

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Asfotase alfa (D-494)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 24. Februar 2020
von 16:18 Uhr bis 17:24 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Derwand

Frau Emmermann

Frau Dr. Frick

Herr Dr. Prechtl

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Eisai GmbH**:

Frau Dahlems

Frau Dr. Hartmann

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

Herr Heck

Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e. V. (DGE)**:

Herr Dr. Scharla

Angemeldeter Teilnehmer von der **Julius-Maximilians-Universität Würzburg (JMU)**:

Herr Dr. Seefried

Angemeldeter Teilnehmer von der **Klinik für Kinder- und Jugendmedizin AKH Celle (AKH Celle)**:

Herr Prof. Dr. Kirschstein

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 16:18 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen am späteren Nachmittag, zur Anhörung gemäß § 35 a, Orphan nach Überschreiten der 50-Millionen-Grenze. Deshalb ist Asfotase alfa ein altbekannter Wirkstoff zur Langzeit-Enzymersatztherapie. Wir hatten uns bereits mit dem Wirkstoff beschäftigt und mussten jetzt wegen des Überschreitens der 50-Millionen-Grenze ein reguläres Nutzenbewertungsverfahren mit voller Dossierpflicht einleiten. Basis des heutigen Verfahrens ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Januar des laufenden Jahres. Eine Frage, die sicherlich nachher zu diskutieren sein wird, ist: Inwieweit können hier die zwischenzeitlich gewonnenen Registerdaten für die Bewertung einbezogen werden oder nicht?

Wir haben Stellungnahmen von Alexion Pharma GmbH als pharmazeutischem Unternehmer, der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, dem Dachverband Osteologie, der Deutschen Gesellschaft für Osteologie e. V., Netzwerk seltene Osteopathien, dann von Herrn Dr. Seefried, Orthopädisches Zentrum für Muskuloskelettale Forschung an der Uni Würzburg, von Herrn Professor Wüster, Facharzt für Innere Medizin, Endokrinologie und Diabetologie sowie Osteologe, von Herrn Professor Dr. Kirschstein, Chefarzt der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin am AKH Celle, von Herrn Professor Uwe Maus, Leitender Arzt für Endoprothetik und Osteologie an der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie am Universitätsklinikum in Düsseldorf, von Frau Dr. Christina Lampe, Zentrum für seltene Erkrankungen am Universitätsklinikum Gießen, vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und vom vfa.

Heute müssten hier erschienen sein – ich muss das feststellen, weil wir Wortprotokoll führen – für den pharmazeutischen Unternehmer Herr Dr. Derwand, Frau Emmermann, Frau Dr. Frick und Herr Dr. Prechtl – jawohl. Als klinische Experten müssten Herr Professor Dr. Kirschstein, Herr Dr. Seefried von Würzburg und Herr Dr. Scharla von der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie da sein – jawohl. Außerdem müssten Herr Heck und Herr Dr. Wilken vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie sowie Herr Dr. Rasch vom vfa anwesend sein – ja. Das sind alle? – Jawohl.

Ich würde jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte einzugehen. Wichtig ist mir, wegen des Wortprotokolls darauf hinzuweisen, dass Sie jeweils Ihren Namen nennen, ebenso Ihre Institution oder das Unternehmen, die Sie vertreten, und das Mikrofon benutzen; dann haben es die Stenografen einfacher. – Wer möchte einführen? – Frau Emmermann, bitte schön.

Frau Emmermann (Alexion): Vielen Dank. – Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich darf uns kurz vorstellen. Mein Name ist Antje Emmermann, ich leite den Bereich Market Access in Deutschland. Herr Dr. Roland Derwand leitet die Medizin für Deutschland, Österreich und die Schweiz, Herr Dr. Andreas Prechtl ist für den Bereich der metabolischen Erkrankungen in der Medizin zuständig, und Frau Dr. Lydia Frick von der SKC Beratungsgesellschaft hat uns bei der Erstellung des Dossiers unterstützt.

Wir freuen uns, heute über den Wirkstoff Asfotase alfa zu sprechen, der einzigen zugelassenen Therapie zur Behandlung der Hypophosphatasie oder kurz HPP. Zunächst werde ich auf das Krankheitsbild und die Therapieziele in den verschiedenen Patientenpopulationen, die der Bewertung zugrunde liegen, eingehen, bevor ich dann einige spezifische Aspekte zu der Bewertung aufgreife.

Die Hypophosphatasie ist eine außerordentlich seltene, sehr schwere genetisch determinierte Erkrankung des Stoffwechsels phosphathaltiger Substanzen, bei der ein lebenswichtiges Enzym, näm-

lich die alkalische Phosphatase, nicht oder nicht in ausreichendem Maß gebildet wird oder aktiv ist. Neben anderen Symptomen sind schwere Störungen der Knochenmineralisation die Folge. Gemäß Zulassung wird Asfotase alfa zur Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten eingesetzt, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln. Da es sich um eine sehr seltene Erkrankung mit sehr unterschiedlichen Verlaufsformen handelt, kann dies bedeuten, dass Patienten erst spät diagnostiziert und erstmalig behandelt werden. Es handelt sich demnach um ein Krankheitskontinuum, wobei die Patienten für den Zweck der hier vorliegenden Bewertung in drei Gruppen eingeteilt wurden.

Zum Ersten sind dies die Kleinkinder im Alter von 0 bis 5 Jahren. Neugeborene Kinder können im schlimmsten Fall ohne funktionsfähige Knochen zur Welt kommen. Die Stabilität des Körpers ist nicht gewährleistet, und durch den oft unterentwickelten Brustkorb kommt es zur Atemnot des Säuglings, wodurch eine maschinelle Beatmung erforderlich sein kann. Die Mortalität ist hoch. Bei den Neugeborenen und Säuglingen mit Thoraxdeformitäten sterben sieben von zehn innerhalb des ersten Lebensjahres. Das wichtigste Therapieziel in dieser Gruppe ist zunächst, das Überleben der betroffenen Kinder zu sichern.

Zum Zweiten zeigen sich bei Kindern und Jugendlichen 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 stark eingeschränkt. Als Therapieziel steht hier im Vordergrund, zu der Entwicklung gesunder Kinder in der entsprechenden Altersgruppe aufzuschließen.

In der dritten Gruppe sind die erwachsenen Patienten mit Hypophosphatasie. Viele Patienten können wegen starker Schmerzen oder Bewegungseinschränkungen nicht mehr adäquat am sozialen Leben teilhaben. Zudem erleiden einige Patienten häufig eine Vielzahl von pathologischen Frakturen. Hier zielt die Therapie insbesondere darauf ab, dass die mit dem genetischen Defekt geborenen Patienten die Möglichkeit der gesellschaftlichen Teilhabe haben und möglichst ein wenig eingeschränktes oder normales Leben führen können.

Zusammenfassend gesagt, bestehen in allen Altersgruppen sehr bedeutsame Einschränkungen, die sich unter Therapie mit Asfotase alfa verbessern. Bei allen Unterschieden lassen sich die Patienten jedoch sicher diagnostizieren und individuell klar behandeln. Lediglich die Therapieziele in den einzelnen Gruppen unterscheiden sich.

Vor vier Jahren hat der G-BA in der ersten Nutzenbewertung Asfotase alfa einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen auf der Basis der eingereichten Evidenz bescheinigt. Umso enttäuschter waren wir jetzt, die Dossierbewertung des IQWiG zu lesen. In der heutigen Anhörung möchten wir darum die folgenden vier Punkte besonders hervorheben.

Erstens lehnen wir die Einschätzung und teils undifferenzierte Kritik des IQWiG – Zitat – „die Betroffenen hätten bessere Studien und sorgfältigere Datenauswertungen verdient“, die in der Bewertung und der veröffentlichten Pressemitteilung zum Ausdruck kommen, ab. Alexion hat den vom G-BA an sie gestellten Anforderungen vollumfänglich entsprochen.

Zweitens wurde in enger Absprache mit dem G-BA ein nichtinterventionelles Patientenregister aufgesetzt und die Daten den Auflagen entsprechend fristgemäß zur Bewertung vorgelegt. Innerhalb des größeren globalen Registers liegen Daten von 287 europäischen Patienten vor, davon 40 deutschen Patienten. Im Unterschied zu den Ausführungen des IQWiG handelt es sich hier eben nicht um eine

Registerstudie, sondern um ein nichtinterventionelles Patientenregister. Das IQWiG überträgt in nicht hinreichend differenzierender Weise Bewertungsgrundsätze für kontrollierte klinische Studien auf das HPP-Register. Das IQWiG ist an die Vorgaben des Bewertungsauftrags durch den G-BA gebunden, welche sich aus dem Beschluss vom 17. März 2017 ableiten.

Drittens wurden die pädiatrischen Studien ENB-006-09 und ENB-008-10 im Gegensatz zur ersten Bewertung durch den G-BA nicht zur Dossierbewertung herangezogen. Es zeigten sich nicht nur Verbesserungen hinsichtlich der Rachitis, sondern auch signifikante Verbesserungen des Wachstums, der Gehfähigkeit, der Grobmotorik, der von den Patienten wahrgenommenen Schmerzen und Behinderung und des globalen Funktionsniveaus. Kinder und Jugendliche erreichten unter der Behandlung mit Asfotase alfa im Mittel eine normale Körpergröße und ein normales Körpergewicht sowie eine mit gesunden Gleichaltrigen vergleichbare Gehfähigkeit. Auch die grobmotorischen Fähigkeiten entsprachen im Mittel dem Niveau gesunder Gleichaltriger.

Viertens wurde mit der randomisierten kontrollierten Studie ENB-009-10 Evidenz für die Gruppe der Jugendlichen und Erwachsenen mit HPP im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care vorgelegt. Das IQWiG berücksichtigte die Daten nicht und begründete dies mit einer von der Zulassung abweichenden Dosierung von Asfotase alfa während der randomisierten Behandlungsphase. Wenn Patienten zum Beispiel eine Verbesserung der Gehstrecke im Six-Minutes Walk Test um mehr als 240 Meter zeigen, scheint es wenig nachvollziehbar, diese als nicht relevant zu bezeichnen. Das Vorgehen steht wiederum im Widerspruch zum Vorgehen des G-BA, der diese Daten in die vorangegangene Nutzenbewertung einbezog.

Abschließend möchte ich darauf hinweisen, dass es sich bei der Hypophosphatasie trotz des Überschreitens der Grenze von 50 Millionen Euro Umsatz weiterhin um eine sehr seltene Erkrankung handelt. 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 in allen drei Patientengruppen sowie der Mortalität in der Gruppe der Kleinkinder. – Damit freue ich mich jetzt auf den Austausch mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Einführung. – Ich würde jetzt gern zuerst einmal die drei Kliniker, die heute hier sind, fragen. In der Nutzenbewertung und auch in der Dossierbewertung wird zwischen den verschiedenen Manifestationszeitpunkten bzw. hinsichtlich des Alters der Patienten differenziert. Ich hörte gern von Ihnen eine Einschätzung zu folgenden Fragen: Inwieweit unterscheiden sich diese Populationen klinisch? Gibt es nach Ihren Erfahrungen Unterschiede in der Behandlung mit dem hier in Rede stehenden Wirkstoff?

Ein weiterer wichtiger Punkt: Inwiefern wirkt sich eine Verbesserung in radiologischen Endpunkten auf die Symptomatik der Patienten aus? Dazu haben Sie auch in den Stellungnahmen Ihre Äußerungen abgegeben. Anschließend werden wir uns sicherlich über die Registerdaten und darüber unterhalten, inwieweit Sie ihnen eine gewisse Validität zumessen. Wir hatten in der Tat in Übereinstimmung mit der EMA Daten verlangt, die auch von der EMA beauftragt waren. Das haben wir uns eins zu eins zu eigen gemacht und hier genau das Setting, das eben auch die EMA verlangt hat, zugrunde gelegt.

Aber vielleicht äußern sich zunächst einmal die drei aus der klinischen Praxis. Wer möchte beginnen? – Herr Professor Kirschstein? – Einer lässt dem anderen den Vortritt. – Bitte, Herr Professor Kirschstein.

Herr Prof. Dr. Kirschstein (AKH Celle): Ich bin Chefarzt der Kinderklinik in Celle und betreue seit über 30 Jahren, vorher an der Universität Lübeck und auch in Hannover, Kinder mit rheumatischen

Erkrankungen, mit Nierenerkrankungen und vor allen Dingen Kinder mit Knochenerkrankungen, also insbesondere Kinder mit Glasknochenkrankheit, Osteogenesis imperfecta.

Ich habe Kinder, kleinere und auch größere, mit einer Hypophosphatasie. Das Problem ist, dass das Krankheitsbild vom klinischen Erscheinungsbild her von Patient zu Patient komplett unterschiedlich ist. Es gibt Patienten, die schwer betroffen sind, und solche, die nicht schwer betroffen sind. Als Beispiel habe ich einen Patienten auch schriftlich aufgeführt, der im Alter von vier Wochen quasi moribund zu uns in die Klinik eingeliefert worden ist. Er hatte wenig Skelettfehlbildungen; ihn konnte man vom Phänotyp überhaupt nicht als Patient mit Hypophosphatasie erkennen, hat aber eine schwerste Hypercalcämie. Als Ursache haben wir dann nach wenigen Tagen eine Hypophosphatasie diagnostiziert, die auch genetisch bestätigt worden ist; er hat zwei Mutationen. Er bekam dann Asfotase alfa und ist nach 14 Tagen entlassen worden. Die Mutter hat das so beschrieben: Ihr Prinz ist wachgeküsst. Er war ein komplett anderes Kind und entwickelt sich ganz hervorragend, hat ein normales Wachstum, normale Körpergewichtszunahme und konnte mit elf Monaten laufen. Er wäre zu 100 Prozent – da bin ich mir wie sämtliche Kollegen aus der Klinik ganz sicher – definitiv gestorben und ist jetzt ein ganz normales, quicklebendiges Kind. Die Mutter ist die Sekretärin von [REDACTED]. Das ist wie eine Wunderheilung, wenn man so will. Dieser Patient hat einen 100-prozentigen Nutzen, wäre aber ohne diese Medikation definitiv gestorben.

Bei anderen Patienten, die nur leichte Knochenschmerzen haben, bei denen meinerwegen die Entzündung oder rheumatische Beschwerden im Vordergrund stehen, muss man das vielleicht nicht geben. Aber bei den Kleinen, bei den Säuglingen, ist es, so denke ich, ein 100-prozentiger Nutzen, den sie davon haben. Das sind Kinder, die meinerwegen auch erst mit einem Jahr auffallen – das ist ganz unterschiedlich –, die dann eben nicht richtig laufen können. Ich habe Kinder aus anderen Kliniken gesehen – wir haben einen engen Austausch –, die von der Medikation mit Asfotase alfa wirklich enorm profitieren: Sie können nach wenigen Wochen laufen, die Knochenheilung und das Knochenwachstum sind ganz hervorragend. Aber, wie gesagt, das sind nur wenige Fälle, die wir haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Seefried; dann machen wir es jetzt von rechts nach links oder von links nach rechts.

Herr Dr. Seefried (JMU): Vielen Dank. – Ich überblicke etwa 350 HPP-Patienten über die letzten 15 Jahre, vorwiegend erwachsene Patienten, sehe aber intermittierend natürlich auch die Kinder und Jugendlichen.

Zu Ihrer ersten Frage nach den Gruppen: Die Einteilung ist eine traditionelle historische Einteilung aus vorgenetischen Zeiten. Sie wurde vor über 60 Jahren entwickelt und spiegelt die Realität natürlich nur eingeschränkt wider. Tatsächlich sehen wir ein Kontinuum von Patienten: Wir haben ganz wenige homozygot, dann viele compound heterozygot und den überwiegenden Anteil natürlich heterozygot betroffene Patienten. Entsprechend sehen wir auch klinisch ein großes Kontinuum und auch eine sehr heterogene klinische Manifestation der Erkrankung.

Das bringt mich zur zweiten Frage. Die radiologischen Endpunkte sind relevant, und sie sind natürlich umso relevanter, je früher wir in der Entwicklung des Skeletts sind. Während es für ein sich entwickelndes Skelett ein ganz wesentlicher Endpunkt ist, ist es im Erwachsenenalter natürlich dann ein relevanter Endpunkt, wenn ich eine Fraktur habe. Ansonsten entwickelt sich an diesem Skelett nichts mehr; da bringen longitudinale Aufnahmen, ein longitudinales Monitoring im Sinne von Erkenntnisgewinn wenig Nutzen.

Was die allgemeinen Verbesserungen anbelangt, so sehen wir sie speziell in den verschiedenen Manifestationen natürlich bei den Erwachsenen: Je heterogener im fortgeschrittenen Alter das Krank-

heitsbild ist, umso variabler sind auch die verschiedenen Parameter, in denen wir Verbesserungen sehen. Da kann man es dann tatsächlich nicht mehr auf den Knochen herunterbrechen. Es ist unbenommen schwierig, eine Differenzierung zwischen sehr schwer betroffenen Patienten und nicht ganz so schwer betroffenen Patienten vorzunehmen.

Wenn man die Daten anschaut, die von der Firma eingereicht wurden, die aber im Dossier dann keine weitere Berücksichtigung gefunden haben, zum Beispiel diese EmPATHY-Daten – das ist eine Beobachtungsstudie der Patienten, die ich behandelt habe –, so kann man relativ gut nachvollziehen, dass man für jeden einzelnen Patienten, der da behandelt wurde, individuell einen greifbaren Zusatznutzen hat. Das heißt, in dieser Untersuchung, in dieser Erhebung findet sich kein einziger Patient, der keinen messbaren Zusatznutzen hat.

Meines Erachtens ist das auch ein wesentlicher Punkt, auf den man hinarbeiten muss: Die Patienten, die behandelt werden, müssen sorgfältig ausgewählt werden. Nicht alle Patienten, die eine genetische Variante in diesem Gen haben, brauchen notwendigerweise eine Therapie und werden notwendigerweise von einer solchen Therapie profitieren. Wenn man aber mit ein bisschen Erfahrung sehr differenziert diejenigen Patienten mit einer schweren Manifestation herausfiltert, dann kann man in jedem Einzelfall einen Zusatznutzen messen, und diese Verlaufskontrollen, dieses Monitoring des Zusatznutzens in jedem Einzelfall, kann man und sollte man durchaus auch fordern. Das ist durchaus problemlos möglich, würde ich sagen, und er ist insofern zweifelsohne auch vorhanden. – Ich harre dann weiterer Fragen von Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Scharla; dann habe ich Frau Bickel.

Herr Dr. Scharla (DGE): Guten Tag! Ich darf mich vorstellen: Ich bin niedergelassener Internist und Endokrinologe/Diabetologe mit Zusatz Osteologie und spreche hier als Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie; ich bin der Sprecher der Sektion Knochenstoffwechsel. Ich behandle erwachsene Patienten und fokussiere jetzt auch darauf.

Es geht, wie schon von Herrn Seefried gesagt, nicht darum, alle Patienten mit dieser Diagnose zu behandeln, für die eine Best Supportive Care ausreicht, sondern es geht um die Behandlung derjenigen Patienten, die gehäuft atraumatische Frakturen haben, die Stressfrakturen haben, die Ermüdungsfrakturen haben, und vor allem um solche mit schlechter oder fehlender Frakturheilung, die deshalb in der Mobilität eingeschränkt sind und die fortbestehende Behinderungen aufweisen, womit eben die Teilhabe am sozialen Leben und vor allem die Berufsausübung gar nicht mehr möglich ist. Diese schwer betroffenen Patienten gibt es im Erwachsenenalter. Für sie haben wir eigentlich gar keine andere Behandlungsmöglichkeit. Wie ich in meiner Stellungnahme aufgeführt habe, gibt es eigentlich nur experimentelle Behandlungsformen, zum Beispiel mit Teriparatid, eigentlich Off-Label, aber eben auch von der Zulassung her auf zwei Jahre beschränkt; ansonsten haben wir keine guten Alternativen.

Für diese Patienten besteht der Nutzen der Behandlung eindeutig darin, dass sie keine weiteren Frakturen mehr aufweisen oder in sehr viel geringerer Häufigkeit, dass sie eine bessere Frakturheilung haben, dass sie wieder mobil werden, ihre Gehhilfen oder den Rollstuhl verlassen können und wieder gehfähig mobil werden und auch ihren Beruf wieder ausüben können. Das sind eigentlich aus meiner klinischen Sicht die Dinge, die für die betroffenen Patienten wichtig sind. Deshalb appelliere ich daran, dass uns diese Behandlungsmöglichkeit erhalten bleibt, um diesen Patienten zu helfen. Meines Erachtens kann man aus den Registerdaten sehen, dass eine sorgfältige Auswahl der Patienten schon bisher getroffen wird; denn als niedergelassener Arzt in der kassenärztlichen Medizin bin ich ohnehin gehalten, das Wirtschaftlichkeitsgebot einzuhalten, und muss sowieso eine solche teure

Therapie gut begründen können. Das heißt, ich muss meine Patienten, die ich behandle, ohnedies sorgfältig aussuchen. Von daher wäre es aus meiner Sicht des niedergelassenen Arztes durchaus sinnvoll, wenn es zum Beispiel einen Behandlungshinweis vom G-BA gäbe, welche Patienten für eine solche Behandlung überhaupt infrage kommen, wie dies für andere Medikamente auch der Fall ist, dass man durchaus Kriterien aufführt und die Behandlung unter dem Aspekt definiert, wer dafür infrage kommt. Dafür wäre ich durchaus. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt freut sich Frau Bickel. Über Therapiehinweise freuen wir uns immer. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Sie hatten jetzt gerade Kriterien für die Erwachsenen genannt. Wie ich gerade vernommen habe, wären die schwer Betroffenen, diejenigen, die häufiger Knochenbrüche etc. haben, zum Beispiel Erwachsene, die für eine solche Therapie infrage kommen. Da richte ich an Sie, Herr Dr. Seefried, eine Frage: Wir haben derzeit nur einen Zusatznutzen bei einem Krankheitsbeginn bis sechs Monate; da hat das IQWiG aufgrund der Mortalitätsergebnisse diesen Zusatznutzen abgeleitet. Aber was ist bei den Kindern oder Patienten mit juveniler HPP oder HPP ab dem sechsten Lebensmonat? Welche Kriterien legen Sie in Bezug auf diejenigen Patienten zugrunde, die für eine Therapie mit diesem Wirkstoff infrage kommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Seefried.

Herr Dr. Seefried (JMU): Der Vorteil, dieser Zusatznutzen bei den Kindern unter sechs Monaten bezieht sich auf den Überlebensvorteil. Diejenigen, die es bis zu sechs Monaten geschafft haben, überleben; das definiert schon allein diesen Endpunkt.

Bei den älteren Kindern geht es im Prinzip darum, eine normale kindliche Entwicklung zu durchlaufen. Der Kollege Kirschstein hat es vorhin schon dargelegt: Die Kinder würden sich sonst nicht adäquat entwickeln. Da hängen wir auch mit dem Monitoring der Therapie durchaus relativ eng am Knochen, aber was wir dann am Ende des Tages messen, ist natürlich Lebensqualität. Das heißt, die Kinder entwickeln sich normal, sie erreichen ihre motorischen Meilensteine mehr oder weniger zeitgerecht bzw. mit fortschreitender Therapie zunehmend zeitgerechter und können ein normales Leben führen.

Das ist wiederum ein Kontinuum. Das heißt, wenn wir ins Jugendalter und zu den Erwachsenen kommen, dann hängt der Zusatznutzen nicht mehr am Überleben, sondern daran, dass man ein normales Leben führen kann, dass man eben in die Berufsausbildung kommt. Das heißt, auch da kann man nicht für verschiedene Altersgruppen einen Endpunkt konkret benennen, sondern es wird natürlich immer breiter, so wie das Leben einfach vielgestaltiger wird.

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

Frau Bickel: Da habe ich mich wahrscheinlich missverständlich ausgedrückt. Mir ging es darum: Behandeln Sie denn jedes Kind mit dieser – –

(Herr Dr. Seefried [JMU] schüttelt den Kopf)

– Das nicht. Welche Kriterien legen Sie stattdessen zugrunde, ab dem sechsten Lebensmonat diejenigen Patienten zu identifizieren, die Sie behandeln?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, wenn man jetzt den Therapiehinweis machen müsste, den Herr Scharla für die Erwachsenen haben wollte, würden wir bei den Erwachsenen hineinschreiben:

die mit Knochenbruchneigung etc. pp. Wie könnte man das bei den Kindern rechtssicher machen, damit Sie uns am Ende beklagen könnten und wir den Prozess gewinnen würden? Ganz einfach.

Herr Prof. Dr. Kirschstein (AKH Celle): Voraussetzung sind ja ein paar harte Kriterien. Das ist eine Erniedrigung der AP. Was meines Erachtens heutzutage auch noch vorausgesetzt wird, ist das Vorhandensein einer Gendiagnostik. Ich kann nicht bei jedem Kind mit einer Muskelschwäche oder so etwas, das irgendwie wieder verlernt zu laufen, das Medikament einfach einmal probieren, sondern ich muss eine 100-prozentig sichere Diagnose haben: durch die Genetik und durch die niedrige AP. Das ist nicht nur der Knochen, sondern es sind ja auch die Hypercalcämie, die Schlappeheit, die Muskelschwäche. Sie sind teilweise klinisch von anderen Muskelerkrankungen gar nicht zu unterscheiden. Trotzdem kann ich nicht ein Kind mit einer Muskeldystrophie mit Asfotase behandeln, sondern ich muss eine sichere Diagnose haben, eine niedrige AP und die Genetik.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Seefried, dann wieder Frau Bickel.

Herr Dr. Seefried (JMU): Ich möchte zunächst noch kurz auf Ihre Einschätzung zurückkommen, dass man bei den Erwachsenen sagt, es seien die Frakturen. Die Zahl der Frakturen determiniert nicht die Schwere des Krankheitsbildes; auch das muss man verstehen. Man kann nicht sozusagen einen Therapiehinweis machen: ab einer bestimmten Zahl von Frakturen. Das ist ganz wichtig. Die Schwere des Krankheitsbildes lässt sich nicht allein an der Knochenmanifestation festmachen. Auch im Ausmaß dessen, was die Patienten an Zusatznutzen erfahren, kann ich nicht sagen: Die mit den meisten Knochenbrüchen haben den größten Zusatznutzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel. – Also, keine Sorge, wir machen morgen keinen Therapiehinweis; das war nur ein Beispiel für die harten Endpunkte.

Herr Dr. Seefried (JMU): Da muss ich ein bisschen Salz in die Suppe streuen: Sie gibt es leider nicht. Ich hätte Ihnen gerne – ich habe mich lange vorbereitet – so ein paar harte Kriterien mitgebracht. Die Individualität der Krankheitsmanifestation ist wirklich sehr breit und lässt es eigentlich kaum zu, rote Linien für alle zu ziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kirschstein hatte eben das Sprachbild: Die Mutter hat gesagt, der Prinz wurde wachgeküsst. Jetzt wollen wir das Wachküssen validieren. Also: Was definieren wir als Wachküssen, und was ist jetzt eher ein Plempereffekt, der eintritt? – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich muss jetzt leider noch einmal nachfragen: Vorausgesetzt, Sie haben jetzt den Patienten identifiziert, der wirklich genetisch eine Hypophosphatasie und eben auch eine erniedrigte alkalische Phosphatase hat, behandeln Sie dann jedes Kind damit, oder welche Kriterien legen Sie zugrunde, wann behandeln Sie mit Asfotase alfa, und zwar bei Kindern, nicht bei Erwachsenen?

Herr Dr. Seefried (JMU): Wenn wir messbare Defizite haben, das heißt, wenn das Kind in seiner Entwicklung hinter den üblichen Normen zurückbleibt, was sowohl die motorische Entwicklung als auch was die Größenentwicklung, die Gewichtsentwicklung etc. anbelangt. Für die Kinder haben wir ja gute Normkurven, anhand derer man sieht, ob sich das Kind altersadäquat entwickelt oder plötzlich hinter die Normkurven zurückfällt.

Bei den Erwachsenen haben wir im Prinzip ein paar orientierende Parameter. Das sind letzten Endes die zwei Mutationen, also die compound heterozygot, die heterozygot und die homozygot Betroffenen, was nicht ausschließt, dass auch mal ein Patient mit einer heterozygoten Mutation, aber einer

sehr schweren, auch Probleme hat; denn überwiegend sind es tatsächlich die mit den compound-heterozygoten Mutationen, überwiegend sind es schon die mit den ganz charakteristischen Frakturen. Es gibt eine typische Frakturmorphologie, die auch auf einen schweren Verlauf hinweisend sein kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich Frau Biester, Frau Teupen und Herrn Brandt.

Frau Biester: Vielen Dank für die Ausführungen zur Klinik; das fand ich hilfreich und auch interessant. Ich entnehme Ihren Ausführungen, dass die radiographischen Endpunkte gar nicht das Primäre sind – diesen Eindruck hatte ich auch vorher schon –, weil es klar messbare, spürbare Endpunkte für die Patienten gibt, was dann auch die Entscheidungsfindung leitet, ob man mit Asfotase behandelt.

Herr Kirschstein, Sie hatten dieses Kind gerade beschrieben. Das ist ja ein Kind, das in die Gruppe gehört, für die wir auch einen Zusatznutzen abgeleitet haben. Dazu habe ich noch eine ergänzende Frage. Uns hat in der Nutzenbewertung eine Aufbereitung seitens des pU in Bezug auf perinatalen versus infantilen Krankheitsbeginn gefehlt, sodass wir da keine Aussage machen können. Jetzt habe ich aus den Ausführungen schon herausgehört, dass es da Unterschiede gibt, dass man bei perinatalem Krankheitsbeginn überhaupt erst einmal die Mortalität bekämpfen muss. Können Sie vielleicht noch etwas dazu sagen, wie die Kinder im Unterschied je nach Krankheitsbeginn aussehen?

Herr Prof. Dr. Kirschstein (AKH Celle): Bei den perinatalen Formen, so muss man auch sagen, sterben auch viele, weil man gar nicht so schnell an die Diagnostik oder an die Krankheit denkt. Häufig sind das dann Kinder, wo dann eine Genetik verläuft: Sie sind vielleicht gestorben, und anschließend kommt das nächste Kind. Dann kann man wirklich am ersten Lebenstag in der Klinik, quasi noch direkt im Kreißsaal, beginnen. Es gibt einzelne Fälle davon, die später dann auch den Respiратор nicht mehr brauchen.

Noch einmal zu den Kindern: Die meisten Kinder, die auffallen – das ist ganz typisch –, fallen nicht beim normalen Kinderarzt auf, sondern sind in einem SPZ, einem Sozialpädiatrischen Zentrum, weil sie aufgrund der Muskelschwäche ihre Gehstrecke nicht mehr schaffen. Den Eltern fällt auf, dass das Kind – – Normalerweise sind Kinder immer in Bewegung und laufen, laufen, laufen und toben. Das sind Kinder, die durch die Muskelschwäche häufig auffallen und gar nicht so sehr unbedingt durch die Knochen; das gibt es auch. Das klinische Bild ist extrem heterozygot, und mich stört so ein bisschen bei den ganzen Beurteilungen vom IQWiG, dass Sie immer vom Knochen ausgehen. Der Knochen spielt eine ganz große Rolle, man denkt immer: AP und Knochen. Das gehört ja auch zusammen, aber es sind nicht nur die Knochensymptome, sondern es ist die Muskelschwäche, und auch das Verhalten der Kinder spielt eine Rolle. Die AP wirkt ja in sehr vielen Organen; mit Sicherheit ist vieles auch noch nicht geklärt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Derwand, dann nochmals Frau Biester, anschließend Nachfrage Frau Teupen.

Herr Dr. Derwand (Alexion): Ich nehme noch auf die Frage von Frau Biester Bezug: Wir haben im Dossier die Ergebnisse der Studie ENB-006-09 vorgelegt. Eingeschlossen waren fünf infantile Patienten mit HPP-Beginn nach drei Monaten, acht Patienten mit juveniler HPP, Krankheitsbeginn dokumentiert mit durchschnittlich 15,3 Monaten. Wir haben im Dossier die Daten auch mit einer historischen Vergleichsgruppe verglichen, die mit sieben infantilen und neun juvenilen HPP-Patienten ähnlich verteilt war.

Sie sehen vom primären Endpunkt über die sekundären Endpunkte, die erhoben wurden, zum einen natürlich die Verbesserung im Röntgenbild in den entsprechenden Scores, aber zum anderen auch,

wie von den Experten ausgeführt, Verbesserungen im Sinne der Motorik, Six-Minutes Walk Test, BOT-2-Tests zur Schnelligkeit, zur Geschicklichkeit, zur Kraft bis zu Schmerzen/Unbehagen. Die funktionellen Auswirkungen der HPP und die Linderung durch eine Therapie mit Asfotase alfa sind in der Studie 006-09 und auch in der Verlängerung bis sieben Jahre sehr gut dokumentiert, und die Daten haben wir im Dossier zur Verfügung gestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Biester nochmals dazu.

Frau Biester: Vielleicht noch ein Kommentar zu Ihrer Ausführung, Herr Kirschstein. Ich kann gar nicht nachvollziehen, dass Sie gesagt haben, dass wir uns sehr auf die Knochen bezogen haben: Im Gegenteil, wir haben uns auf die Gesamtmortalität in der Gruppe der Kleinkinder bezogen und moniert, dass es keine verwertbaren Daten für die Atemfunktion gibt, also gar nichts zu Knochen. Das kann ich nicht nachvollziehen.

Herr Derwand, zu Ihren Ausführungen gerade: Für diese Verbesserung, die Sie gerade zur Motorik usw. beschreiben, haben Sie aber keinen Vergleich vorgelegt, und wir sehen in der Nutzenbewertung die Fragestellung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das ist der entscheidende Unterschied zu der Bewertung von vor vier Jahren. Deswegen helfen diese Daten nichts, weil Sie überhaupt nichts zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt haben, und für die Phase, für die Sie einen Vergleich haben, gibt es wieder nur die radiologischen Endpunkte. Dazu ist ja gerade bestätigt worden, dass das nicht tatsächlich der Weisheit letzter Schluss ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen, dann Herr Brandt, Frau Bickel.

Frau Teupen: Wir haben noch eine Frage zu den Gruppen, die der G-BA gebildet hat. Sind Ihrer Einschätzung nach diese starren sechs Monate die richtige Gruppeneinteilung, oder könnte es da noch etwas Anderes geben? Sie haben gerade gesagt, die sind im Prinzip so auffällig, die schaffen die sechs Monate. Ist das nach ihrer Meinung die richtige Einteilung?

Herr Prof. Dr. Kirschstein (AKH Celle): Einfache Antwort: Anhand der aktuellen wissenschaftlichen Literatur ja, weil das traditionell noch so berichtet wird, anhand des echten Lebens nein. Wir sprechen über eine genetische Erkrankung, die vom ersten Tag an da ist.

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

(Herr Brandt: Frau Teupen hat es zusammengefasst!)

– Ach so; okay. – Dann Frau Bickel wieder.

Frau Bickel: Ich will auch noch einmal auf die Studie zurückkommen, die Sie eben erwähnt haben. Letztendlich ja, Sie haben eine Kontrolle gewählt; aber für die patientenrelevanten Endpunkte, sei es die 6-Minuten-Gehstrecke und zum Beispiel der BOT, fehlt eben der Vergleich. Dazu jetzt aber noch einmal die Frage: Am Ende dieser sieben Jahre zeigt sich ja doch eine Entwicklung, die zumindest bei dem BOT-2 in die normale Kinderentwicklung geht, wenn ich das richtig verstanden habe. Da würde ich Sie gerne noch einmal als Kliniker fragen: Wenn ein Patient nicht mit Asfotase alfa behandelt wird, würde der eine Entwicklung machen, die dann letztendlich der Entwicklung eines normalen Kindes entspricht, oder würde man sagen, das würden sie nie erreichen, wenn man sie nicht mit Asfotase behandelt?

Herr Prof. Dr. Kirschstein (AKH Celle): Sprechen sie jetzt von der perinatalen oder der juvenilen Form?

Frau Bickel: Von der perinatalen. Da haben wir ja Daten. Bei der perinatalen Form hat das IQWiG es aufgrund der Gesamtmortalität anerkannt. Wir haben ja jetzt die Problematik derjenigen, die in einer der Studien eingeschlossen wurden. Das waren Patienten, die nach dem sechsten Lebensmonat erkrankt sind. Da fragt man sich: Würden sie eine normale Entwicklung bei der BOT zeigen – also bei diesem Test BOT – oder der 6-Minuten-Gehstrecke, wenn man sie nicht behandelte?

Herr Prof. Dr. Kirschstein (AKH Celle): Ich denke, die meisten würden das nicht schaffen. Es gibt aber immer auch Ausnahmen. Die Hypercalcämie kann ganz unterschiedlich ausgeprägt sein. Das sind ja Kinder, die wenig Knochensymptome haben, aber krampfen; Vitamin B6. Das ist für den normalen Biologen oder Mediziner auch nicht so ganz einfach verständlich: Die haben ganz hohe Spiegel. Wieso krampfen sie und sind trotzdem Vitamin-B6-refraktär? Das klinische Bild ist eben ganz unterschiedlich. Bei den normalen Sachen, die man sich unter einer Hypophosphatasie vorstellt, würden sie es nicht schaffen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Seefried.

Herr Dr. Seefried (JMU): Ein Satz zur Ergänzung: Bei aller individuellen Variabilität könnten es einige erreichen; viele werden es nicht erreichen. Das sind genau diejenigen, die wir jetzt als erwachsene Patienten mit persistierenden Defiziten haben, die sie aus der späten Kindheit und dem Jugendalter ins Erwachsenenalter mitgenommen haben, aus einer Zeit, als es noch keine Enzymersatztherapie gab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Prechtel und Frau Emmermann. Wer möchte? – Frau Emmermann, bitte.

Frau Emmermann (Alexion): Ich will noch einmal auf den Punkt eingehen, den Sie gerade mit der Vergleichsgruppe in der randomisierten kontrollierten Studie ENB-006-09 ansprachen. Das ist natürlich deswegen nicht mit einer Vergleichsgruppe gemacht worden, weil es einfach aus ethischen Gründen nicht sinnvoll ist, den Kindern diese Therapie, von der wir wissen, dass sie wirksam ist, vorzuenthalten. Das ist also die Begründung dafür, dass diese Daten nicht vorliegen. Das wäre natürlich wünschenswert; es ist aber auch nachvollziehbar, dass das unter den gegebenen Umständen in der Behandlung dieser schwer kranken Kinder kein sinnvoll ethisch vertretbarer Ansatz gewesen wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Biester, bitte.

Frau Biester: Das kann ich jetzt gar nicht nachvollziehen, denn Sie haben einen randomisierten Vergleich zwischen Asfotase alfa und supportiven Maßnahmen. Da haben Sie radiologische Endpunkte erhoben, aber keine, wie wir sie „patientenrelevante Endpunkte“ nennen. Da verstehe ich das Ethikargument überhaupt nicht; ganz im Gegenteil, ich würde Ihr Argument umkehren: Es ist unethisch, diese Endpunkte in einer Studie nicht zu erheben, die Sie sowieso machen.

(Frau Emmermann [Alexion]: Die waren älter!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Derwand und dann Herr Prechtel.

Herr Dr. Derwand (Alexion): Die Endpunkte, die Sie ansprechen, lagen uns im historischen Vergleich leider nicht vor, sodass sie nicht ausgewertet werden konnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Prechtel.

Herr Dr. Prechtl (Alexion): Ergänzend: Zu der Studie 006-08 – das sind die Kinder zwischen sechs und zwölf – gibt es den historischen Vergleich. Da haben Sie zum einen die Unterschiede in Bezug auf die Röntgenbefunde, die dann auch signifikant sind, zum anderen aber auch die signifikanten Unterschiede beim Wachstum, die ebenfalls Hinweise auf die Entwicklung der Kinder geben. Das halte ich für nicht ganz unwichtig und sage es, weil es ein bisschen unter den Tisch gefallen ist.

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

Frau Bickel: Ich möchte gern noch einmal auf den RCT ENB-009-10 zu sprechen kommen. Ich glaube, davon sprachen Sie. Das sind aber dann Patienten im Alter von 13 bis 65 Jahren. Da ist eine andere Dosierung eingesetzt worden. Es war ja eine Unterdosierung. Trotzdem zeigen sich, wenn man sich die Ergebnisse anguckt, positive Ergebnisse. Gut, wahrscheinlich setzen Sie das nur In-Label ein mit den 6 mg pro Woche. Aber können Sie aus der klinischen Erfahrung heraus irgendetwas sagen, inwieweit die Ergebnisse aus diesen Studien, in deren Rahmen eine Unterdosierung stattfand, trotzdem möglicherweise repräsentativ für das sind, was Sie jetzt in Ihrer Klinik sehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Scharla.

Herr Dr. Scharla (DGE): Danke für die Frage. – Aus meiner Sicht ist bei einer Enzymersatztherapie eigentlich zu erwarten, wenn schon die niedrigere Dosierung wirksam und effektiv ist, dass dann die höhere Dosierung, so wie sie in der Fachinformation nicht vorgeschrieben, sondern empfohlen wird, erst recht wirksam ist. Für mich als Kliniker bedeutet das, dass dann, wenn bereits eine niedrigere Dosierung wirksam ist, die höhere Dosierung demzufolge sicherlich auch wirksam ist. Tatsächlich, da es ja eine empfohlene Dosierung ist, gehen ich und andere bei Erwachsenen eher schon etwas niedriger heran, natürlich auch, um Kosten einzusparen, sodass man sagt: Wir schauen mal, ob ein Ansprechen nicht auch schon auf eine etwas niedrigere Dosierung stattfindet. Es handelt sich ja in der Fachinformation um eine empfohlene Dosierung, sodass man davon auch etwas abweichen kann.

Ergänzend zu den Endpunkten bei den Erwachsenen ist für mich natürlich ein Kriterium, ob eine Frakturheilung stattfindet und ob die Mobilität verbessert ist, also Gehfähigkeit, Gehstrecke etc., das Nicht-mehr-benötigt-Werden von Gehhilfen. Von daher gibt es in der Erwachsenenmedizin natürlich diese Erfolgskriterien einer Therapie.

Aber um noch einmal auf die Studie zurückzukommen: Für mich als Kliniker ist diese Studie mit der niedrigeren Dosierung durchaus sehr relevant. In der derzeitigen Situation ist es natürlich auch sehr schwierig, jetzt noch randomisierte Studien durchzuführen, so wegen der geringen Zahl von Patienten mit der entsprechenden Symptomatik, sodass wir eben auf diese Case Reports, auf Fallstudien zurückgreifen müssen. Aus meiner Sicht gibt es schon sehr viele solcher Fallstudien, die eigentlich die Evidenz beweisen, indem man einfach den Zustand vorher und nachher vergleicht. Auch das ist wissenschaftstheoretisch eine Methode, Evidenz zu gewinnen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Emmermann, dann Frau Wenzel-Seifert.

Frau Emmermann (Alexion): Ich will den Punkt der Dosierung wirklich nur noch einmal aufgreifen, einfach deshalb, weil es in der Dossierbewertung durch das IQWiG eine wichtige Rolle gespielt hat. Die empfohlene Dosierung laut Fachinformation ist 6 mg pro Körpergewicht pro Woche. Das heißt eben, dass auch andere Dosierungen, die in den Studien eingesetzt wurden, innerhalb des Labels sind; das ist der erste Punkt.

Der zweite Punkt ist, dass diese Daten ja auch in der ersten Nutzenbewertung durch den G-BA herangezogen wurden. Auch diese Studiendaten in anderen Dosierungen wurden in der ersten Nutzenbewertung tatsächlich genutzt, und insofern ist es, glaube ich, einfach ein wichtiger Punkt.

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

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich will noch einmal auf Ihre Ausführungen zurückkommen, Herr Scharla, dass Sie aus Kostengründen mit niedrigeren Dosierungen anfangen. Ist es ein relevanter Anteil von Patienten, der auch mit dieser niedrigeren Dosierung auskommt, und haben Sie Erfahrungen hinsichtlich der Sicherheit, ob es da Unterschiede zwischen der niedrigeren Dosierung, halb so hoch, im Vergleich zu den 6 mg gibt? Kann man sagen, dass dann, wenn Sie sie hochdosieren, Nebenwirkungen gehäuft auftreten, häufiger auftreten, die in unteren Dosierungen nicht auftreten, oder ist das ungefähr gleich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Scharla.

Herr Dr. Scharla (DGE): Ich habe jetzt nicht so viele Patienten wie zum Beispiel Herr Seefried.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Er hat sich schon gemeldet. Schildern Sie Ihre Erfahrung; danach hören wir seine.

Herr Dr. Scharla (DGE): Ganz kurz zu Ihrer Frage. Ich habe bei allen meinen Patienten auch in der niedrigeren Dosierung ein gutes klinisches Ansprechen gesehen, mit Frakturheilung und auch der klinischen Stabilität, dass keine neuen Frakturen aufgetreten sind. Systemische Nebenwirkungen habe ich bei meinen Patienten gar keine beobachtet. Es treten natürlich lokale Reaktionen auf, Hautreaktionen an der Injektionsstelle; aber systemische Nebenwirkungen habe ich nicht gesehen. Dass diese niedrigere Dosierung auch wirkt, kann man sehr gut bei der Laboruntersuchung an der alkalischen Phosphatase im Blut feststellen, weil sehr hohe AP-Aktivitäten auch schon in der niedrigeren Dosierung feststellbar sind. Das ist zwar kein gutes Kriterium, aber immerhin zeigt es, dass es ankommt. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Seefried, bitte.

Herr Dr. Seefried (JMU): Zwei Punkte ganz kurz. Natürlich ist es eine Enzymersatztherapie, die individuell angepasst werden muss; das ergibt sich von allein. Es gibt dazu auch eine Studie, bei der man sich für die Erwachsenen einzutitrieren versucht hat. Sie wurde sowohl von der FDA als auch von der EMA gefordert, die Studie 208 – die Daten werden gerade publiziert –, bei der man mit drei verschiedenen Dosierungen, nämlich 2 mg pro Kilogramm dreimal die Woche, eine niedrigeren Dosierung von 0,5 mg und einer höheren mit 3 mg, entsprechend auch therapiert hat – nur kurzzeitig; zwölf Wochen lief diese Studie – und man dann tatsächlich sieht, dass die 0,5 mg dreimal pro Woche ebenfalls einen Effekt auf die Substratmarker haben, aber einen schwächeren, während man mit der sehr hohen Dosierung von 3 mg und damit 9 mg pro Kilogramm und Woche natürlich etwas mehr Nebenwirkungen hatte, sodass man mit den 2 mg als Korridor schon einmal grob durchaus richtig liegt.

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

Herr Dr. Derwand (Alexion): In die Empfehlungen gemäß Fachinformation sind natürlich die Daten von allen Patienten im klinischen Entwicklungsprogramm, basierend auf populationsbasierten pharmakokinetischen Studien, eingegangen, worauf die Empfehlung beruht: Wir sehen im Register, dass

die empfohlene Dosis bei circa 80 Prozent der Patienten eingesetzt wird, bei 10 Prozent eine höhere Dosierung, bei 10 Prozent gegebenenfalls eine niedrigere Dosierung, sodass Asfotase alfa in der Behandlung der Patienten sehr rationell eingesetzt wird.

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

Frau Teupen: Ich habe noch eine kurze Frage. Wir haben es gerade nicht ganz verstanden: Aber in der Asfotase-alfa-Bewertung von 2016 hat der G-BA in zwei Gruppen unterteilt, unter fünf Jahre und über fünf Jahre. Jetzt sind es drei Gruppen. Ich muss noch einmal fragen, weil wir das nicht ganz nachvollziehen können. Es sind drei Gruppen entstanden, also sechs Monate, sechs Monate bis 18 Jahre und über 18 Jahre. Nochmals: Ist dazu etwas zu sagen? – Unter fünf und über fünf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Mal zwei. Unter fünf haben wir zwei, zum einen diejenigen, bei denen in den ersten sechs Monaten mit der Behandlung begonnen wurde, und zum anderen diejenigen unter fünf, bei denen erst nach sechs Monaten mit der Behandlung begonnen wurde.

Frau Teupen: Neu?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alt.

(Zuruf von Frau Teupen)

– Doch, das ist so, Frau Teupen.

Frau Teupen: Dann war es eine dumme Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Aber egal, wir haben ja Zeit. – Frau Emmermann.

Frau Emmermann (Alexion): Wenn ich da zur Aufklärung beitragen kann: Das liegt daran, dass wir zum Beispiel in der EmPATHY-Studie nur Patienten über 18 Jahren eingeschlossen hatten, und um die Ergebnisse innerhalb des Dossiers adäquat darstellen zu können, waren wir in der Situation, diese drei Gruppen vorzulegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klar. Das ist richtig. Okay? – Frau Biester.

Frau Biester: Ich will die Diskussion zu dieser RCT, die unterdosiert ist, nicht in die Länge ziehen, sondern nur eine Anmerkung machen: Im Vergleich zu dem Arm ohne Asfotase gibt es gar keine statistisch signifikanten Effekte; das war eine Dosisfindungsstudie. Der pU hat wegen fehlender Wirksamkeit dann in der einarmigen Extension ja auch auf 6 mg hochgesetzt. – Nur diesen Hinweis gebe ich noch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Prechtl.

Herr Dr. Prechtl (Alexion): Zu der Frage, dass es in dieser Studie keine signifikanten Ergebnisse im Vergleich zur Kontrollgruppe gegeben hat: Das stimmt nicht ganz. Wenn man sich die Subgruppe der erwachsenen Patienten im Six-Minutes Walking Test anschaut, dann sieht man einen signifikanten Unterschied.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Noch etwas zu den Registerdaten: Sie sagen ja, die müssen angeschaut werden. Sie haben die EMA-Daten extrahiert, fristgerecht; sie sind noch an die EMA gegangen. Das IQWiG hat gesagt, okay, wir müssen vergleichen können, also im Prinzip

Rapid Report, also anhörsbegleitendes Register, wobei die Anforderung hier eine andere war. Wir haben hier keine Registerstudie gefordert, sondern haben gesagt, das EMA-Register soll eben befüllt werden, und dann schauen wir uns das an.

Vielleicht können Sie dazu noch ein paar Takte vortragen, weil das ein wichtiger Punkt ist. Sie haben eigentlich die Auflage, die wir von der EMA übernommen haben, erfüllt, und jetzt sagen wir, okay, hübsch, dass ihr es gemacht habt, aber es hilft uns nicht groß weiter. – Frau Emmermann, bitte.

Frau Emmermann (Alexion): Vielen Dank, dass Sie das Thema noch einmal aufgreifen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, weil es wichtig ist.

Frau Emmermann (Alexion): Für uns ist das natürlich auch eine wichtige Frage der Verfahrenssicherheit, dass wir uns tatsächlich eng mit dem G-BA abgestimmt haben, in jedem Schritt auf diesem Weg hin zu dem Punkt, da wir Ihnen jetzt diese Daten tatsächlich vorlegen konnten, wobei wir uns an alle Auflagen entsprechend gehalten haben. Dass die Anforderungen vonseiten des IQWiG an eine Registerstudie in der Zwischenzeit anders gestellt werden, vielleicht auch getriggert durch die Veränderung innerhalb des GSAV, ist für mich eine anders gelagerte Fragestellung und kann jetzt hier auch keine Rolle spielen. Deswegen kann das auch kein Kriterium für die Bewertung der von uns vorgelegten und mit Ihnen abgestimmten Registerdaten sein. Ich überlasse gerne noch einmal meinen Kollegen das Wort, um weiter zum Register etwas auszuführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich will das an dieser Stelle auch nicht bewerten, aber Faktum ist: Wir haben mit Blick auf die GSAV-Änderungen, bezogen auf die Orphans und auf die Regelung in § 136 a, also auf die ATMPs, einen Rapid Report des IQWiG. Darüber, ob und in welchem Umfang dieser Rapid Report dann am Ende Beschlussgrundlage des Gemeinsamen Bundesausschusses wird, wird ja noch zu beraten sein; das ist ganz klar. Vor diesem Hintergrund sind wir uns zumindest einig, dass man das, was heute State of the Art oder möglicherweise Diskussionsstandard ist, nicht eins zu eins übertragen kann, was immer das dann am Ende des Tages bedeutet. – Herr Derwand; dann habe ich noch mal Frau Biester und Frau Wenzel-Seifert.

Herr Dr. Derwand (Alexion): Wie bereits angesprochen, handelt es sich bei unserem Register nicht um eine Registerstudie. Ziel ist natürlich, den Verlauf der HPP, die Epidemiologie zu dokumentieren. Aus diesem Grund können alle HPP-Patienten aufgenommen werden: perinatale, infantile, juvenile, im Erwachsenenalter aufgetretene HPP, behandelt oder unbehandelt.

Hier zeigen sich auch erste interessante Ergebnisse zum rationellen Einsatz der Asfetase-alfa-Therapie, die bereits angesprochen wurden, nämlich dass bei Weitem nicht alle Patienten mit einer HPP-Diagnose therapiert werden. Aktuell werden 19 Prozent der erwachsenen Patienten und 24 Prozent der Kinder therapiert. Sie sehen natürlich in einem solchen noch relativ jungen Register in Deutschland bzw. einem, dessen Zahlen auf Europa beschränkt sind, durchaus bereits erste signifikante Ergebnisse bei Kindern und Jugendlichen, zum Beispiel im Bereich Lebensqualität und was die physische Funktion angeht. Sie sehen auch Entwicklungen bei den Erwachsenen im Sinne der Lebensqualität – SF-36, körperliche Schmerzen, soziale Funktionen – unter der Asfetase-alfa-Therapie, die normale Werte erreichen, sodass hier davon auszugehen ist, dass im Verlauf Befunde, die sich in kontrollierten klinischen Studien gezeigt haben, dann im Register abbildbar sind, allerdings natürlich vor dem Hintergrund, dass hierin die Qualität und das daraus resultierende Ergebnis der Behandlung im klinischen Alltag dokumentiert wird, aber hierbei nicht, wie auch von Frau Emmermann im Eingangsstatement schon erklärt, die Ansprüche an eine RCT gewährleistet sein können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Biester und dann Frau Wenzel-Seifert.

Frau Biester: Unsere Argumente sind gar nicht im Lichte von A19-43, dieses Rapid Reports; vielmehr sind das ganz allgemeine Grundsätze für eine Studiendurchführung. Wenn Sie sagen, Sie hätten keine Registerstudie gemacht oder der G-BA habe keine Registerstudie beauftragt, so gilt doch: Jede Analyse, die Sie mit Ihren Daten machen, Auswertungen, die Sie vorlegen, sind natürlich Analysen; das ist eine Studie. Sie müssen geplant werden, sie brauchen Planung. Dass der G-BA Ihnen nicht den Analyseplan macht, ist natürlich auch klar. Deswegen liegt es in Ihrer Verantwortung, anschließend interpretierbare Daten vorzulegen und sie auch zu generieren.

Das heißt, die Aussage, Sie hätten keine Registerstudie gemacht, stimmt schon einmal nicht, weil Sie Auswertungen vorgelegt haben. Das Argument, das gerade gefallen ist, in der Zwischenzeit gölten andere Kriterien, trifft auch nicht zu, weil Sie die Daten für Patienten mit Asfotase und Patienten ohne Asfotase völlig ungleich erhoben und dokumentiert haben. Zum Beispiel haben Sie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für die Patienten ohne Asfotase gar nicht erhoben. Dosierungen, Untersuchungen, das alles haben Sie nur für Patienten mit Asfotase erhoben. Die anderen Patienten bekommen ja nicht nichts; sie erhalten ja auch etwas. Sie haben sich überhaupt nicht um Confounder gekümmert, was man natürlich, wenn man eine Auswertung vornimmt, machen muss.

Das alles sind ganz allgemein anerkannte Dinge für eine Studie und gar nicht nur für eine randomisierte Studie, sondern für jede nicht randomisierte Studie ebenfalls. Deswegen kann ich jetzt nicht nachvollziehen, was Sie sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich will mich jetzt hier nicht einmischen, ich will auch nicht sagen, inwieweit die Daten aus dem Register am Ende berücksichtigt werden, aber Faktum ist: Der Gemeinsame Bundesausschuss hatte in seinem Beschluss keine Studie beauftragt, sondern eine Registerbefüllung. Danach gab es mehrere Beratungen hinsichtlich der relevanten Endpunkte für dieses Register. Ob das jetzt eine Studie ist oder ob das keine Studie ist, lasse ich dahinstehen. Dass es keine Studie ist, brauchen wir hier niemandem zu erklären. Die Frage ist: Haben wir eine Studie bestellt? Ob wir am Ende das, was wir bestellt haben, in der Bewertung berücksichtigen können oder ob wir denen über die EMA hinaus Kosten auferlegt haben, ohne zu wissen, was wir damit tun, ist eine Frage, die wir im Binnenverhältnis klären müssen.

Ich will an dieser Stelle nur zum Ausdruck bringen, dass das, was hier jetzt vom pharmazeutischen Unternehmer gesagt wird, für mich jedenfalls mit Blick auf die Vorgeschichte nachvollziehbar ist. Es hat eben nicht nur den Beschluss gegeben, in dem das steht, sondern es hat nach dem Beschluss noch zwei oder drei Beratungsgespräche gegeben, bei denen es ganz konkret um bestimmte Endpunkte ging. Das muss man einfach in die Historie einbeziehen, wenn man halbwegs fair miteinander umgehen will, und das wollen wir ja, unbeschadet des Umstandes, was jetzt hier am Ende herauskommen wird. – Jetzt haben wir Frau Wenzel-Seifert und dann noch einmal Herrn Derwand.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Nach Ihren Äußerungen ist mir jetzt eigentlich erst klar geworden – aber vielleicht liege ich nun auch nicht richtig –, was Sie aus diesem Register herauslesen. Ungeachtet und unter zunächst einmal dem Beiseitelassen Ihrer methodischen Kritikpunkte habe ich mir die Patientencharakteristika angeguckt. Da gibt es erst einmal zwei Gruppen, nämlich unter 18 und über 18; das entspricht nicht so ganz unserer Aufteilung. Außerdem gibt es zwei Arme – so kann man ja sagen –, wobei die Patienten in dem einen Arm jemals und die in dem anderen niemals mit Asfotase behandelt wurden. Bei den unter 18-Jährigen sind sie von ihrem Krankheitsbild und von der Krankheitsschwere her dermaßen unterschiedlich, dass ich mich gefragt habe: Wie kann man sie jetzt miteinander vergleichen? In dem einen Arm finden sich Patienten, die schon einen Atemstillstand oder

eine Wiederbelebung hatten, die mit Asfotase behandelt wurden, in dem anderen nicht. Also, zwischen diesen beiden Gruppen liegen Welten.

Jetzt nach Ihrer Äußerung ist mir klar: Die eine Gruppe, die jemals mit Asfotase behandelt wurde – das heißt ja eigentlich nach Ihren Ausführungen, dass sie fast durchgehend behandelt worden sind –, waren die schwerer Betroffenen, bei denen eben eine Behandlungsindikation da ist, und die anderen wurden eben nicht damit behandelt. Demzufolge kann man die beiden auch nicht miteinander vergleichen. Also, welche Aussage, die für einen Zusatznutzen reichte, kann man denn sonst darüber hinaus daraus ziehen? Das ist ja eine unlogische Mitteilung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da bin ich jetzt wieder in der Nähe des Rapid Reports. Idealerweise wird in dem Rapid Report, auch wenn sich Frau Biester jetzt hier nicht auf diesen Report bezieht, gesagt: Es muss irgendwie am besten schon vor Implementation des neuen Wirkstoffs in einem solchen Register – – Auch wenn es nicht randomisiert ist, könnte man Studien angeben, in denen man dann eben noch Alternativbehandlungen abbildet, oder es muss zumindest ein historischer Vergleich gegen die Registerdaten gefahren werden, damit sich der Status Quo, den ich jetzt unter dem neuen Wirkstoff habe, darstellt, damit man eben irgendwie die Behandlungsrealität der Vergangenheit abbilden kann. Das ist der Punkt, den Frau Wenzel-Seifert adressiert. In diesem Register ist alles enthalten – das sagen Sie ja ausdrücklich –, also alle möglichen Behandlungsoptionen, alle Schweregrade, sodass es mir eben schwerfällt, da jetzt etwas zu extrahieren, das ich dann irgendwie im Wege eines historischen Vergleichs mit Behandlungsrealitäten der Vergangenheit vergleichen kann, und das macht es so kompliziert. – Herr Derwand, Sie hatten sich dazu gemeldet.

Herr Dr. Derwand (Alexion): Ohne die Diskussion zum Register jetzt im Endeffekt sehr auszudehnen – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, die ist ja hübsch. Sie ist für Sie von Relevanz.

Herr Dr. Derwand (Alexion): Wunderbar. – Trotzdem sollte man methodisch wirklich Register und Registerstudie sehr sauber definieren. Man kann sicher auf das Diskussionspaper der EMA Bezug nehmen, in dem klar beschrieben wird, was von einem Register zu fordern ist, wie wir es hier für die HPP wohlgermerkt aufgesetzt haben, weil es sich nicht um ein Medikamentenregister handelt, sondern um ein Erkrankungsregister.

Die geforderte Registerstudie bedingt aber auch eine vorher definierte Hypothese in einer definierten Population des Registers; das war nicht gefordert. Beim Aufsetzen eines Registers sind diese Studien normalerweise nicht möglich, sodass man hier methodisch schon sehr genau unterscheiden muss, ob ein Register mit einer Beschreibung im Sinne der Behandlungsqualität, gegebenenfalls der Überprüfung der Sicherheit oder auch der Wirksamkeit eines Medikaments in der Anwendung im klinischen Alltag vorliegt oder eine basierend auf einer definierten Hypothese durchgeführte Registerstudie in einer abgrenzten Population der Registergesamtpopulation.

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

Frau Dr. Frick (Alexion): Ergänzend dazu ist es aus unserer Sicht nicht so, dass man die Daten, die wir vorgelegt haben, nicht interpretieren kann. Wenn wir uns beispielsweise bei den unter 18-Jährigen im Register einmal die physische Funktion angucken, die von den Patienten selbst berichtet wurde, so haben Sie, Frau Wenzel-Seifert, richtig gesagt, dass die Patienten, die nicht mit Asfotase alfa behandelt wurden, weniger schwer betroffen waren. Das heißt, sie bewegten sich schon zur Baseline mehr oder minder im Normalbereich. Aber man sieht dann, dass die zur Baseline wirklich schwer be-

troffenen Patienten, Kinder und Jugendliche, unter der Therapie dann im Prinzip aufholen, sodass die Patientengruppen sich am Ende der Therapie oder zur letzten Messung nicht mehr unterscheiden. Das spiegelt sich eben auch durch klinisch relevante und auch signifikante Verbesserungen der physischen Funktion unter Asfotase-alfa-Therapie wider. Das heißt, eine Interpretierbarkeit der Ergebnisse ist da durchaus gegeben.

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

(Frau Bickel: Hat sich erledigt!)

– Okay, gut. – Frau Wenzel.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Dann habe ich aber noch ein bisschen weitergeguckt, um auch solche Ergebnisse zu finden. Ich habe vielleicht nicht alles verstanden, aber mir ist dann bei einigen der Endpunkten, die Sie erhoben haben und die für uns auch so wichtig sind, Folgendes aufgefallen: Die funktionellen motorischen Fähigkeiten sind entweder gar nicht erhoben worden, so Gehstrecke und Feinmotorik, oder aber es gibt zum CHAQ bzw. BPI S7 – Schmerz und damit verbundenes Unbehagen bzw. Behinderung – Auswertungen. Aber da sind es dann von den beiden da vorhandenen Gruppen Bruchteile von Patienten, bei denen das überhaupt gemacht worden ist. Zum Beispiel waren es bei der Patientengruppe der unter 18-Jährigen, die mit Asfotase behandelt worden ist, 64 Patienten, aber nur bei sechs ist dieser CHAQ durchgeführt worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Prechtl.

Herr Dr. Prechtl (Alexion): Da haben Sie natürlich völlig recht. Das ist eben manchmal die Crux in Registern, dass man bei der Analyse der Daten davon abhängt, was denn dokumentiert bzw. erhoben wurde. Nichtsdestotrotz haben wir gerade für diesen Index, der Schmerzen und Unbehagen ausdrückt, obwohl es so wenige Kinder sind, in der globalen Gruppe dennoch einen signifikanten Vorteil für die behandelten Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist die Crux, und deshalb haben wir immer wieder darauf hingewiesen und tun das auch, indem wir sagen: Das A und O, ob man überhaupt etwas damit anfangen kann, ist zumindest eine relative Vollständigkeit oder zumindest der Anspruch auf Repräsentativität; so wird es ja jetzt im Rapid Report auch geschrieben. Insofern sind wir wieder in der Klippschule. – Frau Biester, Sie haben sich noch einmal gemeldet, dann hat sich Frau Emmermann noch einmal gemeldet, und dann würde ich einen Cut machen, weil es jetzt, glaube ich, nicht mehr weiterführt. – Frau Biester.

Frau Biester: Es hat sich erledigt. Das war genau das, was Sie gesagt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ach, sieh da! – Frau Emmermann.

Frau Emmermann (Alexion): Nochmals zu der Praktikabilität eines solchen Registers; ich glaube, das ist einfach ein wichtiger Punkt. Es sind ja nicht unwesentliche Mühen in das Register geflossen. Wenn man mit den klinischen Experten spricht, sagen sie auch: Diese Datenerhebung und -eingabe ist ein deutlicher Mehraufwand. Insofern muss man das vielleicht auch anders sehen. Die Zeitdauer ist insgesamt für das Aufsetzen eines solchen Registers relativ eng bemessen. Man muss auch einfach sagen, dass innerhalb gerade der letzten anderthalb Jahre die Rekrutierungszahlen innerhalb des deutschen Registerteils deutlich angestiegen sind, wodurch es uns gelungen ist, noch deutlich mehr Patienten in das Register hineinzubekommen. Das war aber tatsächlich eine durchaus schwierige

rige Aufgabe, was sich auch darin zeigt, dass der G-BA uns eine Verlängerung der Befristung gewährt hat, sodass wir die Daten erst später vorlegen mussten. Das ist, glaube ich, auch noch ein Punkt, der dabei zu berücksichtigen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wir haben ja daraus gelernt. Deshalb steht jetzt im Gesetz, dass man Verordnungen bei anwendungsbegleitenden Datenerhebungen auch auf die Ärzte beschränken kann, die willens sind, ihre Patienten in solche Register einzuschließen, wobei wir damit Registerstudien meinen.

Dann nur noch einmal, damit wir die Pathogenese dann richtig haben: Das war ursprünglich eine Auflage der EMA. Das sage ich nur, weil jetzt immer der G-BA als die Inkarnation dieses Registers in den Raum gestellt wird: Die EMA hat das beauftragt. Wir haben die EMA-Forderung eins zu eins übernommen und dann versucht, das Baby mit Ihnen gemeinsam zum Laufen zu bringen. Das war aber eine *Conditio sine qua non* für die Erteilung der Zulassung. Das muss man einfach sagen, damit das korrekt ist. Also, nicht dass am Ende im Raume steht – deshalb hätte ich das auch gerne protokolliert –, der G-BA habe irgendetwas erfunden und distanzieren sich heute in großen Schritten davon. Wir haben das übernommen. Das macht es am Ende vielleicht nicht besser, aber nur, damit klar ist, von wo das kommt. – Herr Kirschstein, bitte.

Herr Prof. Dr. Kirschstein (AKH Celle): Ich möchte gerne noch eine kurze Bemerkung machen. Wenn man Register hat, so sind gerade bei einer genetischen Erkrankung wie der hier in Rede stehenden für Wissenschaftler die unterschiedlichen Zeitpunkte, wann mit der Behandlung begonnen wurde, ein Nachteil, der hier gar nicht erwähnt worden ist. Der Patient, den ich geschildert habe, wurde im Alter von sechs Wochen angefangen zu behandeln. Das ist meines Wissens der jüngste, der überhaupt in der Welt bisher behandelt worden ist. Hier sind ja Kinder auch erst mit zwölf, mit 15 oder 18 Monaten angefangen worden zu behandeln. Deswegen ist es ganz schwierig, wie es auch Frau Wenzel-Seifert sagte, das Outcome zu vergleichen. Normalerweise würde ich mir wünschen, dass ich beim Vorliegen einer genetischen Erkrankung ganz früh behandle, also meinerwegen bei Geburt. Das liegt hier überhaupt nicht vor, sondern wir haben ein Riesenaltersspektrum, wann mit der Behandlung begonnen worden ist. Deswegen ist es ganz schwierig, dies hier überhaupt nur einmal als Studie zu bezeichnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. – Okay. Dann sehe ich keine weiteren Fragen mehr. Wer möchte zusammenfassen? – Frau Emmermann, lassen Sie die letzten 70 Minuten kurz im Zeitraffer Revue passieren: knapp, aber jede wichtige Aussage nochmals wiederholen.

Frau Emmermann (Alexion): Nein. Das würde auch zu weit führen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie haben zwei Minuten.

Frau Emmermann (Alexion): Ich bedanke mich sehr bei Ihnen allen und möchte einfach nochmals zusammenfassen, dass seit der Markteinführung von Asfotase alfa Patienten mit Hypophosphatasie von der Behandlung profitieren. In allen relevanten Patientengruppen können tatsächlich wesentliche Verbesserungen in der Morbidität bei einer Erkrankung erreicht werden, die sich – das haben wir intensiv diskutiert – interindividuell stark unterscheidet, aber mit wesentlichen Einschränkungen für den Patienten verbunden ist. Ältere Kinder und Erwachsene sind genauso behandlungsbedürftig wie Kleinkinder; sie profitieren ebenfalls von der Therapie.

Die vorgelegten Daten bestätigen die erste Nutzenbewertung des G-BA und zeigen darüber hinaus einen relevanten Patientennutzen in allen Gruppen. Eine Einbeziehung aller vorgelegten Daten ist al-

lerdings aus unserer Sicht eine notwendige Voraussetzung für eine vollständige Dossierbewertung. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, dass Sie uns jetzt hier in den letzten 70 Minuten Rede und Antwort gestanden haben. Aus meiner Sicht war es eine spannende Diskussion. Wir werden das selbstverständlich in unsere Bewertung und unsere Wertung einzubeziehen haben.

Somit können wir diese Anhörung beenden. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag, sofern man mit dem Tag noch etwas anfangen kann. Wir haben es ja immerhin bis zum Einbruch der Dämmerung geschafft. – Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 17:24 Uhr