und auch der FACIT-Dyspnea-Fragebogen wurden zusammen mit dem Brief-Fatigue-Inventory-Fragebogen, dem EQ-5D und dem SF 36 zu denselben Zeitpunkten erhoben. Ich würde gerne wissen, warum die Rücklaufquoten für die beiden Summenskalen des Brief Pain Inventory und für die Schwere der Dyspnoe dennoch deutlich geringer waren als bei den anderen Fragebögen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Lampert.

Frau Dr. Lampert (Sanofi): Das ist tatsächlich eine Frage, wozu uns keine weiterführenden Informationen vorliegen. Wir haben tatsächlich bei dem einen oder anderen Fragebogen niedrigere Rücklaufquoten erhalten, können Ihnen aber keine genauen Informationen vorlegen, warum das bei dem einen oder anderen Patienten so aussieht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Frank.

Frau Frank: Ich hätte noch weitere Fragen, so bezüglich des Patient Global Impression of Severity. Dieser Fragebogen wurde nach der Aufforderung der FDA erst mit dem Protokollamendment 8 eingeführt. Dazu wollte ich wissen, wie viele Personen schon vor diesem Amendment in die ASCEND-Studie eingeschlossen wurden und für wie viele Personen dann diese Erhebung nicht stattfand.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lampert.

Frau Dr. Lampert (Sanofi): Dazu können wir Ihnen Zahlen nachliefern. Es ist allerdings so, dass wir in beiden, sowohl beim Patient Global Impression of Symptom Severity als auch beim Patient Global Impression of Change keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen konnten. Es handelt sich auch um explorative Endpunkte, die eben erst im Verlauf der Studie eingeführt wurden.

Für den Patient Global Impression of Symptom Severity liegen Baselinewerte für 14 von 18 Placebopatienten vor und für 12 von 18 Olipudase-Patienten sowie zu Woche 52 für 13 von 18 Placebopatienten und für 12 von 18 Olipudase-alfa-Patienten. Beim Patient-Global-Impression-of-Change-Fragebogen liegen uns für Woche 14 für die Items Bauchschmerzen, Körperschmerzen und Fatigue für 11 von 18 Placebopatienten Daten vor und für 12 von 18 Olipudase-alfa-Patienten sowie für die Items Atemnot und Fähigkeit, Alltagsaktivitäten durchzuführen, für 11 von 18 Placebopatienten und 11 von 18 Olipudase-alfa-Patienten. Zu Woche 52 liegen uns für die Items Bauchschmerzen, Körperschmerzen und Fatigue für 16 von 18 Placebopatienten und für 18 von 18 Olipudase-alfa-Patienten Daten vor sowie zu Woche 52 für die

Items Atemnot und Fähigkeit, Alltagsaktivitäten durchzuführen, für 16 von 18 Placebopatienten und 17 von 18 Olipudase-alfa-Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Frank, weiter?

Frau Frank: Außerdem will ich noch mal zu den ASMD-Typen nachfragen. Mit der Stellungnahme haben Sie Angaben zu den Anteilen gemacht, zu dem ASMD-Typ B und Typ A/B, und da hatten Sie auch Daten nachgereicht; vielen Dank. Jetzt habe ich noch eine Nachfrage für die Kinder, für die ASCEND-Peds-Studie; da hatten Sie keine Angaben gemacht. Wie viele Patienten hatten da die ASMD Typ A/B?

Zudem würde ich gern noch den Unterschied hinsichtlich der Einschlusskriterien wissen. Bei der ASCEND-Studie waren Kriterien ein dokumentierter Mangel an saurer Sphingomyelinase und eine klinische Diagnose von ASMD Typ B, und mit der Stellungnahme haben Sie gesagt, es wurde nachträglich noch geschaut, welche Patienten zu Baseline neurologische Auffälligkeiten hatten. Da würde ich gerne wissen, worin der Unterschied in der klinischen Diagnose zu Baseline zum Einschlusskriterium und auf Basis dieser nachgereichten Analyse besteht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dietrich.

Herr Dr. Dietrich (Sanofi): Zunächst zum Krankheitsbild ASMD Typ B bzw. A/B. Wir sehen ein Kontinuum, das im Endeffekt vom ASMD Typ B mit einem chronisch viszeralen Verlauf bis hin zum Typ A mit einem neurologischen Verlauf reicht; dazwischen gibt es auch die Mischform A/B. Wenn ein Patient im ASCEND eingeschlossen wurde, dann wurde er als ASMD Typ B eingeschlossen. Bei einer zu einem späteren Zeitpunkt erfolgten Nachvalidierung hat sich dann gezeigt, dass man dort Patienten hat, die auch neurologische Symptome entwickelt haben und deswegen zum Typ A/B zu zählen sind. Dementsprechend kamen in der ASCEND-Studie in der Placebogruppe 3 Patienten mit dem Typ A/B und 6 Patienten in der Olipudase-Gruppe mit dem Typ A/B mit in die Studie hinein, obwohl in dem ursprünglichen Protokoll der Typ B als Einschlusskriterium aufgeführt wurde.

Wie die Aufteilung in der ASCEND-Peds-Studie war, kann ich Ihnen aber aus dem Stand heraus nicht sagen. Das tut mir leid; die Zahlen liegen nicht vor.

Herr Prof. Dr. Das (MHH): Darf ich noch mal aus klinischer Sicht etwas dazu sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte; selbstverständlich, Herr Professor Das.

Herr Prof. Dr. Das (MHH): Es ist häufig so, dass die Patienten zunächst mit ihren viszeralen Symptomen auffallen und man von der neurologischen Beteiligung nichts bemerkt. Es zeigt sich häufig erst im Laufe des Lebens, dass dann auch neurologische Defizite auftreten, insbesondere was die neurokognitive Entwicklung anbelangt. Das kann manchmal erst nach mehreren Jahren sein, zum Teil auch erst im adoleszenten Alter, sodass es sehr schwer rein klinisch zu beurteilen ist. Das ist zudem ein Kontinuum, wie ich schon sagte, von ganz schwer Betroffenen bis zu den ganz milde Betroffenen, die zum Teil erst im Erwachsenenalter Symptome haben, und das hängt dann immer von der Restaktivität ab, die man aber auch in vitro nicht so gut quantifizieren kann. Da spielt es eine Rolle, wie die In-vivo-Aktivität ist, sodass dies ein Problem ist. Heutzutage ist man auch von dieser Einteilung in Typ A/B und B weggekommen und spricht jetzt nur vom ASMD-Mangel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Frank, weitere Fragen?

Frau Frank: Nein. Danke!

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann habe ich Herrn Carl von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. – Herr Dr. Carl, bitte.

Herr Dr. Carl: Ich habe zwei Fragen. Die erste Frage: Welche Analgetika waren erlaubt, und waren sie in beiden Armen gleichverteilt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dietrich.

Herr Dr. Dietrich (Sanofi): Es waren sowohl Paracetamol also auch Ibuprofen erlaubt, wobei man beachten muss, dass da nicht nur die analgetische Wirkung, sondern auch die antipyretische Wirkung beim Einsatz eine Rolle gespielt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Carl.

Herr Dr. Carl: Waren die denn in den beiden Behandlungsarmen gleichverteilt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dietrich.

Herr Dr. Dietrich (Sanofi): Tatsächlich waren im Olipudase-Arm mehr Patienten mit diesen Antipyretika behandelt, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Carl.

Herr Dr. Carl: Danke. – Zweite Frage zu den neurologischen Manifestationen: Haben Sie denn auch Skalen zu neurologischer Behinderung oder neurokognitive Skalen mitlaufen lassen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dietrich.

Herr Dr. Dietrich (Sanofi): Nein, solche Skalen wurden nicht mitlaufen gelassen. Da wir mit Olipudase die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren können und wir rein auf die viszerale Symptomatik gezielt haben, wurde das nicht mit erfasst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Carl, Nachfrage oder?

Herr Dr. Carl: Jawohl, in Ordnung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich jetzt Frau Teupen, Patientenvertretung.

Frau Teupen: Wir haben noch eine Frage an die Kliniker hinsichtlich der Relevanz der Leber- und Milzverkleinerung. In der Studie wurde ja auch der Z-Score erhoben. Können Sie noch etwas zu der Relevanz der Körpergröße bei den Kindern in dieser Indikation sagen?

Eine Frage noch an den pharmazeutischen Unternehmer zu dem Patient Global Impression of Change; um diesen Fragebogen ging es auch schon einmal. In der Nutzenbewertung ist dieser Endpunkt gar nicht ausgewertet worden, dargestellt worden, weil man sagte, dass der in dem Patient Global Impression of Symptom Severity aufgrund der unterschiedlichen Erfassung der Zeiträume schon enthalten ist. Vielleicht können Sie dazu etwas sagen, wie Sie das sehen. Das würde uns noch interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer vom pU oder von den Klinikern kann zum ersten Teil etwas sagen, was Leber und Milz sowie Körpergröße angeht?

Herr Prof. Dr. Das (MHH): Die Körpergröße ist bei den Patienten mit ASMD durchaus beeinträchtigt. Dies wird wahrscheinlich verbessert durch frühe Behandlung mit Enzyersatztherapie. Aber das steht bei den meisten Patienten nicht so ganz im Vordergrund, sondern doch eher die negative neurokognitive Entwicklung, die dann auch für das Outcome schlussendlich von Bedeutung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich Frau Dr. Lampert von Sanofi.

Frau Dr. Lampert (Sanofi): Ich würde noch mal etwas zum Patient-Global-Impression-of-Change-Fragebogen sagen. Ein Kritikpunkt hinsichtlich des Fragebogens war, dass es möglicherweise ein Recall-Bias gibt, weil die Patienten über den langen Studienzeitraum möglicherweise nicht in der Lage sind, die Veränderung glaubhaft darzustellen. Uns liegen nicht nur zur Baseline und zur Woche 52 Daten vor, sondern der Fragebogen wurde bei den vierteljährlichen Visiten durchgeführt, sodass der Zeitraum, was Recall-Bias angeht, geringer gehalten wird als eben einfach nur bei einem Vergleich von Baseline zu Woche 52.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Teupen, Nachfrage oder Haken?

Frau Teupen: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe eben wahrgenommen, dass das Medikament nicht die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann. Die Frage bezieht sich auf neurologische Manifestationen. Ich habe eben den Kliniker so verstanden, dass es ein Kontinuum der Typen ist; das heißt, es kann auch ineinander übergehen. Können denn trotz der Gabe dieses Medikaments neurologische Manifestationen stattfinden?

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

Herr Prof. Dr. Das (MHH): Ja, das geht ja nicht über die Blut-Hirn-Schranke, wie Sie schon erwähnten. Dadurch werden die ZNS-Symptome nicht adressiert. Also, was man durch die Enzyersatztherapie adressieren kann, ist eine Verringerung der Organgröße, was dann auch die motorische Entwicklung dadurch verbessern kann, dass die Patienten nicht mehr ein so ausladendes Abdomen haben, was auch beim Sitzen oder beim Stehen eine Behinderung darstellt. Aber die eigentliche neurokognitive Schädigung im Gehirn wird durch das Medikament, weil es als relativ großes Molekül nicht über die Blut-Hirn-Schranke gelangen kann, nicht adressiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dietrich hatte sich dazu noch gemeldet.

Herr Dr. Dietrich (Sanofi): Ergänzend zu den Auskünften von Professor Das sei auch noch angemerkt, dass deswegen Olipudase natürlich nur für die viszeralen Symptome und nicht für die neuronale Symptomatik zugelassen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, Nachfrage?

Frau Bickel: Ja. – Wie häufig ist denn damit zu rechnen, dass es neurologische Defizite oder Beteiligungen bei der Erkrankung gibt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Das (MHH): Also, genaue Zahlen dazu gibt es nicht, glaube ich. Aus meiner Erfahrung sind es etwa 50 Prozent der Patienten, die eine neurologische Mitbeteiligung haben. Aber das kann auch sehr stark variieren. Es ist schon ein recht heterogenes Krankheitsbild.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Und jetzt frage ich mal: Was sind das für neurologische Manifestationen, ganz konkret?

Herr Prof. Dr. Das (MHH): Das sind Störungen in der geistigen Entwicklung, in der kognitiven Entwicklung, außerdem psychiatrische Auffälligkeiten, auch bei den älteren Patienten. Ich habe zum Beispiel eine Patientin, die ständig perseveriert und immer alles 20-mal wiederholt. Das Wesentliche sind schon die neurokognitiven Entwicklungsstörungen, und auch epileptische Anfälle können dazugehören.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel?

Frau Bickel: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich Herrn Dr. Bonella, der sich noch gemeldet hat. – Ich habe Sie nicht vergessen, Frau Tauszig; Sie sind dann sofort dran. – Bitte, Herr Bonella.

Herr PD Dr. Dr. Bonella (Ruhlandklinik): Ich wollte nur Professor Das ergänzen und, obwohl wir keine genauen Zahlen für die neurologische Manifestation haben, sagen: Sicherlich sind die neurologischen und Lungenmanifestationen die häufigste Todesursache bei diesen Patienten. Das sollte man nicht vergessen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt haben wir Frau Tauszig. – Bitte schön.

Frau Tauszig: Ich wollte eigentlich eher einen Kommentar abgeben, da ich viele der Patienten kenne, die dieses Medikament bekommen haben. Sie haben alle gesagt: Es ist unfassbar, wie schnell das funktioniert hat, innerhalb von Monaten, also so, wie die Daten auch zeigen. Ich kann es halt nur aus persönlicher Sicht weitergeben: unfassbar, wie schnell das alles

funktioniert hat. Wir teilen auch eine Heimtherapie; so hört man dann immer von den anderen. Unser Heimtherapeut behandelt viele Enzyersatztherapiepatienten und sagt, er habe noch keine gesehen, bei denen so schnell ein Unterschied sichtbar war. Dies also aus Patientensicht.

Zu den neurologischen Defiziten: Genauso ist es, wie die Experten hier schon gesagt haben. Es variiert sehr stark, psychische Symptome kommen später im Leben meistens; das variiert auch sehr, wie schon gesagt wurde. Das wollte ich jetzt nur noch aus Patientensicht sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich gucke mal in die Runde: Weitere Fragen sehe ich nicht mehr. Dann gebe ich Herrn Dietrich oder Herrn Kienitz die Möglichkeit oder wer immer es möchte, jetzt das Abschlusswort zu sprechen.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi): Ich werde ganz kurz noch zwei, drei abschließende Sätze sagen. Ich glaube, wir hatten eine sehr umfassende und auch spannende Diskussion, die zum einen alle Seiten der ASMD beleuchtet hat, aber meines Erachtens zum anderen auch noch einmal ganz gut gezeigt hat, was das Medikament bewirken kann. Dies wird deutlich, wenn wir gerade an die letzten Anmerkungen von Frau Tauszig denken, aber auch an das, was uns die klinischen Experten zu der Krankheit gesagt haben. Insofern war das, glaube ich, eine sehr fruchtbare Diskussion; das hoffe ich zumindest.

Damit möchten wir zum Abschluss noch einmal unserer Überzeugung Ausdruck verleihen, dass Olipudase einen echten Mehrwert für die betroffenen Patienten bietet und eben auch der im Dossier geäußerte Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen durchaus gerechtfertigt ist. Damit werde ich von unserer Seite schließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank an die klinischen Experten, herzlichen Dank an den pU, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben, Dank auch an die Fragestellerinnen und Fragesteller. Damit können wir diese Anhörung beenden.

Wir werden das, was hier besprochen worden ist, selbstverständlich zu diskutieren haben. Herzlichen Dank, dass Sie da waren. Ich wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 16.44 Uhr