

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Asfotase alfa

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. Februar 2016
von 12.22 Uhr bis 13.18 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Jiresch
Frau Dr. Lewke
Herr Dr. Schmidt
Herr Prof. Dr. Schönermark

Angemeldete Teilnehmer für die **Universität Würzburg, Kinderklinik – Funktionsbereich Kinder-rheumatologie und Osteologie/Orthopädische Universitätsklinik – Fachbereich Osteologie:**

Herr Prof. Dr. Girschick (nicht anwesend)
Herr Prof. Dr. Jakob

Angemeldeter Teilnehmer für das **Otto-Heubner-Centrum für Kinder- und Jugendmedizin der Charité-Universitätsmedizin Berlin:**

Herr Dr. Schnabel

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

Frau Pitluck
Herr Dr. Wilken
Frau Chisholm (Dolmetscherin)
Frau Bentin (Dolmetscherin)

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 12.22 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ein herzliches Willkommen an die neu Hinzugekommenen – ein Teil der Truppe war ja bei der vorherigen Anhörung zu Sebelipase alfa schon hier – zur mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren zur frühen Nutzenbewertung von Strensiq[®], einem unter besonderen Umständen von der EMA zugelassenen Orphan.

Basis des Stellungnahmeverfahrens und der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 4. Januar 2016, zu der Stellungnahmen abgegeben haben: zum einen Alexion als pharmazeutischer Unternehmer, dann die DGKED, dann die Leitlinienkommission „Diagnostik und Therapie der Hypophosphatasie“, dann Herr Professor Tilman Rohrer vom Uniklinikum in Homburg, dann der BPI sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss für das Protokoll die Teilnehmer feststellen: Frau Dr. Hardenberg ist nicht mehr da, sie hat in der vorangegangenen Anhörung genug gearbeitet, ich begrüße aber wieder Herrn Dr. Jiresch, Frau Dr. Lewke, Herrn Dr. Schmidt und Herrn Professor Schönermark von Alexion, dann Frau Pitluck und Herrn Dr. Wilken vom BPI sowie Frau Chisholm und Frau Bentin als Dolmetscherinnen, dann Herrn Professor Jakob – Herr Professor Girschick ist entschuldigt; er fehlt –, dann Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner und schließlich Herrn Dr. Schnabel. Ist jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Nein, das ist erkennbar nicht der Fall.

Bevor ich dem pU das Wort erteile, noch einmal der obligate Hinweis: Wir führen Wortprotokoll, deshalb Mikrofon benutzen, jeweils Namen und entsendende Institution bzw. pharmazeutisches Unternehmen nennen.

Aus unserer Sicht sollte heute neben den Punkten, die Sie anzusprechen gedenken, der Gesichtspunkt der Zulassungskonformität in den Fokus gerückt werden; denn in drei der vier Interventionsstudien wurde nicht oder nur zum Teil die zulassungskonforme Dosierung 6 mg/kg/Woche eingesetzt. Im Laufe der Studien wurden auch verschiedene Dosierungsveränderungen vorgenommen. Da interessiert die Frage, welche klinischen Parameter, welche Rationale führen zu einer von der Fachinformation abweichenden Dosierung? Hat das gegebenenfalls – das ist ja ein naheliegender Gedanke – Auswirkungen auf die Endpunkte? Außerdem ist sicherlich auch die Fragestellung von Relevanz: Wie ist der Stellenwert der Therapie insbesondere bei Erwachsenen einzustufen? Hier haben sich ja doch signifikante Unterschiede gezeigt. Das sind aber nur zwei Punkte, die sicherlich diskutiert werden sollten.

Herr Dr. Jiresch, Sie beginnen. Bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Jiresch (Alexion Pharma Germany): Sehr gerne, Herr Professor Hecken, nach der Anhörung zu Sebelipase zum zweiten Mal am heutigen Tage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So übt man aber am besten: Sie waren vorher nie da, jetzt schon zum zweiten Mal.

Herr Dr. Jiresch (Alexion Pharma Germany): Sehr geehrte Damen und Herren, da sich die Zusammensetzung in Ihren Reihen zur vorangegangenen Anhörung minimal geändert hat, darf ich uns noch einmal kurz vorstellen: Mein Name ist Michael Jiresch; ich bin Geschäftsführer von Alexion in Deutschland. Herr Dr. Schmidt ist Kinderarzt und Medizinischer Direktor von Alexion in Deutschland,

und neu zu uns gestoßen ist Frau Dr. Lewke, auch aus unserer medizinischen Abteilung. Herr Professor Schönermark ist in der Vorbereitung ebenfalls unterstützend für uns tätig gewesen.

Da wir uns jetzt schon zum zweiten Mal am heutigen Tag in diesem Gremium sehen, verzichte ich auf eine Vorstellung von Alexion und komme gleich zur Sache.

Wir sprechen jetzt über den Wirkstoff Asfotase alfa, der bei der seltenen Erbkrankheit Hypophosphatasie erstmalig eine gezielte Enzymersatztherapie ermöglicht. Die Hypophosphatasie ist eine sehr seltene, genetisch bedingte Stoffwechselerkrankung, die zu einer Störung des Phosphat- und Calciumstoffwechsels führt. Die Folgen sind in manchen Fällen sehr schwerwiegend: Vielfach können Knochenbrüche, Knochenverformungen, Muskelschwäche, Knochen- und Muskelschmerzen, aber auch gestörte Nierenfunktion und Krampfanfälle auftreten. Viele Patienten können wegen starker Schmerzen oder Bewegungseinschränkungen nicht mehr adäquat am sozialen Leben teilnehmen. In schweren Fällen können Kinder sogar ohne mineralisierte Knochen zur Welt kommen, was invasive künstliche Beatmung erfordert. Die Mortalität unter diesen schwer betroffenen Patienten ist mit 50 bis 100 Prozent im ersten Lebensjahr sehr hoch. Die Patienten, die überleben, sind häufig ihr Leben lang schwer beeinträchtigt. Asfotase alfa ist die einzige zugelassene Enzymersatztherapie. Sie gleicht den genetisch bedingten Enzymmangel gezielt aus.

In der heutigen Anhörung möchten wir die folgenden drei Punkte besonders hervorheben:

Erstens. In der Patientengruppe der 0- bis 5-jährigen Kinder wurden klinisch relevante Daten zum Überleben ohne invasive Beatmung generiert, die es aus unserer Sicht wert sind, als wichtiger Morbiditätsendpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt zu werden. Ebenfalls für sehr bedeutsam und uneingeschränkt relevant für die Nutzenbewertung halten wir die vorgelegten Mortalitätsdaten.

Zum Zweiten möchten wir bekräftigen, dass die Dosierungen von Asfotase alfa, wie von Herrn Professor Hecken eben schon angesprochen, in allen Studien des vorgelegten, für ein Orphan Drug umfangreichen klinischen Programmes der Fachinformation entsprechen und damit zulassungskonform sind; dazu wird gleich noch weiter ausgeführt werden. Dementsprechend sollten die Daten aus allen vorgelegten Studien berücksichtigt werden.

Drittens sehen wir in der initialen Nutzenbewertung des G-BA einige Widersprüchlichkeiten, die wir gerne ansprechen, mit Ihnen diskutieren und auflösen möchten.

Ich möchte nun gerne wie bei der vorherigen Anhörung an Herrn Dr. Schmidt weitergeben, damit er die wichtigsten Daten zu diesen Punkten kurz zusammenfasst und in die Diskussion einleiten kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön. – Herr Dr. Schmidt, bitte.

Herr Dr. Schmidt (Alexion Pharma Germany): Ich würde wie in der Anhörung zu Sebelipase alfa erst ein bisschen etwas über die Erkrankung erzählen und dann auf die Punkte aus der Nutzenbewertung, die Sie zum Teil schon angesprochen haben, eingehen.

Die Hypophosphatasie ist eine außerordentlich seltene, sehr schwere, genetisch determinierte Erkrankung des Stoffwechsels phosphathaltiger Substanzen, bei der ein lebenswichtiges Enzym, nämlich die alkalische Phosphatase, nicht oder nicht in ausreichendem Maße gebildet wird oder aktiv ist. Die Folge sind neben anderen Symptomen schwere Störungen der Knochenmineralisation, die im schlimmsten Falle dazu führen, dass Kinder ohne funktionsfähige Knochen zur Welt kommen und damit die Stabilität des Körpers nicht gewährleistet ist. Der oft unterentwickelte Brustkorb führt zu Atemnot des Säuglings, was eine maschinelle Beatmung erfordern kann. Die Mortalität ist hoch, bei

den Neugeborenen und Säuglingen mit Thoraxdeformitäten sterben 7 von 10 innerhalb des ersten Lebensjahres.

Ältere Kinder zeigen häufig erhebliche Gedeih- und Wachstumsstörungen. Dadurch, dass das Skelett nicht aushärtet, kommt es zu knöchernen Deformitäten und zu zum Teil massiven Einschränkungen im muskuloskelettalen Halte- und Bewegungsapparat. Die Patienten können nicht oder nur sehr eingeschränkt laufen bzw. lernen als Kinder das Laufen spät, sie leiden an Knochenschmerzen und sind deshalb häufig körperlich eingeschränkt.

Erwachsene Patienten mit Hypophosphatasie leiden häufig an schweren Schmerzen, sind funktionell eingeschränkt und bedürfen nicht selten der Hilfe. Zudem erleiden einige Patienten häufig eine Vielzahl von pathologischen Frakturen. Der mit einer subkutanen Injektion einfach applizierbare Wirkstoff Asfotase alfa gleicht als spezifischer Enzymersatz das Defizit des Körpers und insbesondere des Knochens aus, erlaubt so eine Verbesserung des Knochenstoffwechsels und einen dramatischen Rückgang der Symptome. Die Therapie ist präzise, insgesamt sicher und in hohem Maße wirkungsvoll, sodass die mit entsprechendem genetischen Defekt geborenen Menschen eine große Chance haben, ein wenig eingeschränktes und häufig auch normales Leben zu führen.

Nun zu den Punkten aus der Stellungnahme: In der initialen Nutzenbewertung des G-BA sind in der Altersgruppe der 0- bis 5-Jährigen die patientenrelevanten Morbiditätsdaten zum Überleben ohne invasive Beatmung aufgrund von Unklarheiten im Dossier nicht berücksichtigt worden. Hierzu haben wir in unserer schriftlichen Stellungnahme klärende Daten nachgeliefert. Daraus wird deutlich, dass behandelte Patienten oft keiner invasiven Beatmung mehr bedürfen bzw. beatmete Patienten unter der Therapie von der invasiven Beatmung entwöhnt werden können. Dies bedeutet, dass nunmehr das Überleben ohne invasive Beatmung bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann. Zur Erinnerung: In der Natural History Study hat so gut wie kein Kind überlebt, wenn es einmal in der Beatmung war.

Bereits in der Nutzenbewertung wurden die eindrucksvollen Überlebensdaten gewürdigt – darauf will ich jetzt nicht zu intensiv eingehen –, wurden jedoch dann auf Grund von wirklich konservativen Sensitivitätsanalysen relativiert. Wir haben in unserer Stellungnahme ergänzende Analysen aufgeführt. Dies unterstreicht nach unserer Ansicht noch einmal den Überlebensvorteil der Kinder unter Asfotase alfa. Damit sollte die vorgenommene Relativierung eigentlich keinen Bestand mehr haben.

Zur Knochenmineralisation: Bei der Gruppe der 5- bis 12-jährigen Patienten haben wir insbesondere die Validierung der Surrogatparameter zur Knochenmineralisation ergänzt. So konnten wir zeigen, dass die radiologischen Scores in einem hohen Maße mit der Funktionalität der Patienten korrelieren. Die signifikanten Effekte der Therapie mit Asfotase alfa auf das Wachstum, die motorische Funktion, auf die Verbesserung der Schmerzen und weniger Behinderung sollten in der Nutzenbewertung in vollem Umfang berücksichtigt werden.

Natürlich sind die Studiendaten bei sehr seltenen Erkrankungen und bei einem komplexen Krankheitsbild wie diesem, dessen Ausmaß nur anhand von Scores sauber abgebildet werden kann, in gewissem Umfang verzerrt. Die eingesetzten Instrumente sind nur zum Teil spezifisch validiert. Aber das wird bei Orphan Drugs immer wieder diskutiert und liegt in der Natur der Sache. Es geht uns nicht um Kulanz, aber um die Feststellung, dass die methodologischen Limitationen in der Natur der Sache liegen und dies in aller Regel auch seinen Niederschlag in den Diskussionen mit den Zulassungsbehörden findet.

Es leuchtet ein, dass der Halte- und Bewegungsapparat, der bei einer systemischen Erkrankung wie der Hypophosphatasie betroffen ist, ein komplexes Symptombild zeigt. Dies muss auch mit komplexe-

ren Outcome-Instrumenten erfasst werden, als wenn zum Beispiel nur ein Zielorgan betroffen wäre. Wir möchten deshalb darum bitten, dass in der Diskussion die vielschichtigen Morbiditätsparameter, die unter der Therapie in allen Altersgruppen einen gleichgerichteten und in überwiegendem Maße signifikanten Effekt zeigen, vollumfänglich berücksichtigt werden.

Jetzt zur Dosierung – dieser Punkt wurde ja am Anfang auch schon angesprochen –: In der initialen Nutzenbewertung erwähnt der G-BA an mehreren Stellen, dass ausschließlich eine Studie vollständig, nämlich die ENB-010, und eine Studie teilweise, nämlich die ENB 002, relevant seien, weil nur hier mit 6 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Woche dosiert worden sei. Wir möchten an dieser Stelle aber darauf hinweisen, dass die Fachinformation von einer empfohlenen Wochendosis spricht. Dies lässt aus unserer Sicht die übrigen Studiendosierungen, also zum Beispiel 3 mg pro Kilogramm Körpergewicht und Woche oder maximal 9 mg pro Kilogramm Körpergewicht und Woche, ebenfalls zu; sie sind von der Zulassung gedeckt.

Zum Schluss: Wir sind in der initialen Nutzenbewertung durch den G-BA auf gewisse Inkohärenzen gestoßen, die wir hier gerne zur Sprache bringen würden. Einerseits werden im Abschnitt 2.6, in dem die Ergebnisse zum Zusatznutzen Subpopulation für Subpopulation, Studie für Studie und Endpunkt für Endpunkt berichtet werden, die jeweils signifikanten Therapieeffekte beschrieben und ausgewertet. Dies wird dann sogar in Abschnitt 3.3 zusammenfassend wiederholt. In der tabellarischen Zusammenfassung in Abschnitt 5 werden sie dann als nicht beurteilbar aufgeführt. Weiter fällt auf, dass in der Tabelle 51 die nicht signifikanten Unterschiede zwischen therapierter Population und unbehandelter Kontrolle bei einer sehr kleinen Stichprobe durchaus beurteilt wurden, und zwar mit der Bewertung „kein Unterschied“. Wir möchten gerne an dieser Stelle für eine kohärente Bewertung und durchgängige Berücksichtigung der beschriebenen Unterschiede plädieren.

Zusammenfassend möchte ich für die Diskussion festhalten, dass der dramatische Effekt von Asfotase alfa auf das Überleben der jungen Säuglinge und die signifikanten Effekte der Asfotase alfa-Therapie auf die Morbidität im Kindesalter einen erheblichen therapeutischen Fortschritt darstellen. Aus unserer Sicht ist es gerechtfertigt, diese Therapie für die Subpopulation der 0- bis 5-Jährigen mit einem erheblichen und für die der 5- bis 12-Jährigen mit einem beträchtlichen Zusatznutzen zu bewerten.

Damit möchte ich zunächst schließen, freue mich auf die Diskussion und bedanke mich für die Gelegenheit, die Diskussion eröffnen zu dürfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Schmidt. – Fragen? – Herr Dr. Heckemann, Herr Dr. LangHeinrich.

Herr Dr. Heckemann: Zunächst entschuldigend erwähnt, dass ich Allgemeinmediziner bin und damit nun in den tieferen Details sicher nicht drinstecke, folgende Fragen: Es ist also zum einen ein Mangel an alkalischer Phosphatase, den man dann im Serum feststellen kann. Würde dann, wenn man das Medikament gibt, auch zu erwarten sein, dass der AP-Spiegel im Blutplasma steigt? Im Anschluss daran die Frage: Wenn ja, steigt er auf den Normalwert oder strebt man einen Normalwert an? Wenn das so wäre, würde sich ja die Dosierung daraus ergeben, ob ich zumindest den unteren Bereich des Normalwertes erreiche.

Schließlich würde mich auch interessieren: Wo sind die chemischen Unterschiede zwischen dem neuen Medikament und der reinen alkalischen Phosphatase?

Herr Dr. Schmidt (Alexion Pharma Germany): Sie haben recht, es ist der Mangel an unspezifischer alkalischer Phosphatase – wir nennen sie AP –, der dieses Krankheitsbild ausmacht.

Unsere Substanz – ich komme jetzt einmal auf die dritte Frage, um dann die zweite zu beantworten – ist in ihrem aktiven Teil eine rekombinante alkalische Phosphatase, das stimmt. Anders bei diesem Medikament ist, dass wir einen Deca-Aspartat-Rest an die aktive alkalische Phosphatase gebunden haben, was es ermöglicht, dass die alkalische Phosphatase am Knochen bindet. Es gibt schon aus den 80er-Jahren Versuche mit alkalischer Phosphatase, so wie sie im Blut vorkommt, zu substituieren. Diese haben aber nicht den gewünschten Effekt gebracht, weil sie nicht am Zielorgan angekommen ist.

Jetzt erklärt sich auch die zweite Frage: Die Bestimmung des Serumspiegels der alkalischen Phosphatase als Titrationsparameter bietet sich nicht an, weil natürlich ein Teil dessen, was wir injizieren, in der Zirkulation auftritt und nicht mit den aktiven Komponenten korreliert, die am Knochen wirken. Deswegen ist eine Titration anhand des Spiegels der alkalischen Phosphatase nicht möglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Beantwortet das Ihre Fragen, Herr Dr. Heckemann? – Gut. Dann Herr Dr. LangHeinrich, Herr Dr. Rodewyk und Herr Dr. Kulig. Bitte.

Herr Dr. LangHeinrich: Ich habe eine Frage zur Beatmung. Wie groß ist der Prozentsatz der Patienten, der im Kontrollarm beatmet werden musste und nur beatmet worden ist, bevor er letztendlich gestorben ist? Und: Wie groß ist die Zahl der Patienten im Therapiearm, die auch beatmet werden mussten?

Frau Dr. Lewke (Alexion Pharma Germany): In der Kontrollstudie – das ist die 011-10-Studie – wurden 20 Patienten invasiv beatmet. Davon sind 19 verstorben. Das ist eine Mortalitätsrate von 95 Prozent. In den Asfotase alfa-Studien sind 14 Patienten bei Studieneinschluss invasiv beatmet worden; davon konnten 7 Patienten von der Beatmung entwöhnt werden, 2 Patienten hatten im Laufe der Studie in der Beatmung ein niedrigeres Druckverhältnis, und 1 Patient ist über die Studienzeit weiter intensiv beatmet worden.

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

Herr Dr. Rodewyk: Ich habe zwei Fragen zu den Nebenwirkungen. Die erste Frage ist: Bei der infantilen Form treten Kraniosynostosen per se auf. Jetzt haben Sie unter Nebenwirkungen immer wieder Kraniosynostosen aufgeführt. Heißt das, da das die Grundkrankheit ja schon macht, dass es jetzt häufiger unter der Behandlung auftritt? Sind die dann operationsbedürftig?

Die zweite Frage: Es werden immer lokale Reaktionen an der Einstichstelle bewertet. Wenn ich etwas subkutan gebe, kann das passieren. Sind das allergische Reaktionen? Im Rahmen der allergischen Reaktionen kommt es möglicherweise zu Wirkverlustsituationen. Ist dazu irgendetwas bekannt?

Herr Dr. Schmidt (Alexion Pharma Germany): Die Kraniosynostosen, wie Sie selber sagen, treten in einem hohen Prozentsatz bei den Patienten auf. Die Daten, die wir in den Studien generiert haben, sind nicht ausreichend, um eine Aussage darüber zu treffen, ob die Kraniosynostosen schon bestanden, bevor die Kinder in die Studien eingeschlossen worden sind. Das ist das Wahrscheinlichste. Die Kraniosynostosen sind anders als die normalen Kraniosynostosen oft nicht verknöchert, sondern bindegewebig. Deswegen ist eine Vermutung, dass diese schon vor Therapieeinschluss bestanden haben. Das ist natürlich ein Grund, warum regelmäßig zumindest der Kopfumfang von Patienten mit einer Hypophosphatasie gerade im jungen Alter gemessen werden muss und warum sie auch regelmäßig weiterhin zum Augenarzt gehen sollten, nämlich um die Pupille zu bewerten.

Der zweite Punkt war der Wirkverlust.

(Herr Dr. Rodewyk: Allergische Reaktionen!)

– Ja, wir haben Injektionsreaktionen. Diese sind ohne Zweifel da. Wir haben aber nach all den Daten, die wir bis jetzt in den Studien erhoben haben, keine systemischen allergischen Reaktionen, sondern lokale Reaktionen, außer bei einem Patienten, der ganz zu Beginn eine i.v.-Infusion bekommen und dann Schüttelfrost entwickelt hat, wo nicht ganz klar war, wie man das einordnen muss – aber danach nicht mehr. Ein Wirkverlust bei diesen Patienten ist nicht zu beobachten.

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

Herr Dr. Kulig: Ich habe ein paar Nachfragen zu den Daten, Analysen und Ergebnissen bei den kleinen Kindern bis 5 Jahren, und zwar geht es um die Endpunkte „Mortalität“ und „invasive Beatmung“.

Einmal haben Sie uns Daten mit Datenschnitt November 2013 gegeben. Es liegen ja auch weitere Daten ein Jahr später im November 2014 vor; die hatten wir hier nicht, die haben wir nur auf der FDA-Webseite gefunden. Deswegen war es ein bisschen schwierig für uns, die Fallzahlen nachzuvollziehen. Meine Frage ist einmal: Es waren im ersten Datenschnitt 37 Kinder in der gepoolten Analyse mit Asfotase alfa. Die haben Sie dann mit den historischen Kontrollen verglichen. Bei der FDA waren es mehr Kinder. Wie kam das?

Sie haben jetzt auch noch einmal in der Stellungnahme Sensitivitätsanalysen nachgeliefert, um verschiedene Verzerrungsmöglichkeiten zu betrachten. Da haben Sie Kinder eingeschlossen, die nur ab 2005 diagnostiziert waren und mindestens bis Woche 38 überlebt haben. Da wäre auch die Frage: Welcher Datenschnitt, der erste oder der zweite Datenschnitt, liegt diesen Daten zugrunde?

Dann haben Sie einen p-Wert geliefert. Da würde uns noch interessieren, was in der Hazard Ratio für diese Sensitivitätsanalyse stand.

Das erst einmal zur Mortalität. Vielleicht können Sie erst einmal darauf antworten. Zum zweiten Endpunkt „invasive Beatmung“ frage ich dann noch einmal.

Frau Dr. Lewke (Alexion Pharma Germany): Die Daten, die Sie aus der gepoolten Analyse zitieren, stammen vom Datenschnittpunkt November 2014. Es ist so, dass die Asfotase alfa-Gruppe aus 37 Patienten besteht und die historische Kontrollgruppe aus 48 Patienten. Dort konnte ein signifikantes Überleben gezeigt werden zugunsten der Asfotase alfa-Gruppe. Da sind nur 10 Prozent der Patienten verstorben vs. 73 Prozent der Patienten in der Kontrollgruppe.

Zu den nachgereichten Daten, die wir mitaufgeführt haben: Da wird wiederum berücksichtigt, weil es ein bekannter Bias ist, dass für die Patienten das Alter, das sie bei Studieneinschluss hatten, oder das Alter bei der Diagnose relevant ist. Das wurde in den Sensitivitätsanalysen mitberücksichtigt. Alle unterstreichen wiederum den Vorteil für Asfotase alfa-behandelte Patienten vs. Kontrollpatienten.

Zu Ihrer Nachfrage zu den p-Werten: Es gibt einmal die Auswertung, wo das Diagnosejahr 2000 berücksichtigt ist. Da finden wir eine Hazard Ratio von 5,1 zugunsten der Asfotase alfa-Gruppe mit einem p-Wert von 0,0157. Bei der zweiten Analyse wurden alle Patienten berücksichtigt, die bis Woche 38 überlebt haben. Das war die mediane Überlebensdauer der Patienten, die in die Asfotase alfa-Studien eingeschlossen sind. Daher hat man das noch einmal in der Auswertung berücksichtigt. Hier kommt man zu einer Hazard Ratio von 4,9 mit einem p-Wert von 0,057.

Herr Dr. Kulig: Dazu habe ich ein paar Nachfragen. Einmal hatte mich die Hazard Ratio von den Daten, die Sie nachgereicht haben, interessiert: Diagnose ab 2005 plus bis 38. Woche überlebt. Die ha-

ben Sie mir jetzt noch nicht genannt. In der schriftlichen Stellungnahme haben Sie einen p-Wert von 0,069 genannt, aber keine Hazard Ratio.

Frau Dr. Lewke (Alexion Pharma Germany): Es gibt noch eine Analyse, auf die Sie wahrscheinlich abheben. Das ist die konservativste, das COXREG-Regressionsmodell, was in den nachgereichten Daten beides berücksichtigt, sowohl das Diagnosejahr 2000 als auch das Überleben bis Woche 38. Da ist die Hazard Ratio 2,3 und der p-Wert 0,3165.

Herr Dr. Kulig: Nein, das hatten Sie schon vorher nachgereicht. Ich meine wirklich das, was Sie zur schriftlichen Stellungnahme neu nachgereicht haben. Also: Diagnose ab 2005 plus mindestens 38 Wochen überlebt.

Frau Dr. Lewke (Alexion Pharma Germany): Was in der Stellungnahme drin ist, ist die Berücksichtigung des Diagnosejahres 2005.

(Herr Dr. Kulig: Genau!)

Worauf ich eben Bezug genommen habe, ist das Diagnosejahr 2000, was auch getrennt ausgewertet wurde; und das ist nachgereicht worden.

Herr Dr. Kulig: Ich bin immer noch verwirrt, weil wir das Diagnosejahr 2000 vorher schon hatten. Eventuell haben wir uns vertan. Die Kollegin guckt jetzt gerade noch einmal nach.

In der Zwischenzeit stelle ich die weitere Frage zur invasiven Beatmung und zu Tod. Da war uns nämlich die Verringerung der Fallzahl der eingeschlossenen Patienten zuerst nicht ganz klar. Deswegen war ja uns bei der Nutzenbewertung auch unklar, wie das definiert ist: Schließt es jetzt den Endpunkt „invasive Beatmung“ und/oder Tod ein oder nicht? Das haben Sie in der Stellungnahme geklärt. Da sind es dann noch 25 Patienten im Gegensatz zu den 37 Patienten bei der Mortalität. Eben haben Sie dem Kollegen geantwortet, dass 14 Patienten bei Studieneinschluss beatmet wurden. War das korrekt? Dann würde ich aber bei 37 minus 14 auf 23 und nicht auf 25 kommen. Einfach nur, um das noch einmal klarzubekommen: Waren so viele bei Studieneinschluss schon beatmet, und ist deswegen die Fallzahl geringer? Da würde mich noch interessieren, wie es zu dieser Inkonsistenz kommt.

Frau Dr. Lewke (Alexion Pharma Germany): Es ist korrekt, wie Sie sagen, dass für den Endpunkt „invasive Beatmung“ die Zeit, bis ein Patient mechanisch beatmet werden musste, berücksichtigt wurde, und das natürlich als Ereignis gewertet wurde wie auch der Tod an sich. Es wurden in den Asfotase alfa-Daten – das sind ja gepoolte Daten gewesen – 21 von diesen 37 Patienten beatmet, davon schon 14 bei Studieneinschluss; bei weiteren 7 war eine Beatmung innerhalb der ersten Zeit der Asfotase alfa-Behandlung nötig. Die konnte dann aber auch bei den meisten Patienten wieder entwöhnt werden. – Habe ich damit Ihre Frage beantwortet?

Herr Dr. Kulig: Also wir hatten in Ihren Unterlagen gefunden, dass, wie gesagt, 25 Patienten für diesen Endpunkt infrage kamen, also demnach nicht beatmet waren, und dann invasive Beatmung oder Tod als Ereignis haben konnten. 37 minus 14 wäre jetzt 23. Diese unterschiedlichen Zahlen sind uns noch nicht ganz klar.

Und das andere – wir haben eben noch einmal in Ihrer Stellungnahme nachgeguckt –: Sie nennen wirklich, wie ich eben gesagt habe, bei Diagnose ab 2005, mindestens 38 Wochen überlebt einen p-Wert. Dazu würde uns die Hazard Ratio interessieren.

Frau Dr. Lewke (Alexion Pharma Germany): Es ist richtig, die Hazard Ratio ist nicht angegeben, es ist der p-Wert 0,69 angegeben.

(Herr Dr. Kulig: Genau!)

Da müsste ich in die Studiauswertung schauen. Das habe ich aktuell nicht im Kopf, kann ich Ihnen aber gerne nachreichen.

(Herr Dr. Kulig: Danke!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – War es das, Herr Kulig, an der Stelle? Oder haben Sie weitere Fragen?

Herr Dr. Kulig: Erst einmal nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann Herr Dr. LangHeinrich.

Herr Dr. LangHeinrich: Ich habe eine kurze Rückfrage zur Wirksamkeit bzw. zum Wirksamkeitsverlust. Was ist denn über Antikörperbildung bekannt?

Frau Dr. Lewke (Alexion Pharma Germany): Es ist gezeigt worden – das steht auch in der Fachinformation –, dass es bei 80 Prozent der Patienten Antikörper gegen Asfotase alfa gibt. Es gibt 40 Patienten, die neutralisierende Antikörper entwickelt haben. Es konnte bisher aber kein Einfluss auf die Wirksamkeit der Therapie gezeigt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Frau Bartz, bitte.

Frau Bartz: Eine kurze Nachfrage zur Dosierung. In der Studie 002-08 war es ja möglich, in den ersten 24 Wochen eine Dosisanpassung vorzunehmen. An welchen Kriterien haben Sie diese festgemacht? Das ist uns nämlich nicht ganz ersichtlich gewesen.

Frau Dr. Lewke (Alexion Pharma Germany): Für die Dosisanpassung gab es drei Kriterien bzw. Gründe, von denen zwei erfüllt sein mussten, damit unter den kontrollierten Bedingungen eine Dosisanpassung ermöglicht werden konnte: Das war zum einen keine radiographische Verbesserung der Rachitis, als Zweites eine Verschlechterung der pulmonalen Funktion und als Drittes eine Verschlechterung der Gedeihstörung.

Frau Bartz: Und wie wurde das operationalisiert? Dass es eine Verschlechterung gab, ist uns bewusst; das ist ja auch aus den Daten hervorgegangen. Aber was für eine Verschlechterung? Das ist ja auch die Frage mit dem RGI-C, mit dem primären Endpunkt, dass wir nicht genau wussten, wie Sie dieses operationalisiert haben, wie Sie von schlecht auf gut gekommen sind. Das ist für uns nicht ersichtlich gewesen.

Frau Dr. Lewke (Alexion Pharma Germany): Zum RGI-C haben sich Experten zusammengeschlossen und ganz spezifisch für die der Hypophosphatasie zugrundeliegenden rachitischen Veränderungen elf verschiedene Charakteristika herausgearbeitet, die man röntgenologisch erkennen kann. Diese elf verschiedenen Merkmale, wie zum Beispiel metaphysäre Auftreibung, um eines zu nennen, wurden von den Beurteilern, die alle geschult waren auf diese verschiedenen Veränderungen, in vier Kategorien bewertet, beispielsweise „verringert“ oder „verbessert“. So haben sie alle elf definierten Veränderungen im röntgenologischen Bild bewertet. Abschließend haben sie die Gesamtheit der rachitischen Veränderungen im Knochen anhand des RGI-C-Scores in die sieben Skalen eingeteilt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ist das hinreichend präzise gewesen? – Nicht. Bitte schön.

Frau Bartz: Sie haben gerade eben über den RGI-C gesprochen, aber trotzdem noch einmal die Nachfrage hinsichtlich der Dosierungsänderung; denn das ist nicht klar: Wie wurde eine Verschlechterung festgemacht? Über einen Punktwert? Wurde ein Score gebildet? Wie wurde das genau festgemacht?

Frau Dr. Lewke (Alexion Pharma Germany): In dem RGI-C-Score wurde eine Sieben-Punkte-Skala angewendet, und für die Beurteilung der Verschlechterung hinsichtlich der Dosierung ist es immer die klinische Entscheidung des behandelnden Arztes.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann habe ich Herrn Dr. Rodewyk und Frau Teupen.

Herr Dr. Rodewyk: Noch eine Nachfrage zur alkalischen Phosphatase, die Sie ja quasi ersetzen. Als Internist weiß ich, wir haben unterschiedliche Isoenzyme der alkalischen Phosphatase, Leber und Knochen. Ist es nur die knochenalkalische Phosphatase, die da ein Problem macht? Ist es überhaupt die alkalische Phosphatase? Und wenn die alkalische Phosphatase fehlt, haben die Patienten dann keine Leberprobleme?

Herr Dr. Schmidt (Alexion Pharma Germany): Es ist beides: Leber und Knochen. Es ist die gewebeunspezifische alkalische Phosphatase. Die Patienten mit Hypophosphatasie haben nach unserer Kenntnis keine Leberprobleme.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich würde gerne eine Frage an die beiden Kliniker richten, an Herrn Schnabel und an Herrn Professor Jakob. Wir hatten ja schon eingangs die Frage in den Raum gestellt, wie der Stellenwert der Therapie bei Erwachsenen einzustufen ist. Wir haben uns bis jetzt ein bisschen auf die Kinder fokussiert. Wenn Sie dazu vielleicht noch zwei, drei Takte sagen könnten, bevor wir dann mit Frau Teupen und Herrn Lack weitergehen. – Herr Jakob, wir fangen bei Ihnen an.

Herr Prof. Dr. Jakob (Universität Würzburg): Wir haben bei uns in der Orthopädie der Universität Würzburg – ich bin da Internist und Forschungsleiter – natürlich Erwachsene, die im Kindesalter bereits Symptome und Probleme der Hypophosphatasie gehabt haben. Die Erwachsenen haben ein sehr breites Spektrum von Symptomen und Problemen. Davon sind wahrscheinlich einige so wichtig für die Zukunft, dass wir sie berücksichtigen müssen. Das ist das Auftreten von Osteoporose mit Frakturen, Fragilitätsfrakturen und atypischen Frakturen jeglicher Art. Wir haben dafür keine Daten, aber wir nehmen an, dass wir in solchen Situationen mit einer solchen Enzymersatztherapie in Zukunft Besserung bringen können. Wir verständigen uns in diesen Fällen auf Einzelfallentscheidungen in verantwortlicher Art und Weise, solange wir keine Daten haben, und wir würden uns in den allermeisten Fällen wünschen, dass wir noch zuwarten, bis wir die Daten im Erwachsenenorganismus ein bisschen substanziiert haben.

Wir wissen, dass wir deutliche funktionelle Verbesserungen bei erwachsenen Menschen erreichen können. Das resultiert daraus – davon sind auch andere Fragen hinsichtlich der Wirksamkeit des Medikaments im heranwachsenden Alter betroffen –, dass wir eine muskuloskelettale Funktionseinheit haben, bei der sich Knochen und Muskel unterhalten, dass wir Verbesserungen in der Mineralisierung natürlich auf dem muskulären Leistungssektor verspüren oder wahrnehmen können, sodass das deswegen ein guter Read-out für die Wirksamkeit der Therapie ist.

Im Erwachsenenalter haben wir, um jetzt die negative Seite von unbewältigten Problemen zu beschreiben, zum Beispiel bei der Implantation von künstlichen Gelenken oder von Implantaten, die zur Fixierung von Frakturen verwendet werden, die Situation, dass wir Implantatversagen haben, dass wir Knochenheilungsprobleme haben, dass wir wirklich in Teilen bei diesen Patienten operationstechnisch am Ende dessen sind, was man heute machen kann. Da würden wir uns für die Zukunft wünschen, dass wir klinische Erfahrungen sammeln können – wie gesagt erst dann, wenn wir etwas mehr substanziierte Daten aus den Erwachsenenstudien haben, die ja – das wurde ja zur Auflage gemacht – auch in dem entsprechenden Register im Laufe der Zeit erfasst werden sollen. – Beantwortet das Ihre Frage?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Hintergrund der Frage war ja, dass wir signifikante Unterschiede in den jetzt vorliegenden Daten, bezogen auf die Altersgruppe der unter 5-Jährigen und der Erwachsenen, sehen, und insoweit in der ersten Kategorie eben die Frage, wie die Ergebnissicherheit zu beurteilen ist, im Raume steht, während es bei der zweiten Gruppe, bei den Erwachsenen, überhaupt darum geht, den Nutzen, die Qualität zu beurteilen. Da war für mich im Augenblick – ich will das jetzt für mich sagen, ohne damit die Dinge in irgendeiner Form zu präjudizieren oder meine Unbefangenheit aufzugeben – das Prinzip Hoffnung, dass es schon übertragbar sein wird, schon wirken wird, im Vordergrund stehend. Aber wir haben ja auch die EMA-Auflagen. Wir müssen uns ja die Registerdaten angucken. Dann wird man relativ schnell Klarheit haben.

Herr Prof. Dr. Jakob (Universität Würzburg): Wir haben ja grundsätzlich den Unterschied wachsender Organismus vs. ausgewachsener Organismus. Und das, was im wachsenden Organismus an Mechanismen abläuft, betrifft beim erwachsenen Organismus die Renovierung des Gewebes, wenn man so will, also remodellieren im Alltag und über Jahrzehnte des Lebens hinweg. Und dieses Remodellieren ist mit Sicherheit gestört. Deswegen haben wir bei Erwachsenen dann auch ein anderes Spektrum zu erwarten im Sinne von Knochenheilungsstörung, wo wir ganz sicher sind, dass wir etwas erreichen können, und wo wir vor allen Dingen auch das Anliegen haben, dass wir Erwachsene so führen können, dass sie nicht falsch behandelt werden; denn gängige Osteoporose-Behandlungen zum Beispiel sind bei dieser Grunderkrankung kontraindiziert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schnabel, vielleicht noch zur Ergänzung. Oder ist es okay?

Herr Dr. Schnabel (Charité-Universitätsmedizin Berlin): Ich denke, Herr Jakob hat das sehr ausführlich dargestellt. Er hat auch viel mehr Expertise im Erwachsenenalter als ich als Kinderarzt. Wir haben eigentlich eine gute Zusammenarbeit mit Erwachsenenmedizinern, zu denen wir dann unsere Patienten transferieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann gehe ich weiter in der Rednerliste. Frau Teupen, dann Herr Lack, Herr LangHeinrich und Herr Hastedt.

Frau Teupen: Ich habe eine Frage zu den Instrumenten Funktion, Gang und Mobilität, die ja für die Altersgruppe der 5- bis 12-Jährigen nicht bewertet wurden. Vielleicht können Sie aus Ihrer Perspektive sagen, warum Sie diese Instrumente für wichtig halten. Ich will jetzt nicht fragen, warum Sie Daten zur Lebensqualität nicht erhoben haben, zumindest für die Älteren bis 66 – das nur am Rande –, aber vielleicht können Sie noch etwas zu den Instrumenten wie 6-Minuten-Gehstrecke usw. sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Es wird noch gelöst. Die Fragen, die so hin- und hergeschoben werden, sind immer die, auf die man nicht so richtig die Antwort weiß. – Frau Lewke, Sie hat es getroffen, bitte schön.

Frau Dr. Lewke: Wir haben für die Kinder und Jugendlichen eine Reihe an Funktionalitätstests ausgewählt, wie zum Beispiel die 6-Minuten-Gangstrecke oder auch den BOT, wo eben die Beweglichkeit insbesondere der unteren Extremitäten gezeigt wird und wo vor allen Dingen auch gezeigt werden kann – auch in den anderen, wie zum Beispiel PODCI –, dass die Kinder – das ist eben auch wichtig – am ganz normal am Leben teilnehmen und teilhaben können wie ihre gleichaltrigen Altersgenossen: Sie können zur Schule gehen, sie können auch teilweise an sportlichen Aktivitäten teilnehmen. Das konnte anhand der Funktionalitäts-Assays gezeigt werden.

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

Herr Lack: Ich möchte noch einmal zurück zu der Dosierungsempfehlung in der Fachinformation. Sie sagen ja ausdrücklich, dass alle Dosierungen in den Studien fachinformations- bzw. zulassungskonform sind, weil es sich ja nur um eine Empfehlung handelt. Erwarten Sie denn in der Realität, dass irgendjemand sich traut, von der Dosierungsempfehlung abzuweichen, und wenn ja, anhand welcher Kriterien? Zu der Abweichung bzw. Dosisanpassung in der Studie 002 wurde ja nachgefragt; es hörte sich etwas kompliziert an. Vielleicht auch als Frage an die Kliniker: Würden Sie denn jemals von der Dosierungsempfehlung abweichen?

Herr Prof. Dr. Jakob (Universität Würzburg): Ich denke, man muss grundsätzlich zwei Bemerkungen zur Dosierungsanleitung machen.

Beim natürlichen Verlauf der alkalischen Phosphataseaktivität im Leben sind die Normwerte im Serum bei Kindern drei- bis fünffach so hoch wie bei Erwachsenen. Das bedeutet, der wachsende Knochen hat einen sehr viel größeren Bedarf als der ausgewachsene Knochen, und es ist nicht auszuschließen, dass wir eines Tages, wenn wir mehr Daten und mehr Wissen haben, zu der Empfehlung kommen, dass auch eine reduzierte Dosis einen ausreichenden Ersatz bedeuten kann. Aber das ist eine Spekulation, die auf Physiologie beruht; das kann man vielleicht erwarten, aber dafür brauchen wir Daten.

Ein zweiter Punkt, den ich noch ansprechen will, weil ich vorhin das Gefühl hatte, dass das noch nicht verständlich ist. Dieses Enzym ist ein Zellmembran-assoziiertes Enzym. Alles, was wir im Serum messen, ist ein Spill-over; das ist von der Zelle abgetrennt und spiegelt nur indirekt das wirkliche Geschehen wider. Deswegen ist auch dieser Read-out des Serumspiegels nur beschränkt nützlich. Es ist das absolut Innovative des Knochenankers dieses neuen Medikaments, das es in der Lage ist, sich im Micro-Environment, in der Mikroumgebung des Knochens so anzureichern, dass es dann auch wirklich ausreichend wirksam wird. Deswegen sind wir auf Endpunkte angewiesen und müssen uns auch bei der Dosierung an den Endpunkten orientieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzungen, Herr Schmidt?

Herr Dr. Schmidt (Alexion Pharma Germany): Es hat sich erübrigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr LangHeinrich, bitte, dann Herr Hastedt.

Herr Dr. LangHeinrich: Die Frage zur konventionellen Osteoporosetherapie ist schon beantwortet. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hastedt und dann Herr Kulig.

Herr Dr. Hastedt: Wir als GKV-Spitzenverband haben eine Frage zur Einteilung der Patientengruppen. Sie beschreiben ja im Modul 1, dass das Alter bei Krankheitsausbruch im Zusammenhang mit der Prognose steht. Unsere Frage wäre, warum im Dossier nach Altersgruppen eingeteilt wurde und nicht nach dem Alter bei Krankheitsausbruch.

Herr Dr. Schmidt (Alexion Pharma Germany): Das ist richtig, es besteht eine lose Korrelation zwischen der Krankheitsschwere und dem Zeitpunkt des Auftretens der Symptome. Der Grund, warum man sich die verschiedenen Altersgruppen getrennt angeschaut hat, ist, dass die Erhebung der funktionellen Parameter, also die Endpunkte der Studie, natürlich nach Altersgruppen unterschiedlich ist.

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

Herr Dr. Kulig: Zwei Fragen zum Endpunkt „6-Minuten-Gehstrecke“. Die Operationalisierung war für uns nicht vollständig nachvollziehbar. Konkret ist die Frage: Durften Gehhilfen verwendet werden, oder wurden sie ausgeschlossen? Wenn ja, konnten sie dann variabel eingesetzt werden?

Frau Dr. Lewke (Alexion Pharma Germany): Ja, es durften alle Gehmöglichkeiten oder unterstützende Maßnahmen, die der Patient braucht, um mobil zu sein, für den 6-Minuten-Gehtest verwendet werden.

Herr Dr. Kulig: Also wirklich nach Bedarf des Patienten, so wie er es braucht?

Frau Dr. Lewke (Alexion Pharma Germany): Korrekt.

Herr Dr. Kulig: Meine zweite Frage richtet sich eher an die Experten: In welchem Zeitraum kann man denn Ihrer Meinung nach überhaupt solche Funktionsverbesserungen sehen? Wir haben ja gerade für die etwas Älteren, also ab 13 Jahren, nur eine sehr kurze 24-wöchige Beobachtungszeit. Würde man denn da überhaupt schon Effekte erwarten können? Haben Sie da Vorstellungen?

Herr Prof. Dr. Jakob (Universität Würzburg): Wir haben sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen die klinische Wahrnehmung gehabt, dass Besserungssymptome früher auftreten, als Mineralisierungssymptome im Knochen wahrgenommen werden können. Das betrifft wiederum diese Muskel-Knochen-Funktionseinheit; das heißt, der Knochen sagt dem Muskel, dass er dort angreifen darf; das ist genügend Stabilität. Die muskulären Effekte im Werden sind früher aufgetreten, als man das im Röntgenbild nachvollziehen kann. Insofern ist da eine Koppelung für die klinischen Read-outs vorhanden. – Beantwortet das Ihre Frage?

(Herr Dr. Kulig nickt)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue mal in die Runde: Weitere Fragen? – Ja, bitte.

Herr Brandt: Ich komme vom Verein Hypophosphatasie Deutschland und habe noch etwas zur Lebensqualität zu ergänzen; diese lässt sich ja anhand von Zahlen und Werten schwer ermessen. Ich kenne über soziale Medien die Eltern von schätzungsweise 50 Kindern, die zum Teil schwer betroffen waren – das ist eine große Zahl – und die zum Teil auch in den Studien eingeschlossen waren. Von einem generellen Standpunkt haben die Eltern zu berichten, dass überwiegend die Beobachtung gemacht wurde, dass eine deutliche Verbesserung über die Zeit eintritt. Bei dem einen geht es etwas langsamer, bei dem anderen geht es etwas schneller, die Effekte sind unterschiedlich, wobei wir noch

nicht wirklich wissen, welche anderen Modulatoren eventuell die Krankheit noch beeinflussen; das kann möglich sein.

Aus meiner Sicht zumindest ist festzustellen: Die größte Zahl der Kinder profitiert deutlich und führt stellenweise ein ganz normales Leben, sie machen Sport usw. Das ist eine ganz fantastische Sache. Wenn man die Kinder im Säuglingsalter auf Fotos gesehen hat, wäre man vielleicht gar nicht auf die Idee gekommen, dass sie überhaupt überleben. Das sind schon sehr eindrückliche Geschichten, die ich da zu sehen bekomme.

Das nur einmal aus meiner Sicht. Es ist immer schwer, das rational in solchen Verhandlungen hier zu bewerten. Aber ich sehe schon einen deutlichen globalen Effekt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Das war jetzt ein wertender Beitrag des themenbezogenen Patientenvertreters, der im Prinzip das unterstrichen hat, was der pharmazeutische Unternehmer hier zumindest bezogen auf die Kinder vorgetragen hat. Danke dafür. – Herr Hastedt noch einmal.

Herr Dr. Hastedt: Noch eine Frage zum Versorgungsanteil. Im Dossier haben Sie prognostiziert, dass der Versorgungsanteil nur bei etwa 10 bis 25 Prozent der circa 1.000 GKV-Patienten in der Zielpopulation liegen wird. Aus dem Dossier wird aber nicht ganz klar, warum der Versorgungsanteil so gering sein sollte, vor allem vor dem Hintergrund, dass es ja letztlich aktuell keine wirkliche alternative Therapie für die Hypophosphatasie gibt.

Herr Dr. Jiresch (Alexion Pharma Germany): Wir haben es ja mit einer sehr seltenen Krankheit zu tun. Das bedingt nicht nur, dass es sehr wenige Patienten gibt, sondern auch, dass die meisten Ärzte in der Primärversorgung die differenzialdiagnostischen Symptome dieser Krankheit in der täglichen Praxis gar nicht präsent haben. Das heißt, das Entdecken und Diagnostizieren dieser Patienten passiert nicht flächendeckend.

Wir haben mit Stand heute in Deutschland zwischen 12 und 15 Patienten auf Therapie mit Asfotase alfa. Wie Sie wissen, haben wir am 1. Oktober das Medikament in Deutschland eingeführt und auch mit der Aufklärungsarbeit und der medizinischen Fortbildung begonnen. Sie sehen also, dass dieser Fortschritt sehr langsam geschieht, eben weil diese seltene Krankheit vorher so schwer und nicht kausal behandelbar war. Wir können nur abschätzen, wie schnell es uns gelingen wird, hier die Diagnostik zu unterstützen und auch mehr Patienten die Therapie zugänglich zu machen. Aber es ist ein langsamer Fortschritt, und das ist, glaube ich, allen seltenen Krankheiten und den neuen Therapien, die dafür angeboten werden, gemeinsam.

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

Herr Prof. Dr. Jakob (Universität Würzburg): Ich kann die Frage gut verstehen. Wir als Spezialisten in der Medizin stellen auch immer wieder fest, dass es Dinge gibt, die man im Rahmen der Betrachtung der modernen Medizin gar nicht verstehen kann, zum Beispiel, dass man nicht wissen sollte, wie viele Patienten betroffen sind und eigentlich da sind. Ich kann nur beispielhaft sagen, dass sogar bei der Bestimmung der alkalischen Phosphatase im Serum in verschiedensten Universitätskliniken in Deutschland ein unterer Grenzwert für den unteren Normwert gar nicht festgelegt ist. Das heißt, das fällt gar nicht mit Sternchen raus. Und die Aufmerksamkeit und Awareness der Kolleginnen und Kollegen ist extrem gering. Wir haben in den letzten Jahren mit der Aufklärungsarbeit im Interesse der Patienten und der Betroffenen begonnen und stellen fest, dass Patienten in verschiedenen Kategorien der Medizin untergehen – in Anführungszeichen –, zum Beispiel unter dem Begriff Rheuma ge-

führt werden oder unter anderen nicht geklärten Knochenkrankheiten. Ich denke, dass wir in den nächsten drei bis fünf Jahren eine ziemliche Klarheit haben werden, wenn die Aufmerksamkeit und das Wissen verbreitet sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Schönermark ergänzend, und dann Frau Bartz.

Herr Prof. Dr. Schönermark (Alexion Pharma Germany): Es ist ja immer eine Herausforderung, das epidemiologische Modell bei seltenen Erkrankungen in Modul 3 zu erstellen. Die Zahlen beruhen auf zwei Studien. Die eine ist eine Studie im deutschen Versorgungskontext; das ist die Publikation von Beck. Die andere ist eine französische Studie, die über molekulargenetische Screening-Verfahren aus einem größeren Labor die Patientenzahlen extrapoliert hat. Wir haben zusätzlich versucht, das in einem Kollektiv von 3,5 Millionen gesetzlich Krankenversicherten nachzuvollziehen. Da ist die Hypophosphatasie – das muss man eben sehen – beispielsweise nicht als klar definierbarer DRG codiert; vielmehr haben wir es mit einem Sammelsurium an verschiedenen Codierungen zu tun. Deswegen ist da auch eine gewisse Unsicherheit. Man hat also einen bestimmten Korridor, den man abschätzt, und die Realität läuft dem sozusagen hinterher.

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

Frau Bartz: Noch einmal eine Rückfrage zum 6-Minute-Walk-Test. Sie hatten ja gerade berichtet, dass nach Bedarf Gehhilfen eingesetzt werden konnten. Gerade in der Studie mit den 5- bis 12-Jährigen konnte ja eine deutliche Verbesserung im Vergleich zu Baseline gezeigt werden. Meine Frage ist: Wie schätzen Sie das ein? Ist das überhaupt vergleichbar? Wenn ich zu Baseline eine Zahl an Patienten habe, die vielleicht auf Unterarmstützen oder einen Rollator angewiesen waren und in Woche 24 oder Woche 240 dann nicht mehr und somit gehen konnten, frage ich mich: Ist das vergleichbar mit Baseline? Kann ich daraus wirklich einen Rückschluss ziehen?

Herr Dr. Schmidt (Alexion Pharma Germany): Das ist eine gute Frage. Aber es ist letzten Endes allein schon deswegen vergleichbar und zeigt auch diesen spezifischen Effekt von Asfotase alfa, weil unter der Therapie, wie wir sehen konnten, mehr Patienten die Distanzen erreicht haben, die in der Altersgruppe adäquat gewesen sind, und gleichzeitig einige Patienten – und das ist jetzt semiquantitativ – von ihren Gehhilfen runtergekommen sind oder zum Teil einfach weniger invasive Gehhilfen gebraucht haben, zum Beispiel aus dem Rollstuhl in den Rollator gekommen sind, und trotzdem eine größere Gehstrecke hinbekommen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Professor Jakob.

Herr Prof. Dr. Jakob (Universität Würzburg): Ich habe noch eine ganz kurze Ergänzung aus dem Bereich der Erwachsenenmedizin. Dieser Test wird ja auch bei älteren Menschen verwendet, ist relativ grob – man bemüht sich ja immer um exaktere Tests –, aber auf der anderen Seite reflektiert er natürlich die Teilhabe an ganz basalen Lebensbedingungen, sowohl bei Älteren als auch bei Heranwachsenden. Insofern sagt er schon etwas über die Klinik aus. Wenn man dann sieht, wie viele von den Leuten ihre Gehhilfen wegwerfen konnten, was ja auch erfasst wird, dann wird daraus auch ein Schuh.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen, Anmerkungen? – Sehe ich nicht. Dann würde ich Ihnen noch einmal die Gelegenheit geben, Herr Dr. Jiresch, aus Ihrer Sicht die

wesentlichen Punkte der letzten Stunde zusammenzufassen. Danach können wir diese Anhörung dann auch beenden. – Bitte schön, Herr Dr. Jiresch.

Herr Dr. Jiresch (Alexion Pharma Germany): Das mache ich sehr gerne, Herr Professor Hecken, vielen Dank. – Sehr geehrte Damen und Herren! Wie schon in der Anhörung zu Sebelipase alfa möchte ich mich heute ein zweites Mal für die sehr detaillierte Diskussion und Ihr tiefgehendes Interesse bedanken. Wir sind überzeugt, dass Asfotase alfa als erste kausale Therapieoption eine große, neue Hoffnung für die betroffenen Patienten darstellt, für die es bislang nur symptomatische Behandlungen gab.

Die vorgelegten Studien zeigen eine deutliche Mortalitätsreduktion und bei Patienten aller Altersgruppen signifikante Effekte auf patientenrelevante Morbiditätsendpunkte durch die Behandlung mit Asfotase alfa. Die Kinder überleben und gedeihen, und die verschiedenen Krankheitszeichen dieser Skeletterkrankung gehen zurück. Dabei verhilft die große therapeutische Breite des Medikamentes zu einem sehr positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis.

Wir hoffen, Sie stimmen uns zu, dass dies ein immenser medizinischer Fortschritt für die betroffenen Patienten ist und der Nutzen sehr groß einzustufen ist. Deshalb bitten wir Sie, für die Anwendung von Asfotase alfa einen erheblichen bzw. beträchtlichen Zusatznutzen auszusprechen und die Daten damit entsprechend zu würdigen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese abschließende Bemerkung. Ich danke auch, dass Sie uns hier Rede und Antwort gestanden haben. Ich glaube, Sie haben gemerkt, es ist gar nicht so schlimm hier bei Anhörungen im G-BA.

Wir werden das zu werten haben, was Sie hier vorgetragen haben. Ich bedanke mich auch für das, was Sie uns an zusätzlichen neuen Erkenntnissen gebracht haben.

Damit schließe ich diese Anhörung. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 13.18 Uhr