



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Elosulfase alfa

Vom 20. November 2014

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	4
3. Bürokratiekosten	8
4. Verfahrensablauf	8
5. Beschluss	10
6. Anhang	16
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	16
B. Bewertungsverfahren	20
1. Bewertungsgrundlagen	20
2. Bewertungsentscheidung	20
2.1 Nutzenbewertung	20
2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels	20
2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	20
2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	21
2.1.4 Therapiekosten	21
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	22
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	23
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	26
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	27
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	27
4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	27
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	28
5.1 Stellungnahme der BioMarin GmbH	28
5.2 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller	51

5.3	Stellungnahme Dr. med Christina Lampe	57
D.	Anlagen	76
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	76

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wird vom G-BA erst nach Erreichen der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze bestimmt und die Fragestellung, ob ein Orphan Drug einen Zusatznutzen gegenüber einer vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, wird erst zu diesem Zeitpunkt bewertet. Die dann durchgeführte Nutzenbewertung eines Orphan Drug gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie kann auch zu dem Ergebnis kommen, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachgewiesen ist.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Elosulfase alfa ist der 1. Juni 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 28. Mai 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Elosulfase alfa zur Behandlung von Mukopolysaccharidose vom Typ IVA (Morquio A-Syndrom, MPS IVA) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G14-05) beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. September 2014 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Elosulfase alfa nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der Zulassungsstudie MOR-004 und der die Zulassung unterstützenden Studien vor. Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Elosulfase alfa wird die Studie MOR-004 zugrunde gelegt.

In der randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden MOR-004 wurden Patienten mit Mukopolysaccharidose Typ IVA im Alter von fünf Jahren und älter mit einer Ausgangs-Gehstrecke zwischen 30 und 325 Meter über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen untersucht. Patienten wurden im Verhältnis von 1:1:1 in zwei Interventionsarme (Elosulfase alfa 2mg/kg einmal pro Woche und Elosulfase alfa 2mg/kg jede zweite Woche) und eine

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Kontrollgruppe mit Placebo randomisiert. Die kurze Dauer von 24 Wochen der Studie MOR-004 stellt eine wichtige Limitation der Aussagekraft der Studie dar, insbesondere im Verhältnis zum chronischen Verlauf der Erkrankung und zur langsam fortschreitenden Entwicklung der Symptomatik. In der Verlängerungsstudie MOR-005 werden die Patienten der MOR-004 Studie weiter beobachtet. Da für die patientenrelevanten Endpunkte der Intention-to-treat-Population nur für weniger als die Hälfte der Patienten Messungen vorliegen, können die Ergebnisse dieser Verlängerungsstudie nicht berücksichtigt werden. Da Elosulfase alfa in der Dosierung 2 mg/kg wöchentlich zugelassen ist, werden nur die Ergebnisse in dieser Dosierung betrachtet. Nachfolgend beziehen sich daher die Angaben der Interventionsgruppe auf diese Dosierung.

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Elosulfase alfa wie folgt bewertet:

Bei Patienten aller Altersklassen mit Mukopolysaccharidose vom Typ IVA (Morquio A-Syndrom, MPS IVA) liegt ein geringer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Elosulfase alfa auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Es handelt sich gemäß § 5 Absatz 7 i.V.m. § 2 Absatz 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung (Endpunkt Morbidität) erreicht wird.

Mortalität

Es liegen keine Daten zur Mortalität vor, daher kann hinsichtlich der Mortalität keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

Morbidität

Änderung der Gehstrecke im Sechs-Minuten-Gehtest (6-minute walk test, 6MWT)

Der primäre Endpunkt der Studie MOR-004 war die Änderung der Gehstrecke vom Ausgangswert bis Woche 24 und wurde mit dem Sechs-Minuten-Gehtest bestimmt. Die Ausgangswerte der untersuchten Patienten hatten eine weite Streuung und lagen zwischen 30 und 325 m. Der 6MWT ist ein Maß für die körperliche Belastbarkeit. Eine klinisch relevante Änderung der Sechs-Minuten-Gehstrecke ist patientenrelevant. Der adjustierte Behandlungsunterschied² zwischen dem Elosulfase alfa- und dem Placebo-Arm lag bei ca. 22,5 m und war statistisch signifikant zugunsten von Elosulfase alfa ($p = 0,0174$).

Für das Anwendungsgebiet der MPS IVA liegt keine minimale klinisch relevante Differenz (MID) vor. Eine Responderanalyse für den 6MWT wurde mit dem Responsekriterium der relativen Verbesserung um mehr als 15 % bis Woche 24 durchgeführt. Dieses Kriterium basiert nicht auf einem empirisch ermittelten Wert, sondern auf Delphi-Kriterien, die lediglich Erfahrungen und Einschätzungen von Ärzten/Klinikern widerspiegeln. Die Responderanalyse zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied.

² Least-Square Mittelwertdifferenz. p-Wert gemäß t-Test im ANCOVA-Modell.

Das im Endpunkt Änderung der Gehstrecke im 6MWT erreichte Ausmaß der Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit wird aufgrund der unklaren klinischen Relevanz der Ergebnisse für den Endpunkt „Änderung der Gehstrecke im 6MWT“, der weiten Streuung der Ausgangswerte und der kurzen Studiendauer im Verhältnis zum langfristigen Verlauf und Fortschreiten der Erkrankung als gering bewertet.

Änderung im Drei-Minuten-Treppensteigen-Test (3-minute step climbing test, 3MSCT)

Zusätzlich zum 6MWT wurde die Ausdauer in der MOR-004-Studie mit dem Drei-Minuten-Treppensteigen-Test (3MSCT) erhoben. Die körperliche Belastbarkeit bei diesem Krankheitsbild stellt einen patientenrelevanten Endpunkt bezüglich der Morbidität dar. Bei dem 3MSCT handelt es sich nicht um einen standardisierten Test. Aufgrund der schweren Beeinträchtigungen des Skeletts haben MPS IVA-Patienten Schwierigkeiten beim Treppensteigen. Die Eignung dieses Tests für MPS IVA-Patienten ist daher fraglich³. Unter Elosulfase alfa zeigte sich im Vergleich zu Placebo keine statistisch signifikante Verbesserung im 3MSCT.

Hinsichtlich der Änderung im 3MSCT kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

Änderung des MPS Health Assessment Questionnaire (MPS HAQ)

Das MPS HAQ wird nicht als geeignetes Instrument zur Erhebung der Lebensqualität bei MPS-Patienten eingestuft. Zudem liegen keine Validierungsstudien des Instruments vor. Der Endpunkt wurde im Dossier unter der Kategorie Morbidität aufgeführt. Es zeigte sich bei den Unterschieden in den drei Gesamtscores Selbstversorgung, Mobilität und Hilfe durch die Betreuer keine statistische Signifikanz. Inwieweit das MPS HAQ ein geeignetes und valides Instrument zur Bewertung der Morbidität bei MPS IVA ist, bleibt daher unklar.

Hinsichtlich des MPS HAQ kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

Respiratorische Funktion

Die respiratorische Funktion wurde mit unterschiedlichen Parametern gemessen. Dabei wurden insbesondere das Einsekundenvolumen (Forced expiratory volume in 1 Second, FEV1) und das maximal erreichbare Atemzeitvolumen (Maximum Voluntary Ventilation, MVV) im Dossier adressiert. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Änderungen hinsichtlich der MVV und FEV1 bis Woche 24.

Die Validität von spirometrischen Parametern als Surrogate für die Morbidität ist fraglich.

Hinsichtlich der respiratorischen Funktion kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

Anthropometrie

In der Studie MOR-004 wurden unterschiedliche anthropometrische Parameter erhoben: Wachstumsrate, Größe im Stehen, Sitzhöhe und Gewicht. Die Erhebung dieser Parameter kann, insbesondere bei Kindern, Aussagen zur körperlichen Entwicklung ermöglichen. Bei männlichen Patienten im Alter ≤ 18 Jahre und weiblichen Patienten im Alter ≤ 15 Jahre wurden Analysen für die normalisierte Stehhöhe und Wachstumsrate durchgeführt. Die Auswertung der anderen Parameter erfolgte mittels deskriptiver Statistik. Die Unterschiede zwischen dem Elosulfase alfa-Arm und dem Placebo-Arm zeigten bis Woche 24 weder für die Ände-

³ Food and Drug Administration (FDA). Vimizim Statistical Review and Evaluation. 2013.

rung der normalisierten z-Werte der Stehhöhe noch für die Änderung der normalisierten z-Werte der Wachstumsrate eine statistische Signifikanz. Insbesondere für Endpunkte der Anthropometrie stellt die kurze Studiendauer eine Limitation dar, da Änderungen der körperlichen Entwicklung erst nach längerer Zeit beurteilt werden können. Valide Aussagen für diese Endpunkte sind daher limitiert.

Hinsichtlich der Anthropometrie kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

In Bezug auf die Endpunkte der Kategorie Morbidität ergibt sich insgesamt ein geringer Zusatznutzen hinsichtlich der Änderung der Gehstrecke im 6MWT.

Lebensqualität

Es liegen keine Daten zur Lebensqualität vor, daher kann hinsichtlich der Lebensqualität keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

Nebenwirkungen

In der Studie MOR-004 wurden unerwünschte Ereignisse (UE) bis zur letzten Visite erfasst und bis 30 Tage nach der letzten Visite, wenn sie schwerwiegend waren.

Die häufigsten UE in beiden Gruppen waren Erbrechen, Fieber und Kopfschmerzen. Schwerwiegende UE traten im Elosulfase alfa-Arm bei 9 Patienten (15,5 %) gegenüber 2 Patienten (3,4 %) im Placebo-Arm auf. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (RR: 4,58; 95 % KI: [1,03; 20,29]; $p = 0,0452$). Zu den UE von besonderem Interesse gehören Infusionsreaktionen (IAR). Alle UE einschließlich Anaphylaxie, Überempfindlichkeit und allergische Reaktionen, die nach Start der Infusion oder innerhalb eines Tages nach Ende der Infusion auftraten, wurden als Infusionsreaktionen (IAR) eingestuft. IAR, die zur Unterbrechung oder zum Abbruch der Infusion führten und eine medizinische Intervention erforderten traten bei 13 Patienten (22,4 %) im Elosulfase alfa-Arm gegenüber keinem Patienten im Placebo-Arm auf. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (RR: 26,45; 95 % KI: [1,61; 435,50]; $p = 0,0219$).

Die vorliegenden Ergebnisse hinsichtlich der Nebenwirkungen sind aufgrund der kurzen Erhebungsdauer in ihrer Aussagekraft eingeschränkt bewertbar, weisen jedoch auf einen Schaden der Behandlung mit Elosulfase alfa hin.

In der Gesamtbetrachtung werden die Ergebnisse zur Morbidität unter Berücksichtigung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen als eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung, sowie der Stellungnahmen, ist der G-BA zu dem Ergebnis gelangt, das Ausmaß des Zusatznutzens von Elosulfase alfa als gering einzustufen.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation: ca. 15 bis 95 Patienten

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die in der Bewertung des IQWiG angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Elosulfase alfa sollte durch in der Therapie von Patienten mit MPS IVA oder anderen erblichen Stoffwechselerkrankungen erfahrene Ärzte erfolgen. Die Gabe von Elosulfase alfa sollte durch entsprechend geschulte Ärzte erfolgen, die medizinische Notfälle behandeln können. Dabei sind die aktuellen Vorschriften für Notfallbehandlungen einzuhalten.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung im EPAR umfassen ein Schulungsprogramm. Der pharmazeutische Unternehmer muss sicherstellen, dass sämtliches medizinisches Fachpersonal, das Elosulfase verschreibt, das Schulungsmaterial erhält. Das Schulungspaket muss die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Gebrauchsinformation für den Patienten sowie das Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal enthalten. Dieses Schulungsmaterial muss eine schrittweise Anleitung zur Dosierung und Verabreichung enthalten, zu der Informationen zu den folgenden Hauptelementen gehören: Berechnung von Dosis und Infusionsvolumen, Berechnung der Infusionsrate und das Risiko von Anaphylaxie und schwerer allergischer Reaktionen sowie die notwendigen Maßnahmen, um dieses zu minimieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2014).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Es sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 19. September 2013, eingegangen am 23. September 2013, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV angefordert. Das Beratungsgespräch fand am 8. November 2013 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. Mai 2014 ein Dossier eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Elosulfase alfa ist der 1. Juni 2014.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. September 2014 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Oktober 2014 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. November 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. November 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	29. Oktober 2013	Beratung der Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	5. November 2013	Beratung und Konsentierung der Antworten zur Beratungsanforderung
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juni 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
Unterausschuss Arzneimittel	26. August 2014	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	30. September 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Oktober 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Oktober 2014 21. Oktober 2014 4. November 2014	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. November 2014	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	20. November 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. November 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Be- schlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstof- fen nach § 35a SGB V – Elosulfase alfa

Vom 20. November 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 20. November 2014 beschlos-
sen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versor-
gung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009
(BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 6. November 2014 (BAnz AT
21.11.2014 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Elosulfase alfa wie folgt ergänzt:**

Elosulfase alfa

Beschluss vom: 20. November 2014

In Kraft getreten am: 20. November 2014

BAnz AT 09.12.2014 B5

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Elosulfase alfa (Vimizim[®]) ist zur Behandlung der Mukopolysaccharidose vom Typ IVA (Morquio A Syndrom, MPS IVA) bei Patienten aller Altersklassen indiziert.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Elosulfase alfa ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

Gering

Studienergebnisse nach Endpunkten⁴:

Interventionsgruppe (Elosulfase alfa) N = 58 ²	Kontrollgruppe (Placebo) N = 59 ⁵	Intervention vs. Kontrolle	
		Effektschätzer [95 % KI] AD ⁶	p-Wert
Mortalität			
Es liegen keine Daten vor.			
Morbidität			
Änderung der Gehstrecke im 6MWT vom Basiswert bis Woche 24			
LS-Mittelwert in m [95 % KI]	LS-Mittelwert in m [95 % KI]	LS-Mittelwertdifferenz [95 % KI] AD	p-Wert
36,0 [22,9; 49,1]	13,6 [0,6; 26,5]	22,5 [4,0; 40,9] 22,4	0,0174
Relative Verbesserung der Gehstrecke im 6MWT (> 15 %) bis Woche 24			

⁴ Daten für die Zielpopulation der Zulassungsstudie MOR-004 aus der Nutzenbewertung des G-BA.

⁵ Intention-To-Treat-Population.

⁶ Angabe nur bei statistisch signifikanten Unterschieden.

Interventionsgruppe (Elosulfase alfa) N = 58 ²		Kontrollgruppe (Placebo) N = 59 ⁵		Intervention vs. Kontrolle	
				Effektschätzer [95 % KI] AD ⁶	p-Wert
N	n	N	n	OR [95 % KI]	p-Wert
57	26 (45,6 %)	59	18 (30,5 %)	2,14 [1,0; 4,7]	0,0603
Änderung der 3MSCT von Baseline bis Woche 24					
LS-Mittelwert in Stufen/min [95 % KI]		LS-Mittelwert in Stufen/min [95 % KI]		LS-Mittelwertdifferenz [95 % KI]	p-Wert
4,8 [2,5; 7,1]		3,6 [1,3; 6,0]		1,1 [-2,1; 4,4]	0,4935
Änderung des MPS Health Assessment Questionnaire (MPS HAQ) bis Woche 24					
LS-Mittelwert [95 % KI]		LS-Mittelwert [95 % KI]		LS-Mittelwertdifferenz [95 % KI]	p-Wert
Gesamtscore Selbstversorgung					
-0,3 [-0,6; -0,0]		-0,4 [-0,7; -0,1]		0,1 [-0,3; 0,5]	0,7367
Gesamtscore Mobilität					
-0,8 [-1,2; 0,4]		-0,5 [-0,9; -0,2]		-0,3 [-0,8; 0,3]	0,3355
Gesamtscore Hilfe durch die Betreuer					
-2,3 [-3,7; -0,9]		-1,5 [-2,9; -0,1]		-0,9 [-2,8; 1,1]	0,3990
Anthropometrie⁷					
N	LS-Mittelwert [95 %]	N	LS-Mittelwert [95 % KI]	LS-Mittelwertdifferenz [95 % KI]	p-Wert
Änderung der normalisierten Stehhöhe (z-Score) bis Woche 24					
44	-0,0 [-0,2; 0,1]	40	-0,2 [-0,3; -0,0]	0,1 [-0,0; 0,3]	0,1149
Änderung der normalisierten Wachstumsrate (z-Score) bis Woche 24					
44	0,5 [0,2; 0,9]	40	0,2 [-0,2; 0,5]	0,4 [-0,1; 0,9]	0,1032
Respiratorische Funktion					
N	LS-Mittelwert [95 % KI]	N	LS-Mittelwert [95 % KI]	LS-Mittelwertdifferenz [95 % KI]	p-Wert
MVV, prozentuale Änderung bis Woche 24					
57	9,9 [2,5; 17,3]	59	2,9 [-4,9; 10,7]	7,0 [-2,8; 6,8]	0,1591
FEV1, prozentuale Änderung bis Woche 24					
58	5,1 [1,0; 9,2]	59	3,3 [-2,6; 9,1]	1,8 [-5,5; 9,2]	0,6129

⁷ Beschränkung auf Patienten männlich ≤ 18 Jahre, weiblich ≤ 15 Jahre.

Interventionsgruppe (Elosulfase alfa) N = 58 ²	Kontrollgruppe (Placebo) N = 59 ²	Intervention vs. Kontrolle	
		Effektschätzer [95 % KI] AD ³	p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Es wurden keine Daten zur Lebensqualität in der Studie MOR-004 erhoben.			
Nebenwirkungen			
n	n	RR [95 % KI] AD ³	p-Wert
UE			
56 (96,6 %)	57 (96,6 %)	1,0 [0,93; 1,07]	0,9861
SUE			
9 (15,5 %)	2 (3,4 %)	4,58 [1,03; 20,29] 12,1 %	0,0452
Therapieabbrüche aufgrund UE			
0	0	n. a.	n. a.
UE von besonderem Interesse			
IAR			
52 (89,7 %)	54 (91,5 %)	0,98 [0,87; 1,10]	0,7293
IAR, die zur Unterbrechung oder zum Abbruch der Infusion führten und eine medizinische Intervention erforderten			
13 (22,4 %)	0 ¹	26,45 [1,61; 435,50] 22,4 %	0,0219

Verwendete Abkürzungen: 3MSCT = Drei-Minuten-Treppensteigen-Test; 6MWT = Sechs-Minuten-Gehtest; AD = Absolute Differenz; FEV1 = Forciertes Einsekundenvolumen; IAR = Infusionsreaktion (Infusion-Associated Reaction); KI = Konfidenzintervall; LS = Least Squares; m = Meter; min = Minute; MVV = maximal erreichbares Atemzeitvolumen; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Gesamtzahl der Patienten mit Daten zu dem entsprechenden Endpunkt; n. a. = nicht anwendbar; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation: ca. 15 bis 95 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Elosul-

¹ Als Ersetzungsmethode wurde der Wert 0,5 eingesetzt.

fase alfa (Vimizim[®]) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Oktober 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002779/WC500169239.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Elosulfase alfa sollte durch in der Therapie von Patienten mit MPS IVA oder anderen erblichen Stoffwechselerkrankungen erfahrene Ärzte erfolgen. Die Gabe von Elosulfase alfa sollte durch entsprechend geschulte Ärzte erfolgen, die medizinische Notfälle behandeln können. Dabei sind die aktuellen Vorschriften für Notfallbehandlungen einzuhalten.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung im EPAR umfassen ein Schulungsprogramm. Der pharmazeutische Unternehmer muss sicherstellen, dass sämtliches medizinisches Fachpersonal, das Elosulfase verschreibt, das Schulungsmaterial erhält. Das Schulungspaket muss die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Gebrauchsinformation für den Patienten sowie das Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal enthalten. Dieses Schulungsmaterial muss eine schrittweise Anleitung zur Dosierung und Verabreichung enthalten, zu der Informationen zu den folgenden Hauptelementen gehören: Berechnung von Dosis und Infusionsvolumen, Berechnung der Infusionsrate und das Risiko von Anaphylaxie und schwerer allergischer Reaktionen sowie die notwendigen Maßnahmen, um dieses zu minimieren.

4 Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Elosulfase alfa	Infusion 2 mg/kg Körpergewicht (KG) wöchentlich	52	1	52

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch (Packungen)
Elosulfase alfa	2 mg/kg KG ²	5 mg	520 ³

² Die empfohlene Dosierung laut Fachinformation beträgt wöchentlich 2 mg/kg KG. Körpergewicht von 24,8 kg gemäß Studie MorCAP (Morquio Clinical Assessment Program).

³ 10 Packungen/Behandlung x 52 Wochen = 520.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Elosulfase alfa	1 136,22 €	1 072,12 € [1,80 € ⁴ ; 62,30 € ⁵]

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Elosulfase alfa	557 502,40 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 20. November 2014 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. November 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

⁴ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁵ Rabatt nach § 130a SGB V.

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Dienstag, 9. Dezember 2014
BAnz AT 09.12.2014 B5
Seite 1 von 4

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Elosulfase alfa**

Vom 20. November 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 20. November 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 6. November 2014 (BAnz AT 21.11.2014 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Elosulfase alfa wie folgt ergänzt:

Elosulfase alfa

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Elosulfase alfa (Vimizim[®]) ist zur Behandlung der Mukopolysaccharidose vom Typ IVA (Morquio A Syndrom, MPS IVA) bei Patienten aller Altersklassen indiziert.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Elosulfase alfa ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 1411/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

Gering

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

Interventionsgruppe (Elosulfase alfa) N = 58 ²	Kontrollgruppe (Placebo) N = 59 ²	Intervention vs. Kontrolle			
		Effektschätzer [95 % KI] AD ³	p-Wert		
Mortalität					
Es liegen keine Daten vor.					
Morbidität					
Änderung der Gehstrecke im 6MWT vom Basiswert bis Woche 24					
LS-Mittelwert in m [95 % KI]	LS-Mittelwert in m [95 % KI]	LS-Mittelwertdifferenz [95 % KI] AD	p-Wert		
36,0 [22,9; 49,1]	13,6 [0,6; 26,5]	22,5 [4,0; 40,9] 22,4	0,0174		
Relative Verbesserung der Gehstrecke im 6MWT (> 15 %) bis Woche 24					
N	n	N	n	OR [95 % KI]	p-Wert
57	26 (45,6 %)	59	18 (30,5 %)	2,14 [1,0; 4,7]	0,0603

¹ Daten für die Zielpopulation der Zulassungsstudie MOR-004 aus der Nutzenbewertung des G-BA.

² Intention-To-Treat-Population.

³ Angabe nur bei statistisch signifikanten Unterschieden.



Interventionsgruppe (Elosulfase alfa) N = 58 ²	Kontrollgruppe (Placebo) N = 59 ²	Intervention vs. Kontrolle			
		Effektschätzer [95 % KI] AD ³	p-Wert		
Änderung der 3MSCT von Baseline bis Woche 24					
LS-Mittelwert in Stufen/min [95 % KI]	LS-Mittelwert in Stufen/min [95 % KI]	LS-Mittelwertdifferenz [95 % KI]	p-Wert		
4,8 [2,5; 7,1]	3,6 [1,3; 6,0]	1,1 [-2,1; 4,4]	0,4935		
Änderung des MPS Health Assessment Questionnaire (MPS HAQ) bis Woche 24					
LS-Mittelwert [95 % KI]	LS-Mittelwert [95 % KI]	LS-Mittelwertdifferenz [95 % KI]	p-Wert		
Gesamtscore Selbstversorgung					
-0,3 [-0,6; -0,0]	-0,4 [-0,7; -0,1]	0,1 [-0,3; 0,5]	0,7367		
Gesamtscore Mobilität					
-0,8 [-1,2; 0,4]	-0,5 [-0,9; -0,2]	-0,3 [-0,8; 0,3]	0,3355		
Gesamtscore Hilfe durch die Betreuer					
-2,3 [-3,7; -0,9]	-1,5 [-2,9; -0,1]	-0,9 [-2,8; 1,1]	0,3990		
Anthropometrie⁴					
N	LS-Mittelwert [95 %]	N	LS-Mittelwert [95 % KI]	LS-Mittelwertdifferenz [95 % KI]	p-Wert
Änderung der normalisierten Stehhöhe (z-Score) bis Woche 24					
44	-0,0 [-0,2; 0,1]	40	-0,2 [-0,3; -0,0]	0,1 [-0,0; 0,3]	0,1149
Änderung der normalisierten Wachstumsrate (z-Score) bis Woche 24					
44	0,5 [0,2; 0,9]	40	0,2 [-0,2; 0,5]	0,4 [-0,1; 0,9]	0,1032
Respiratorische Funktion					
N	LS-Mittelwert [95 % KI]	N	LS-Mittelwert [95 % KI]	LS-Mittelwertdifferenz [95 % KI]	p-Wert
MVV, prozentuale Änderung bis Woche 24					
57	9,9 [2,5; 17,3]	59	2,9 [-4,9; 10,7]	7,0 [-2,8; 6,8]	0,1591
FEV1, prozentuale Änderung bis Woche 24					
58	5,1 [1,0; 9,2]	59	3,3 [-2,6; 9,1]	1,8 [-5,5; 9,2]	0,6129
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Es wurden keine Daten zur Lebensqualität in der Studie MOR-004 erhoben.					
Nebenwirkungen					
n	n	RR [95 % KI] AD ³	p-Wert		
UE					
56 (96,6 %)	57 (96,6 %)	1,0 [0,93; 1,07]	0,9861		
SUE					
9 (15,5 %)	2 (3,4 %)	4,58 [1,03; 20,29] 12,1 %	0,0452		

⁴ Beschränkung auf Patienten männlich ≤ 18 Jahre, weiblich ≤ 15 Jahre.



Interventionsgruppe (Elosulfase alfa) N = 58 ²	Kontrollgruppe (Placebo) N = 59 ²	Intervention vs. Kontrolle	
		Effektschätzer [95 % KI] AD ³	p-Wert
Therapieabbrüche aufgrund UE			
0	0	n. a.	n. a.
UE von besonderem Interesse			
IAR			
52 (89,7 %)	54 (91,5 %)	0,98 [0,87; 1,10]	0,7293
IAR, die zur Unterbrechung oder zum Abbruch der Infusion führten und eine medizinische Intervention erforderten			
13 (22,4 %)	0 ⁵	26,45 [1,61; 435,50] 22,4 %	0,0219

Verwendete Abkürzungen: 3MSCT = Drei-Minuten-Treppensteigen-Test; 6MWT = Sechs-Minuten-Gehtest; AD = Absolute Differenz; FEV1 = Forciertes Einsekundenvolumen; IAR = Infusionsreaktion (Infusion-Associated Reaction); KI = Konfidenzintervall; LS = Least Squares; m = Meter; min = Minute; MW = maximal erreichbares Atemzeitvolumen; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Gesamtzahl der Patienten mit Daten zu dem entsprechenden Endpunkt; n. a. = nicht anwendbar; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation: ca. 15 bis 95 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Elosulfase alfa (Vimizim[®]) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Oktober 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002779/WC500169239.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Elosulfase alfa sollte durch in der Therapie von Patienten mit MPS IVA oder anderen erblichen Stoffwechselerkrankungen erfahrene Ärzte erfolgen. Die Gabe von Elosulfase alfa sollte durch entsprechend geschulte Ärzte erfolgen, die medizinische Notfälle behandeln können. Dabei sind die aktuellen Vorschriften für Notfallbehandlungen einzuhalten.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung im EPAR umfassen ein Schulungsprogramm. Der pharmazeutische Unternehmer muss sicherstellen, dass sämtliches medizinisches Fachpersonal, das Elosulfase verschreibt, das Schulungsmaterial erhält. Das Schulungspaket muss die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Gebrauchsinformation für den Patienten sowie das Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal enthalten. Dieses Schulungsmaterial muss eine schrittweise Anleitung zur Dosierung und Verabreichung enthalten, zu der Informationen zu den folgenden Hauptelementen gehören: Berechnung von Dosis und Infusionsvolumen, Berechnung der Infusionsrate und das Risiko von Anaphylaxie und schwerer allergischer Reaktionen sowie die notwendigen Maßnahmen, um dieses zu minimieren.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Elosulfase alfa	Infusion 2 mg/kg Körpergewicht (KG) wöchentlich	52	1	52

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch (Packungen)
Elosulfase alfa	2 mg/kg KG ⁶	5 mg	520 ⁷

⁵ Als Ersetzungsmethode wurde der Wert 0,5 eingesetzt.

⁶ Die empfohlene Dosierung laut Fachinformation beträgt wöchentlich 2 mg/kg KG. Körpergewicht von 24,8 kg gemäß Studie MorCAP (Morquio Clinical Assessment Program).

⁷ 10 Packungen/Behandlung x 52 Wochen = 520.



Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Elosulfase alfa	1 136,22 €	1 072,12 € [1,80 € ^a ; 62,30 € ^a]

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Elosulfase alfa	557 502,40 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 20. November 2014 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. November 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hec ken

^a Rabatt nach § 130 SGB V.

^a Rabatt nach § 130a SGB V.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Elosulfase alfa ist der 1. Juni 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 28. Mai 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Elosulfase alfa zur Behandlung von Mukopolysaccharidose vom Typ IVA (Morquio A-Syndrom, MPS IVA) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G14-05) beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. September 2014 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des

G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden wurde in der Nutzenbewertung von Elosulfase alfa nicht abgestellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels“.

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels“

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Elosulfase alfa](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elosulfase alfa

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Elosulfase alfa
- **Handelsname:** Vimizim®
- **Therapeutisches Gebiet:** Mucopolysaccharidose vom Typ IVA (Morquio A Syndrom, MPS IVA) (Stoffwechselerkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** BioMarin Deutschland GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.06.2014
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.09.2014
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.09.2014
- **Beschlussfassung:** Mitte November 2014
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2014-06-01-D-114)

- [Modul 1 \(383.8 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-536/2014-05-18_Modul1_Elosulfase%20alfa.pdf)
- [Modul 2 \(319.1 kB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-537/2014-05-18_Modul2_Elosulfase%20alfa.pdf)

- [Modul 3 \(1.4 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-538/2014-05-18_Modul3A_Elosulfase%20alfa.pdf)
- [Modul 4 \(2.8 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-539/2014-05-18_Modul4A_Elosulfase%20alfa.pdf)

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.09.2014 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA \(1.0 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-540/Nutzenbewertung_G-BA.PDF)
- [Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG \(122.6 kB, PDF\)](#)
(<http://www.g-ba.de/downloads/92-975-541/Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG.pdf>)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.09.2014
- Mündliche Anhörung: 06.10.2014

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Elosulfase alfa - 2014-06-01-D-114*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155.5 kB, Word\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.09.2014** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Elosulfase alfa - 2014-06-01-D-114*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 06.10.2014 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.09.2014 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte November 2014). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 06.10.2014 um 13:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

<p>Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Elosufase Alfa</p>

Stand: 29.09.2014

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
BioMarin GmbH	22.09.2014
Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)	22.09.2014
Zentrum für seltene Erkrankungen (ZSE Wiesbaden)	22.09.2014

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
BioMarin GmbH	Herr Look Herr Dr. Jain Herr Dr. Schnorpfeil Herr Dr. Hofmann
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Frau Broeske Herr Dr. Rasch
Zentrum für seltene Erkrankungen (ZSE Wiesbaden)	Frau Dr. Lampe

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
BioMarin GmbH						
Herr Look	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Jain	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Hofmann	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	nein
Herr Dr. Schnorpfeil	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Verband Forschender Arzneimittelhersteller						
Frau Broeske	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Zentrum für seltene Erkrankungen (ZSE Wiesbaden)						
Frau Dr. Lampe	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der BioMarin GmbH

Datum	22.09.2014
Stellungnahme zu	Elosulfase alfa/Vimizim®
Stellungnahme von	BioMarin GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BioMarin Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---

Allgemeine Anmerkungen zu Modul 4:

Das Morquio A Syndrom (MPS IV A) ist eine sehr seltene, sehr schwerwiegende, multifaktorielle, progressive Erkrankung, die mit Kleinwuchs, verringerter körperlicher Funktionalität und Mobilität, eingeschränkter Ausdauer, zunehmender Behinderung bis zur vollständigen Immobilität und kardio-respiratorischem Versagen einhergeht. Die mittlere Lebenserwartung der betroffenen Patienten liegt bei ca. 25 Jahren. Die Mucopolysaccharidose IVA ist eine lysosomale Speichererkrankung, die auf eine Defizienz des Enzyms Galactosamin-6-Sulfatase zurückzuführen ist. Bei der Therapie mit Elosulfase alfa wird das fehlende Enzym den Patienten von außen zugeführt, um den Gendefekt auszugleichen.

Für die regulatorische Zulassung wurde eine randomisierte, kontrollierte Studie geplant, die aus ethischen Gründen auf eine 24-wöchige Behandlungsdauer limitiert wurde, da den Patienten die notwendigen chirurgisch-orthopädischen Eingriffe nicht über eine längere Zeitdauer als 24 Wochen vorenthalten werden konnten. Für die konfirmatorischen Analysen zur Hypothesentestung wurde der sensitivste, patientenrelevante Endpunkt gewählt, der für diese Erkrankung zur Verfügung steht: der 6-Minuten-Gehtest (6MWT).

Die einleitenden Anmerkungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der Zulassungsstudie MOR-004 und der die Zulassung unterstützenden Studien vor. Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Elosulfase alfa wird die Studie MOR-004 zugrunde gelegt.

In der randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden MOR-004 wurden Patienten mit Mukopolysaccharidose Typ IVA im Alter von fünf Jahren und älter mit einer Ausgangs-Gehstrecke zwischen 30 und 325 Meter über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen untersucht. Patienten wurden im Verhältnis von 1:1:1 in zwei Interventionsarme (Elosulfase alfa 2mg/kg einmal pro Woche und Elosulfase alfa 2mg/kg jede zweite Woche) und eine Kontrollgruppe mit Placebo randomisiert. Die kurze Dauer von 24 Wochen der Studie MOR-004 stellt eine wichtige Limitation der Aussagekraft der Studie dar, insbesondere im Verhältnis zum chronischen Verlauf der Erkrankung und zur langsam fortschreitenden Entwicklung der Symptomatik. In der Verlängerungsstudie MOR-005 werden die Patienten der MOR-004 Studie weiter beobachtet. Da für die patientenrelevanten Endpunkte der Intention-to-treat-Population nur für weniger als die Hälfte der Patienten Messungen vor-

Das Ausmaß des Zusatznutzens in einer pivotalen Studie (die das Ziel hat, schwer kranken Patienten frühestmöglich eine Therapie zur Verfügung zu stellen) für diese sehr seltene Erkrankung, für die erstmalig eine kausale Therapie angeboten werden kann, zu quantifizieren, ist aufgrund des Krankheitsverlaufes und der Datenlage ambitioniert. Insbesondere zu einem Zeitpunkt, zu dem sich der volle therapeutische Effekt der Enzymersatztherapie mit Elosulfase alfa in der untersuchten Patientenpopulation noch gar nicht entwickeln konnte. Dennoch lässt sich anhand der Daten bereits ein beträchtlicher Zusatznutzen für die betroffenen Patienten feststellen, da für den primären Endpunkt therapeutisch relevante Verbesserungen nachgewiesen werden können und auch alle anderen Endpunkte positive Trends aufweisen.

Auswertungen für den Endpunktparameter 6MWT:

Der G-BA stellt in seiner Nutzenbewertung für Elosulfase alfa (Veröffentlichung 01 September 2014) in seinen methodischen Anmerkungen zu Auswertungen des Wirksamkeitsendpunktes 6MWT folgendes fest:

„Grundsätzlich werden die genannten zusätzlichen Auswertungen des Herstellers zwar als sachgerecht eingeschätzt, sind jedoch lediglich als unterstützend für die Darstellung der Patientenrelevanz zu sehen.“ (S. 93 der Nutzenbewertung).

Als Begründung, dass die zusätzlichen Auswertungen (insbesondere die quantitative Auswertung der kumulativen Verteilungsfunktionen der Gehstreckenveränderungen mittels der WMW Effektgröße) nur als „unterstützend“ anzusehen sind, vertritt der G-BA die folgende Auffassung:

liegen, können die Ergebnisse dieser Verlängerungsstudie nicht berücksichtigt werden. Da Elosulfase alfa in der Dosierung 2 mg/kg wöchentlich zugelassen ist, werden nur die Ergebnisse in dieser Dosierung betrachtet. Nachfolgend beziehen sich daher die Angaben der Interventionsgruppe auf diese Dosierung.

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Elosulfase alfa wie folgt bewertet:

Bei Patienten aller Altersklassen mit Mukopolysaccharidose vom Typ IVA (Morquio A-Syndrom, MPS IVA) liegt ein geringer Zusatznutzen vor.

[...]

Die Anmerkungen zum 6MWT werden zur Kenntnis genommen.

Änderung der Gehstrecke im Sechs-Minuten-Gehtest (6-minute walk test, 6MWT)

Der primäre Endpunkt der Studie MOR-004 war die Änderung der Gehstrecke vom Ausgangswert bis Woche 24 und wurde mit dem Sechs-Minuten-Gehtest bestimmt. Die Ausgangswerte der untersuchten Patienten hatten eine weite Streuung und lagen zwischen 30 und 325 m. Der 6MWT ist ein Maß für die körperliche Belastbarkeit. Eine klinisch relevante Änderung der Sechs-Minuten-Gehstrecke ist patientenrelevant. Der adjustierte Behandlungsunterschied¹ zwischen dem Elosulfase alfa- und dem Placebo-Arm lag bei ca. 22,5 m und war statistisch signifikant zugunsten von Elosulfase alfa ($p = 0,0174$).

¹ Least-Square Mittelwertdifferenz. p-Wert gemäß t-Test im ANCOVA-Modell.

„Ergänzende (ungeplante) post-hoc-Analysen müssen jedoch insgesamt mit Vorsicht interpretiert werden.“ (S.91 der Nutzenbewertung)“.

Dieser Auslegung ist entschieden zu widersprechen, da sie sich gegen die rechtlichen Vorgaben, die Methodik und die angewandte Praxis der frühen Nutzenbewertung stellt. Es gibt kaum ein Verfahren der frühen Nutzenbewertung, bei dem keine post hoc Analysen berücksichtigt wurden. So ist in § 35a des SGB-V auch eindeutig geregelt, dass als Grundlage der Bewertung des Zusatznutzens die internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin heranzuziehen sind.

Die Auffassung des G-BA, dass die ergänzende (ungeplante) post-hoc Analyse der kumulativen Verteilungsfunktion nur als „unterstützend“ anzusehen sei, kann in diesem Zusammenhang nur dahingehend interpretiert werden, dass ungeplante (im Studienprotokoll nicht definierte) post-hoc Analysen nicht in die relevanten Aussagen der frühen Nutzenbewertung einfließen sollen, und/oder der G-BA in der post-hoc Auswertung eine erhöhtes Verzerrungspotential sieht.

Dem ist jedoch entgegenzuhalten, dass es *nicht* Standard der evidenzbasierten Medizin ist, post-hoc Analysen (Analysen die nicht im Studienprotokoll einer klinischen Studie definiert waren) für bewertungsrelevante Aussagen auszuschließen.

Vielmehr wurde der Großteil der in der frühen Nutzenbewertung durchgeführten und bewertungsrelevanten Meta-analysen, Subgruppenanalysen, indirekten Vergleiche, Umwandlungen in standardisierte Mittelwertsunterschiede (Hedge's g) *post-hoc* (also nicht im Studienprotokoll definiert) durchgeführt, und die Ergebnisse wurden auch für bewertungsrelevante Aussagen herangezogen (z.B. Nutzenbewertung/Beschluss Macitentan des G-BA

Für das Anwendungsgebiet der MPS IVA liegt keine minimale klinisch relevante Differenz (MID) vor. Eine Responderanalyse für den 6MWT wurde mit dem Responsekriterium der relativen Verbesserung um mehr als 15 % bis Woche 24 durchgeführt. Dieses Kriterium basiert nicht auf einem empirisch ermittelten Wert, sondern auf Delphi-Kriterien, die lediglich Erfahrungen und Einschätzungen von Ärzten/Klinikern widerspiegeln. Die Responderanalyse zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Das im Endpunkt Änderung der Gehstrecke im 6MWT erreichte Ausmaß der Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit wird aufgrund der unklaren klinischen Relevanz der Ergebnisse für den Endpunkt „Änderung der Gehstrecke im 6MWT“, der weiten Streuung der Ausgangswerte und der kurzen Studiendauer im Verhältnis zum langfristigen Verlauf und Fortschreiten der Erkrankung als gering bewertet.

Auch die nachfolgenden Ausführungen des Stellungnehmers zur Methodik werden zur Kenntnis genommen.

vom 17.04.2014).

Des Weiteren muss festgehalten werden, dass in die quantitative Analyse der schon im klinischen Studienreport präsentierten kumulativen Verteilungsfunktion (mittels der WMW Effektgröße) *exakt* dieselben individuellen Patientendaten der ITT Population eingingen, wie in die zulassungsrelevante Auswertung des primären Endpunktes. Es wurde somit kein einziger Datenpunkt verändert, noch wurde die untersuchte Studienpopulation verändert. Ein erhöhtes Verzerrungspotential ist in dieser post-hoc Auswertung somit nicht zu finden. Vielmehr ist der *generellen* Anforderung der frühen Nutzenbewertung Rechnung getragen worden, kontinuierliche Daten zu dichotomisieren, um eine Aussage auf individueller Patientenebene treffen zu können (IQWiG Methodenpapier).

Auswertungen kontinuierlicher Endpunktparameter werden in der frühen Nutzenbewertung beispielsweise mittels Konvertierung in ein Hedge's g *post-hoc* durchgeführt, wenn für einen Endpunktparameter kein klinisch validiertes Responsekriterium existiert. Bei der Verwendung des Hedge' g wird jedoch vom G-BA und vom IQWiG von einem universellen, klinisch relevanten Schwellenwert ($\delta=0,2$) für therapeutisch relevante Unterschiede der standardisierten Mittelwertsdifferenzen ausgegangen, der für jede beliebige Patientenpopulation, in jeder beliebigen Studie, und für beliebige Endpunkte angewendet wird. Dieser Schwellenwert wurde jedoch niemals in einer klinischen Studie validiert.

Wenn also tatsächlich ein Verzerrungspotential bei post-hoc Analysen berücksichtigt werden sollte, dann wäre diese Vorgangsweise zumindest bei der Konvertierung in ein Hedge's g anzuwenden. Dies ist nach Kenntnis des pU jedoch in den bislang durchgeführten Nutzenbewertungsverfahren zu anderen neuen Wirkstoffen nicht der Fall. Weiter ist in diesem Zusammenhang

folgende Bewertung des G-BA inkonsistent: „Aufgrund fehlender MIDs, für sowohl den primären Endpunkt als auch die sekundären und weiteren Endpunkte, bleibt die klinische Relevanz der Effekte unklar“ (Nutzenbewertung S. 99). Die Konvertierung in ein Hedge's wird nämlich gerade dann durchgeführt, wenn ein MID für einen Endpunktparameter *fehlt*. Warum also eine Konvertierung in ein Hedge's regelhaft in der frühen Nutzenbewertung durchgeführt wird, die Dichotomisierung mittels der WMW Effektgröße aber kritisch beurteilt wird, verbleibt unbegründet und unverständlich.

Dass ein klinisch relevanter Effekt für den 6MWT in der Studie MOR-004 sehr wohl mit beträchtlicher Sicherheit (weniger Verzerrungspotential als z.B. mittels Konvertierung in ein Hedge's g) über eine Dichotomisierung mittels der WMW Effektgröße belegt werden kann, soll nachfolgend nochmals kurz verdeutlicht werden:

Anders als bei den klassischen Responderanalysen, sind in der Darstellung der kumulativen Verteilungen der beiden Behandlungsgruppen Aussagen über den Therapieerfolg, sowie die Verteilung der Daten, für *alle* Patienten der Behandlungsgruppen möglich. Abbildung 5 in dem vom pU vorgelegten Modul 4 zeigt eine deutliche Verbesserung für *alle* Patienten im Elosulfase-alfa Arm gegenüber Placebo. Wie in der quantitativen Auswertung in Tabelle 4.23 des Moduls 4 ausgeführt, ergeben sich für ein Kontinuum von möglichen Responsekriterien zwischen 14,1 Metern und 95,1 Metern deutlich signifikante relative Risiken (Elosulfase vs. Placebo). Beispielhaft soll hier das konservativste Responsekriterium von 95,1 Meter verwendet werden: die Kontroll-Eventrate (CER/Placebo Eventrate) ist für den cut-off von 95,1 Meter exakt 5%. Bei dem entsprechenden RR von 1,936 (statis-

tisch signifikant) bedeutet dies, dass 9.68 % ($5\% * 1.936$) der Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden, eine Gehstreckenveränderung von $\geq 95,1$ Metern erlebten. (Ein Responsekriterium von ≥ 73 Metern ergibt bei einem statistisch signifikanten relativen Risiko von 1,845 eine Responserate von 18,5% im Elosulfase Arm, usw.).

Unter Berücksichtigung des spezifischen Krankheitsverlaufes der Patienten mit MPS IVA muss eine Gehstreckenverbesserung von $\geq 95,1$ Metern nach 24 Wochen Therapie für 9.7% der mit Elosulfase behandelten Patienten bei einer mittleren Baseline-Gehstrecke von 205,7 (± 87 SD) Metern zu Beginn der Studie als klinisch relevant klassifiziert werden.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass es keinen überzeugenden Grund gibt, die Ergebnisse der Dichotomisierung für den 6MWT für eine Quantifizierung des Zusatznutzens auszuschließen. Dabei ist es unerheblich, dass diese Analyse nicht prospektiv im Studienprotokoll für die Zulassung definiert war. Des Weiteren zeigen die Ergebnisse der Dichotomisierung, dass ein gewichtiger Anteil der mit Elosulfase behandelten Patienten schon nach 24 Wochen eine therapeutisch bedingte Verbesserung der Gehfähigkeit erreicht, die deutlich oberhalb von minimal klinisch relevanten Veränderungen liegt.

Ein erhöhtes Verzerrungspotential ist für die Auswertung mittels Dichotomisierung keinesfalls zu erkennen. Auch vor diesem Hintergrund ist es nicht gerechtfertigt, die Ergebnisse der Dichotomisierung für die Quantifizierung des Zusatznutzens nicht zu berücksichtigen, oder nur als „supportiv“ zu bewerten.

Der beträchtliche Zusatznutzen von Elosulfase alfa gegenüber „standard of care“ ist mit der Dichotomisierung der Daten für den kontinuierlichen Endpunkt des 6MWT überzeugend demonstriert. In der Analyse der Gehstreckenveränderungen zeigen sich in der

Studie MOR-004 schon nach 24 Wochen für ein breites Band von CERs Verbesserungen, die weit über minimal klinisch relevanten Veränderungen liegen.

Wie nachfolgend dargestellt, zeigen die Langzeitdaten der Studie MOR-005 neben dem weiteren positiven Trend für den 6MWT auch schon eine statistisch signifikante Verbesserung der restriktiven Lungenfunktionsstörungen gegenüber Baseline (gemessen mittels dem Lungenfunktionsparameter FVC), die mit hoher Wahrscheinlichkeit ebenfalls bereits im klinisch relevanten Bereich liegt. Diese vorläufigen Beobachtungen stimmen mit den Erfahrungen bei anderen Enzyersatztherapien überein, und lassen eine deutliche und kontinuierlich weiterschreitende Verbesserung des therapeutischen Effektes erwarten.

Langzeitdaten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Elosulfase alfa:

Wie der G-BA feststellt (S. 99 der Nutzenbewertung), „sollten die vorläufigen Ergebnisse der MOR-005-Studie, insbesondere aufgrund des offenen Studiendesigns und der fehlenden Vergleichsgruppe, vorsichtig betrachtet werden“.

Der pU stimmt dem G-BA hierbei zu, da es nicht angebracht ist, Studiendaten einer hohen Evidenzstufe (Studie MOR-004) den Studiendaten einer niedrigeren Evidenzstufe (Follow-up Studie MOR-005) direkt gegenüberzustellen; dies würde den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin widersprechen.

Trotzdem zeigen die Studiendaten der Nachfolgestudie MOR-005 in die Richtung relevanter Verbesserungen über eine Behandlungsdauer von mehr als 24 Wochen. Dies soll anschließend kurz erläutert werden:

Wie in Modul 4 des pU dargestellt, wurde die Therapiedauer der Studie MOR-004 auf 24 Wochen eingeschränkt, da den Patienten die notwendigen chirurgisch-orthopädischen Eingriffe nicht über eine längere Zeitdauer als 24 Wochen vorenthalten werden konnten. Andererseits hätten chirurgische Eingriffe *im Verlauf* der Studie MOR-004 zu einer unakzeptablen Verzerrung der Ergebnisse geführt. In Tabelle 1 sind die Patienten gelistet, die sich während der Studie MOR-005 einem chirurgischen Eingriff unterziehen mussten. Das Risiko für Patienten, die in der vorangegangenen Studie MOR-004 mit Elosulfase alfa (einmal wöchentlich) behandelt wurden, sich im Verlauf der Studie MOR-005 einem chirurgischen Eingriff unterziehen zu müssen war gegenüber denjenigen Patienten, die in MOR004 mit einer nicht effektiven Therapie behandelt wurden deutlich niedriger. Das relative Risiko war auf Grund der limitierten Gruppengrößen jedoch nicht signifikant

Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Elosulfase alfa wird die Studie MOR-004 zugrunde gelegt.

[...]

In der Gesamtbetrachtung werden die Ergebnisse zur Morbidität unter Berücksichtigung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen als eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens bewertet.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung, sowie der Stellungnahmen, ist der G-BA zu dem Ergebnis gelangt, das Ausmaß des Zusatznutzens von Elosulfase alfa als gering einzustufen.

($RR=(4/57)/(18/116)=0,45$ [95% KI: 0.16-1,27]). Trotzdem kann mit diesen Daten ein deutlich positiver Trend für die aktive Behandlung bei dem therapierelevanten Outcome „chirurgische Eingriffe“ gezeigt werden.

Auf Grund der chirurgischen Eingriffe bei insgesamt 22 Patienten und dem daraus resultierenden Verzerrungspotential wurden die Ergebnisse des 6MWT zu Woche 72 (Ende der Studie MOR-005) sowohl für die ITT Population als auch für die PP Population in Modul 4 des pU dargestellt (siehe auch Abbildung 1). Für die PP Population beträgt die mittlere Veränderung des 6MWT gegenüber Baseline für diejenigen Patienten, die seit Beginn der Studie MOR-004 mit Elosulfase alfa einmal wöchentlich behandelt wurden (QW-QW) 46,0 m [95% KI: 27,4-64,6 m] (s. zusätzliches Datenmaterial: Aktualisierung der Tab. 14.2.1.7 für den Studienreport der Studie MOR-005). Auf Grund des in Studie MOR-005 fehlenden Kontrollarmes ist ein direkter Vergleich mit Placebo nicht möglich, die Ergebnisse für den QW-QW Arm sind dennoch überzeugend und konsistent mit der unten beschriebenen Verbesserung des Vitalparameters FVC.

Langfristiges Ziel der Behandlung mit Elosulfase alfa ist die Verbesserung der Vitalfunktionen, deren Verschlechterung im natürlichen Verlauf der Erkrankung die progressive Morbidität und frühe Sterblichkeit bestimmt.

Wie in Kapitel 4.3.2.3.3.2 des Moduls 4 dargestellt, ist bis zum Studienende der Studie MOR-005 (Woche 72) beispielsweise schon eine statistisch signifikante Verbesserung des Lungenfunktionsparameters FVC erkennbar. Für die ITT Population beträgt die mittlere Veränderung der FVC gegenüber Baseline (repeated measures ANCOVA) für diejenigen Patienten, die seit Beginn der Studie MOR-004 mit Elosulfase alfa einmal wöchentlich (QW-QW)

behandelt wurden 8,2% [95% KI: 4,2-12,1%] (s. zusätzliches Datenmaterial: Aktualisierung der Tab. 14.2.4.10 und 14.2.4.18 für den Studienreport der Studie MOR-005). Für die PP Population betrug die Veränderung 9,0% [KI: 4,3-13,8%].

Hervorzuheben ist hierbei, dass sich die Veränderung der FVC nach 72 Wochen Behandlung mit Elosulfase alfa im Vergleich zu anderen Erkrankungen bereits in einem klinisch relevanten Bereich befindet. Für die idiopathische Lungenfibrose wurde z.B. ein MCID von 2-6% abgeleitet (du Bois. 2011).

Zusätzlich zu der mittleren Veränderung der Gehstrecke in der Studie MOR-005 wurden weitere Untersuchungen post-hoc auf individueller Patientenebene durchgeführt. In der nachfolgend beschriebenen Auswertung wurden Patienten erfasst, die in drei Endpunkten gleichzeitig eine positive Veränderung zeigten (6MWT, 3MSCT und (FVC oder MVV)), hier als „Multiresponder“ bezeichnet. Hier sollen der Einfachheit halber nur die Veränderungen derjenigen Patienten dargestellt werden, die seit Beginn der Studie MOR-004 bis zu Woche 72 (Ende der Studie MOR-005) mit Elosulfase alfa (QW-QW) behandelt wurden. 19 Patienten waren zu Woche 72 nach der obigen Definition „Multiresponder“. Dies entspricht $19/33=57,6\%$ der PP Population in Studie MOR-005 im QW-QW Arm und $19/58=32,8\%$ der ITT Population in Studie MOR-004 im QW-QW Arm. Besonders hervorzuheben sind hier die mittlere Gehstreckenveränderung (\pm SD) der 19 „Multiresponder“ gegenüber Baseline im **6MWT** (76.6 ± 63.23 m) und die gleichzeitige Verbesserung der mittleren FVC (\pm SD) um 17,5% ($\pm 23,82\%$). Es wird also deutlich, dass unter denjenigen Patienten, die schon von Baseline bis zur Woche 72 mit Elosulfase alfa (QW-QW) behandelt wurden, ein beträchtlicher Anteil eine gleichzeitige Verbesserungen im 6MWT, 3MSCT und der forciereten Vitalkapazität erkennen lassen. Die numerischen Verände-

rungen für den 6MWT und die FVC müssen dabei als therapeutisch relevant eingestuft werden (s. zusätzliches Datenmaterial: Multiresponder-response rates; Multiresponder-summary statistics).

Die derzeitigen Erfahrungen in der Enzyersatztherapie zeigen, dass sich der Vitalparameter FVC in Erkrankungen wie MPS II, MPS VI und MPS IV über Jahre hinweg kontinuierlich verbessert. In den ersten 72 Wochen sind die Verläufe für die jeweiligen unterschiedlichen Therapien zwar sehr variabel, zeigen jedoch im Langzeittrend eine stetige Verbesserung bis zu einer Behandlungsdauer von mindestens 3 Jahren. Die zurzeit vorliegenden Daten für Elosulfase alfa stimmen also im Vergleich mit anderen MPS Erkrankungen überein (Abbildung 2).

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Elosulfase alfa wird auf Grund dieser Erfahrungen voraussichtlich noch über einen Zeitraum von einigen Jahren weiter zunehmen. Trotzdem liegen zu diesem Zeitpunkt schon Nachweise aus der pivotalen Studie MOR-004 für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor, die durch die Resultate der Nachfolgestudie MOR-005 überzeugend bestätigt werden.

Der beträchtliche Zusatznutzen ergibt sich insbesondere aus der Tatsache, dass für den primären Endpunktparameter 6MWT nicht nur eine signifikante Verbesserung vorliegt, sondern das Ausmaß der Verbesserungen auf individueller Patientenebene als klinisch relevant belegt werden kann. Zudem wird nachweisbar die schwerwiegende Krankheitssymptomatik der MPS IVA über einen Zeitraum von 72 Wochen kontinuierlich reduziert, so dass nach der Bewertungssystematik des G-BA für Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen, ein beträchtlicher Zusatznutzen ausgewiesen werden muss.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Biomarin Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkungen zu Modul 3</p> <p>Begründung für den gewählten Zeitraum 1996 – 2012:</p> <p>Aus der Studie von Bähler liegen Daten vor, die die Geburtenprävalenz zwischen 1980 und 1995 abbildet. Bähler kommt hier zu einem Ergebnis von 0,38 Fällen mit MPS IVA je 100.000 Geburten.</p> <p>Der Zeitraum zwischen 1996 und 2012 wurde gewählt, um die durchschnittliche Zahl der Geburten ab 1995 (Ende der Studie von Bähler) abzubilden. Es liegen nur Daten bis 2012 vor. Da die Lebenserwartung der Patienten ca. 25 Jahre beträgt – aber auch mit Unsicherheiten verknüpft ist, erscheint es sinnvoll den Zeitraum zwischen 1996 – 2012 vollständig zu erfassen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine Änderung</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Biomarin Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Durchschnittliche Lebenserwartung nach Lavery et al. 2014: Das IQWiG führt an, dass im Artikel 25,30 anstelle von 25,03 Jahren für die durchschnittliche Lebenserwartung ausgewiesen wird. Tatsächlich werden beide Zahlen im Artikel genannt. In der Zusammenfassung steht 25,3, in der Darstellung der Ergebnisse im Text werden 25,03 Jahre genannt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine Änderung</p>	<p>Auch diese Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
	<p>Kosten für Paracetamol: Die Kosten für Paracetamol wurden angesetzt, da ein Verordnungs Ausschluss gemäß § 34 Abs. 1 Ziffer 1 und 2 SGB V nicht für Patienten bis 18 Jahre gilt. Die Population der MPS IVA Patienten umfasst zu einem großen Teil Kinder und Jugendliche. In der Tat wird Paracetamol für Patienten über 18 Jahre nicht erstattet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine Änderung</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Biomarin Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>EBM Ziffern zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen:</p> <p>Die uneinheitliche Darstellung der dargestellten GOP in den Tabellen 3-17 und 3-18 wird korrigiert und insgesamt auf die maßgebliche Gruppe der Kinder und Jugendlichen mit den GOP 01321 sowie 04221 bezogen. Die Angabe für die Kosten der Natriumchloridlösung sind der Lauer-Taxe vom 19.05.2014 entnommen für die Produkte der Fa. Braun Melsungen (PZN 0323921, PZN 01829700).</p> <p>Hinsichtlich der GOP 04230: wöchentliche Durchführung eines problemorientierten ärztlichen Gesprächs, die nicht unmittelbar „Zusammenfassendes Merkmales des Arzneimittels“ ersichtlich ist, wird eine Anpassung vorgenommen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Siehe Änderungsvorschläge für die Tabellen 3-17 und 3-18 des Moduls 3 im Anhang</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Biomarin Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Berechnung der Jahrestherapiekosten:</p> <p>Davon abhängig ist die Berechnung der Jahrestherapiekosten der GKV, die ebenfalls entsprechend den vorgeschlagenen Änderungen angepasst wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Siehe Änderungsvorschläge für die Tabelle 3-19 und 3-20 des Moduls 3 im Anhang</p>	<p>Auch dieser Einwand wird zur Kenntnis genommen.</p>

Abbildungen und Tabellen (Modul 4)

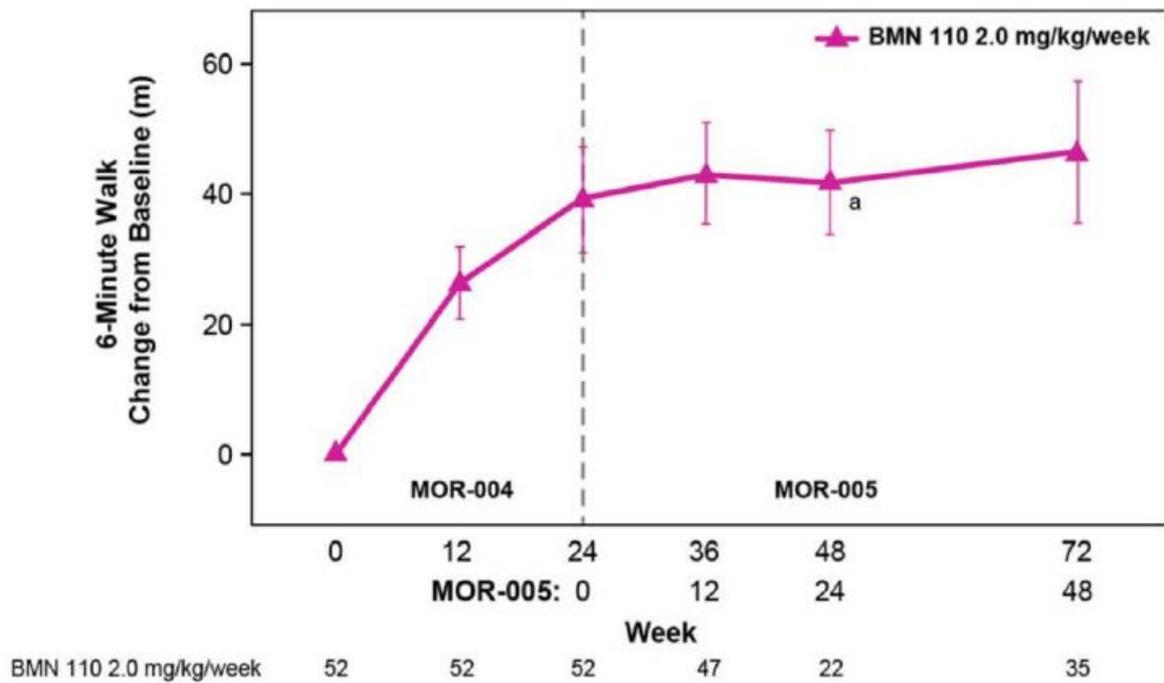


Abbildung 1: Veränderung der Gehstrecke im 6MWT über 72 Wochen (Repeated Measures ANCOVA, Mittelwert \pm SE). Analyse Population: Per Protocol (siehe Kapitel 4.3.2.3.3.1 des Nutzendossiers)

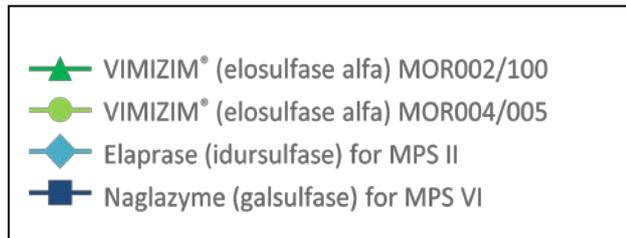


Abbildung 2: Verbesserung des Lungenfunktionsparameter FVC für unterschiedliche Enzyersatztherapien in MPS (in Phase 1/2 und in Verlängerungsstudien). Literatur-Referenzen: Harmatz et al. 2008 (Naglazyme), Muenzer et al. 2011 (Idursulfase), CSR der Studien MOR-002, MOR-100, MOR-004, MOR-005 (Vimizim)

Tabelle 1: Patienten mit orthopädischen Eingriffen in den Studien MOR-004 und MOR-005

Behandlungsgruppe	Patienten ID	Studienperiode
QW-QW	1167-4054	MOR005 Part 2
	0121-4139	MOR005 Part 2
	0050-4063	MOR005 Part 1
	0021-4003	MOR005 Part 1
QOW-QOW	1167-4037	MOR005 Part 1
	0121-4001	MOR005 Part 1
	0119-4080	MOR005 Part 1
	0050-4062	MOR005 Part 1
	0025-4035	MOR005 Part 2
	0024-4167	MOR005 Part 2
	0020-4144	MOR005 Part 2
	0018-4040	MOR005 Part 2
PBO-QW	1167-4059	MOR005 Part 1
	0287-4088	MOR004
	0109-4026	MOR005 Part 1
	0090-4056	MOR005 Part 1
	0021-4002	MOR005 Part 1
	0020-4143	MOR005 Part 2
PBO-QOW	0287-4110	MOR005 Part 2
	1075-4012	MOR004
	0109-4028	MOR005 Part 1
	0020-4142	MOR005 Part 2

Daten aus den Patientenlisten 16.2.3.1 für die Studien MOR-004 und MOR-005

Tabellen (Modul 3)

Tabelle C-1: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Elosulfase alfa	MPS IVA	Vorbehandlung mit Antihistaminika	1	52
		Vorbehandlung mit Antipyretika	1	52
		Infusionslösung	1	52
		Grundpauschale lt. EBM 01321	1	4
		Infusion lt. EBM 02101	1	52
		Versichertenpauschale 04000 (Pädiatrie)	1	52
		Zuschlag zur Versichertenpauschale bei chronischen Erkrankungen 04221 (Pädiatrie)	1	52

Tabelle C-2: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Antihistaminika Fenistil Injektionslösung Ampullen 5 St.	1 Ampulle = 17,47 (AVP) / 5
Antipyretika Paracetamol 20 St. Ratiopharm	2,40 (AVP) / 20 = 0,11 €
Natriumchloridlösung Durchschnitt von 100 ml / 250 ml	5,06 (AVP)
Infusionsleistung	
01321 (pro Quartal)	16,11 = 1,34 €/ Woche
02101 (pro Fall)	15,90
04000 (pro Fall) 0 – 4 Jahre 5 – 18 Jahre 19 – 54 Jahre 55 – 75 Jahre	23,91 * 1,6 (Zuschlag für fachärztliche Leistung 60%) 15,20 * 1,6 12,36 * 1,6 15,90 * 1,6
04221 (pro Fall)	15,20

Tabelle C-3: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Elosulfase alfa	MPS IVA	Antihistaminika (Fenistil Injektionslösung)	14,43 €/ 5 * 52 = 150,28 €	7.964,84 €– 9.768,20 €
		Antipyretika (Paracetamol 500 mg)	0,11 €* 52 = 5,72 €	303,16 €– 371,80 €
		Natriumchloridlösung	4,45 €* 52 = 231,40 €	12.264,20 €– 15.041,00 €
		Infusionsleistung		
		01321	16,11 = 64,44	3.415,32 € – 4.188,60 €
		02101	15,90 =826,80	43.820,40 €– 53.742,00 €
		04000	25,31 = 1.316,12	69.754,36 €– 85.547,80 €
		04221	15,20 = 790,40	41.891,20 €– 51.376,00 €

Tabelle C-4: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Elosulfase alfa (5ml / 5mg)	MPS IVA	1.072,12 * 10 Durchstechflaschen (25 kg) * 52 Wochen = 557.502,40 €	29.547.627,20 € - 36.237.656,00 € (bei 53 – 65 Patienten)
	Zusätzlich notwendige GKV Leistungen	∑ der zusätzlichen Leistungen: 3.385,16	179413,48 € - 220.035,40 €
	∑ aller Leistungen	560887,56 €	29.727.040,68 € - 36.457.691,40 €
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden., sowie Abschnitt Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden., dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p>			

Literaturverzeichnis

- 1 du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, King TE Jr, Lancaster L, Noble PW, Sahn SA, Thomeer M, Valeyre D, Wells AU. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Dec15;184(12):1382-9.
- 2 Harmatz P, Giugliani R, Schwartz IV, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, Wraith JE, Beck M, Arash L, Scarpa M, Ketteridge D, Hopwood JJ, Plecko B, Steiner R, Whitley CB, Kaplan P, Yu ZF, Swiedler SJ, Decker C; MPS VI Study Group. Long-term follow-up of endurance and safety outcomes during enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Final results of three clinical studies of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Mol Genet Metab.* 2008 Aug;94(4):469-75.
- 3 Lavery C, Hendriksz C. Mortality in Patients with Morquio Syndrome A. *JIMD Rep.* 2014 Apr 10.
- 4 Muenzer J, Beck M, Giugliani R, Suzuki Y, Tylki-Szymanska A, Valayannopoulos V, Velodi A, Wraith JE. Idursulfase treatment of Hunter syndrome in children younger than 6 years: results from the Hunter Outcome Survey. *Genet Med.* 2011 Feb;13(2):102-9.

Zusätzliches Datenmaterial:

- Aktualisierung der Tabellen 14.2.4.10 und 14.2.4.18 für den Studienreport der Studie MOR-005.
- Aktualisierung der Tabelle 14.2.1.7 für den Studienreport der Studie MOR-005.
- Post-hoc Analyse: Multiresponder-response rates
- Post-hoc Analyse: Multiresponder-summary statistics

5.2 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller

Datum	22.09.2014
Stellungnahme zu	Elosulfase alfa (Vimizim®)
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin <i>Tina Orben / Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte am 1.9.2014 die von ihm selbst durchgeführte Nutzenbewertung für das Orphan-Arzneimittel Elosulfase alfa (Vimizim®) von BioMarin Deutschland GmbH. Elosulfase alfa ist zur Behandlung der Mucopolysaccharidose vom Typ IVA (Morquio A-Syndrom, MPS IVA) bei Patienten aller Altersklassen indiziert.</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt. Grundlage der Bewertung sind die Zulassungsstudien. Die Nutzenbewertung des G-BA basiert auf einer multizentrischen, multinationalen, doppelblinden placebokontrollierten Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign zur Erfassung der Wirksamkeit und Sicherheit von Elosulfase alfa über 24 Wochen bei Patienten mit MPS IVA (MOR-004-Studie). Eingeschlossen waren 58 Patienten auf Elosulfase alfa und 60 Patienten auf Placebo. Darüber hinaus lagen neben der für die Nutzenbewertung relevanten pivotalen MOR-004-Studie, noch Daten aus sechs weiteren, zum größten Teil noch laufenden, Studien mit Elosulfase alfa vor.</p> <p>Die Nutzenbewertung enthält eine zusammenfassende endpunktbezogene Darstellung der Studienergebnisse. Der G-BA schloss folgende Endpunkte in seine Bewertung ein und folgte somit nicht gänzlich dem Vorgehen des Herstellers:</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Morbidität</u></p> <p>Veränderung der Gehstrecke im 6MWT vom Ausgangspunkt bis Woche 24 (entsprechend ATS-Richtlinie)</p> <p>Veränderung des 3MSCT (Stufen/min, supportiv: Zahl der erklimmenen Stufen)</p> <p>MPS Health Assessment Questionnaire (MPS HAQ)¹</p> <p>Anthropometrische Messungen (Stehhöhe, Sitzhöhe, Körperlänge, Gewicht, z-Werte und Wachstumsrate)</p> <p>Respiratorische Funktion (FEV₁, MVV, entsprechend der ATS-Richtlinie)²</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Nicht schwerwiegende bzw. schwerwiegende UE</p> <p>Überempfindlichkeits- und IAR</p> <p>Überempfindlichkeits- und IAR wurde zusätzlich vom G-BA mit aufgenommen, wohingegen normalisiertes KS im Urin (uKS) nicht berücksichtigt wurde.</p> <p>Der G-BA stellt einen statistisch signifikant positiven Effekt mit einem niedrigen Verzerrungspotential hinsichtlich des primären Endpunktes (Veränderung beim 6-Minuten-Gehtest) fest.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der 6MWT wurde zu zwei Zeitpunkten in der Studie erhoben (Woche 12 und 24). Die mittlere Gehstrecke lag zu 	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beginn der Studie in der Placebo-Gruppe bei 211,9 m (SD: 69,9) bzw. bei 203,9 m (SD: 76,3) unter Elosulfase alfa. Die mittlere Änderung der Gehstrecke im 6MWT von Baseline bis Woche 24 betrug unter Elosulfase alfa 36,5 m und 13,5 m unter Placebo.</p> <p>Bei anderen Endpunkten sieht der G-BA keine Unterschiede.</p> <p>Zum Ausmaß des Zusatznutzens hat der G-BA in der vorliegenden Nutzenbewertung auch diesmal, wie schon bei anderen Orphan-Arzneimitteln, seine Aussage vorenthalten.</p>	
<p>Zu 3.4. „Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit und Sicherheit“</p> <p>Obgleich der G-BA den statistisch signifikant positiven Effekt mit einem niedrigen Verzerrungspotential beim primären Endpunkt (Veränderung beim 6-Minuten-Gehtest) in seiner Nutzenbewertung berichtet, stellt er ebenso relativierend fest: <i>„Aufgrund fehlender MIDs, für sowohl den primären Endpunkt als auch die sekundären und weiteren Endpunkte, bleibt die klinische Relevanz der Effekte unklar.“</i> Nach Auffassung des vfa widerspricht diese Aussage der Nutzenbewertung jedoch der Feststellung der Zulassungsbehörde über die Wirksamkeit des Arzneimittels und steht damit im Konflikt zur Vorgabe im § 7 Abs. 2 S. 6 AM-NutzenV. Der G-BA verweist diesbezüglich selbst auf die Feststellung der EMA: <i>„Die EMA spricht im EPAR bei einem geschätzten Behandlungseffekt von 22,5 m unter Elosulfase alfa verglichen mit Placebo in der 6-Minuten-Gehstrecke von einem klinisch relevanten Unterschied, welcher zusätzlich durch die positiven</i></p>	<p>Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Elosulfase alfa wie folgt bewertet:</p> <p>Bei Patienten aller Altersklassen mit Mukopolysaccharidose vom Typ IVA (Morquio A-Syndrom, MPS IVA) liegt ein geringer Zusatznutzen vor.</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Elosulfase alfa auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Es handelt sich gemäß § 5 Absatz 7 i.V.m. § 2 Absatz 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung (Endpunkt Morbidität) erreicht wird.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Ergebnisse der weiteren Endpunkte verdeutlicht wird.“</i>	<p>[...] In der Gesamtbetrachtung werden die Ergebnisse zur Morbidität unter Berücksichtigung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen als eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet.</p> <p>Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung, sowie der Stellungnahmen, ist der G-BA zu dem Ergebnis gelangt, das Ausmaß des Zusatznutzens von Elosulfase alfa als gering einzustufen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.3 Stellungnahme Dr. med Christina Lampe

Datum	15.09.2014
Stellungnahme zu	Elosulfase alfa/Vimizim
Stellungnahme von	Dr. med Christina Lampe, Fachärztin, stellv. Leiterin des-Zentrums für seltene Erkrankungen (ZSE), Klinik für Kinder und Jugendliche, Dr. Horst Schmidt Klinik, Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Christina Lampe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Primärer Endpunkt der Studie wurde erreicht (signifikante Verbesserung im 6 Minuten Gehstest): Verbesserung der Ausdauer	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Morbidität</i></p> <p>[...]</p> <p>In Bezug auf die Endpunkte der Kategorie Morbidität ergibt sich insgesamt ein geringer Zusatznutzen hinsichtlich der Änderung der Gehstrecke im 6MWT.</p> <p><i>Lebensqualität</i></p> <p>Es liegen keine Daten zur Lebensqualität vor, daher kann hinsichtlich der Lebensqualität keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.</p> <p><i>Nebenwirkungen</i></p> <p>[...]</p> <p>Die vorliegenden Ergebnisse hinsichtlich der Nebenwirkungen sind aufgrund der kurzen Erhebungsdauer in ihrer Aussagekraft eingeschränkt bewertbar, weisen jedoch auf einen Schaden der Behandlung mit Elo-sulfase alfa hin.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung werden die Ergebnisse zur Morbidität unter Berücksichtigung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen als eine bis-</p>
Sekundärer Endpunkt (Glykosaminoglykanausscheidung im Urin wurde erreicht)	
Weitere Endpunkte (3 Minuten Treppentest und Lungenfunktion) zeigten ebenfalls Verbesserungen bei den meisten Patienten	
Verbesserung der Lebensqualität unter Vimizim: Gefühl von mehr Aktivität, Stärke und Ausdauer, Sprechen ohne Atempausen nach jedem 2. Wort, Auskommen ohne Dauerbeatmung für einige Stunden, geringerer Rollstuhl Gebrauch, weniger Schmerzmedikation	
Gutes Sicherheitsprofil der Therapie mit Vimizim	
Gute Compliance der Studienteilnehmer	
Besserung der Atmung unter Vimizim	

Stellungnehmer: Dr. med. Christina Lampe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>her nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet. Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung, sowie der Stellungnahmen, ist der G-BA zu dem Ergebnis gelangt, das Ausmaß des Zusatznutzens von Elosulfase alfa als gering einzustufen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Christina Lampe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite1	<p>Als Fachärztin betreue ich seit mehr als 7 Jahren Patienten mit verschiedenen Formen der Mukopolysaccharidosen (etwa 150 Patienten) und war als Subinvestigator der Phase III Studie der Enzymersatztherapie für Mukopolysaccharidose Typ IV A mit Vimizim® in diese Zulassungsstudie involviert.</p> <p>Im Laufe dieser Jahre habe ich in engem und intensiven Kontakt mit meinen Patienten (Kindern und Erwachsenen) und deren Familien erfahren was es bedeutet, an einer lebenslimitierenden Erkrankung ohne Heilungschance zu leiden. Mehr noch, jeden Tag das schleichende Vorschreiten der Erkrankung ertragen zu müssen:</p> <p>zunehmend die eigene Selbständigkeit zu verlieren, auf fremde Hilfe angewiesen zu sein, den Job nicht mehr ausüben zu können, das Haus nicht mehr allein verlassen zu können.</p> <p>Morquio A Patienten sind normal intelligent und somit geistig in der Lage- wie jeder andere- eine Ausbildung oder ein Hochschulstudium zu absolvieren. Mit einer Durchschnittlichen Körpergröße von 100-120 cm – die Größe eines 3-4</p> 	Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

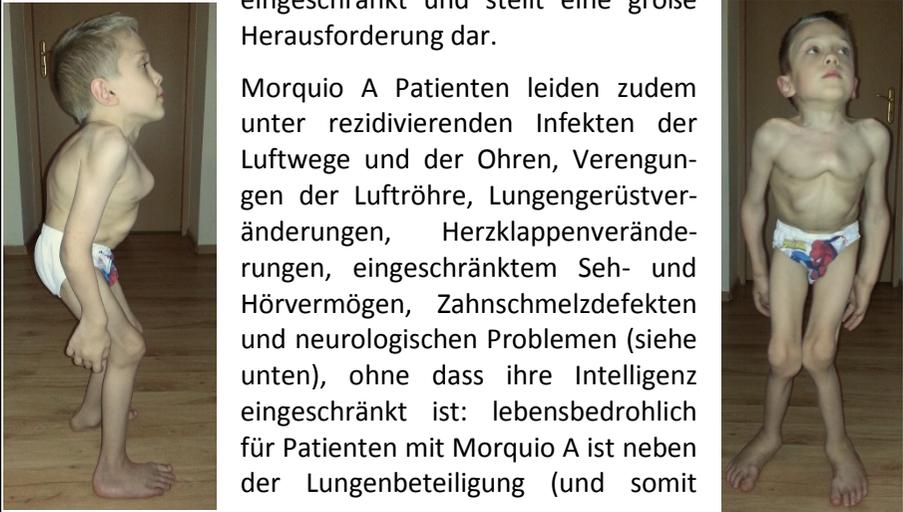
Stellungnehmer: Dr. med. Christina Lampe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Jahre alten Kindes- und überbeweglichen, schlaffen Gelenken sowie den Skelettdeformitäten ist jede auch noch so einfache alltägliche Verrichtung eine große Hürde und oftmals unüberwindbar. Türgriffe, Toiletten, Waschbecken etc. sind für Patienten mit M. Morquio zu hoch angebracht, um sie zu erreichen, das Öffnen einer Flasche, sich selbständig anziehen, duschen, Haare kämmen oder Knöpfe schließen ist durch die schlaffen Handgelenke kaum möglich, das Einsteigen in einen Bus, alleine einkaufen, sich in Menschenmengen aufhalten ist aufgrund der geringen Körpergröße eine Herausforderung.</p> <p>Jede Stabilisierung der Erkrankung, jede auch noch so geringe Verlangsamung des Krankheitsverlaufes, jeder Tag mit weniger Schmerzen, weniger Infekten und ein bisschen mehr Mobilität und das Hinauszögern der Notwendigkeit eines Rollstuhls ist für diese Patienten ein Geschenk und bedeutet einen enormen Gewinn an Lebensqualität.</p> <p>Es sind seit Anfang/Mitte 2000 bereits für andere Formen der Mukopolysaccharidosen Enzymersatztherapie erhältlich: MPS I, II und VI. Die klinische Erfahrung und wissenschaftliche Untersuchungen haben gezeigt, dass sich diese Krankheiten durch eine Enzymersatztherapie stabilisieren oder der Verlauf zumindest verlangsamen lässt. Eine Natural History Studie (1) aus dem Jahre 2003 an MPS VI Patienten hat beispielsweise gezeigt, dass es in dieser keine schwer betroffenen erwachsenen Patienten gab. Die Folgestudie (2) mit demselben Patientenkollektiv 10 Jahre später</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Christina Lampe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zeigte, dass nach Einführung der Enzyersatztherapie 2006 sehr wohl schwer betroffene Patienten das Erwachsenenalter erreicht hatten. Eine meiner schwer betroffenen MPS VI Patientinnen, die an dieser Studie teilgenommen hatte, war 2003 eine Jugendliche, erhält seit 2004</p>	
Seite2	<p>Enzyersatztherapie und ist nun eine junge Erwachsene Mitte 20. Sie hat studiert (mit Hilfe der Eltern) und arbeitet nun Teilzeit beim offenen Kanal in Merseburg als Mediendesignerin und setzt sich aktiv für die Belange behinderter Menschen ein. Dies legt den Schluss nahe, dass die Enzyersatztherapie die Lebenserwartung schwer betroffener Kinder und Jugendlicher bei MPS VI verlängert.</p> <p>Beeindruckend ist auch, dass –bis auf einzelne Ausnahmen- keiner meiner Patienten eine Enzyersatztherapie jemals vorzeitig beendet hat. Und das trotz der wöchentlichen 4 Stunden intravenöser Therapie im Krankenhaus, was eine enorme Belastung (Zeitaufwand für die Familie, Arbeitsausfall, Anreise zur Klinik etc.) darstellt. Die positiven Effekte scheinen im Gegensatz zur Belastung durch die Therapie zu überwiegen.</p> <p>Der Morbus Morquio A ist eine angeborene, extrem heterogene, multisystemische und chronisch progredient verlaufende Erkrankung. Glykosaminoglykane, Grundbausteine der extrazellulären Matrix, können auf-</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Dr. med. Christina Lampe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>grund eines Enzymdefektes nicht abgebaut werde du lagern sich somit in allen Zellen des Körpers ab. Somit sind alle Organsysteme betroffen.</p> <p>Die Patienten sind oftmals kleinwüchsig (etwa 100-120 cm groß) mit kurzem Hals und dysproportioniertem Körper. Es gibt aber auch mildere Formen. Die Krankheitsschwere ist sehr variabel. Sie haben überbewegliche Gelenke (besonders Hand-, Fuß- und Kniegelenke) und schwere skelettale Deformierungen wie Wirbelsäulenveränderungen (Kyphoskoliosen), Brustkorbveränderungen (Pectus carinatum) Genua valga, Plattfüßen, beidseitiger Hüftdysplasie etc. Das Laufen ist hierdurch erheblich eingeschränkt und stellt eine große Herausforderung dar.</p> <p>Morquio A Patienten leiden zudem unter rezidivierenden Infekten der Luftwege und der Ohren, Verengungen der Luftröhre, Lungengerüstveränderungen, Herzklappenveränderungen, eingeschränktem Seh- und Hörvermögen, Zahnschmelzdefekten und neurologischen Problemen (siehe unten), ohne dass ihre Intelligenz eingeschränkt ist: lebensbedrohlich für Patienten mit Morquio A ist neben der Lungenbeteiligung (und somit</p> 	

Stellungnehmer: Dr. med. Christina Lampe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einem erhöhten Anästhesierisiko), dass sie häufig an einer atlanto-axialen Instabilität und einer Einengung des Rückenmarkes leiden, die nur operativ behandelt werden kann. Orthopädische Eingriffe zur Korrektur der Hüftgelenke und der Kniegelenke sowie HNO-ärztliche Eingriffe (Paukenröhrchen-Einlage, Adenoidektomien, etc.) sind ebenfalls häufig.</p> <p>Die Natural History Studie in 2007 von Montano et al (3) mit 326 Morquio A Patienten zeigte, dass im Mittel 46 % der Patienten weniger als 200 m weit laufen konnten, das mittlere Alter für die Notwendigkeit eines Rollstuhls war 14.2 Jahre. Diese Ergebnisse konnten auch in einer Natural History Studie (4) von 2013 mit 325 Morquio A Patienten bestätigt werden (ich selbst habe 50 Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verlauf betreut).</p> <p>Eine weitere Studie aus dem Jahre 2013 bezüglich der Lebensqualität von Morquio A Patienten hat gezeigt, dass die Lebensqualität erheblich abnimmt, sobald die Patienten auf</p>	
Seite3	<p>einen Rollstuhl angewiesen sind. Mobilität -und sei es auch nur in einem eingeschränktem Rahmen- bedeutet Selbständigkeit und Unabhängigkeit sowie eine Entlastung der betreuenden Personen. Die Erkrankung M. Morquio A betrifft nicht nur den Patienten selbst sondern auch deren Familien, Angehörige und ihr gesamtes soziales Umfeld.</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Christina Lampe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Neben meiner langjährigen Erfahrung mit Morquio A Patienten ohne verfügbare Therapie, konnte ich 2011-2014 als Ärztin 15 Morquio A Patienten begleiten, während sie an der Zulassungsstudie der Enzymersatztherapie mit Vimizim® teilnahmen.</p> <p>Als primärer Endpunkt der Studie wurde der 6-Minuten Gehstest gewählt. Dieser ist ein seit Jahren etablierter und validierter Test für viele Erkrankungen zur Quantifizierung von Ausdauer und Mobilität: beispielsweise bei spastischen Zerebralpareesen, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), zystischer Fibrose, Leberkarzinom, Adipositas, Kolontumoren, Multiple Sklerose, juveniler Arthritis, Fibromyalgie und gesunden Kindern. Auch in den Zulassungsstudien der Enzymersatztherapie bei Morbus Hunter (MPS Typ II) und Morbus Maroteaux-Lamy (MPS Typ VI) wurde der 6 Minuten Gehstest als ein Endpunkt verwendet. Dieser Test hat große Vorteile: er ist einfach durchführbar (lediglich eine Wegstrecke von 30 Metern wird benötigt), Kinder können ihn problemlos ausführen, er ist nicht invasiv, reproduzierbar und ein gutes quantitatives Maß für die Ausdauer eines Patienten.</p> <p>Die Zulassungsstudie für Vimizim® (6) von 2011 bis 2013 hatte als primären Endpunkt den 6 Minuten Gehstest, als sekundären den 3 Minuten Treppentest und die Ausscheidung des Keratansulfates im Urin. Ein weiterer Endpunkt war die Lungenfunktion.</p>	<p><u>Zusatznutzen des Arzneimittels</u></p> <p><u>Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der Zulassungsstudie MOR-004 und der die Zulassung unterstützenden Studien vor. Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Elosulfase alfa wird die Studie MOR-004 zugrunde gelegt.</p> <p>In der randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden MOR-004 wurden Patienten mit Mukopolysaccharidose Typ IVA im Alter von fünf Jahren und älter mit einer Ausgangs-Gehstrecke zwischen 30 und 325 Meter über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen untersucht. Patienten wurden im Verhältnis von 1:1:1 in zwei Interventionsarme (Elosulfase alfa 2mg/kg einmal pro Woche und Elosulfase alfa 2mg/kg jede zweite Woche) und eine Kontrollgruppe mit Placebo randomisiert. Die kurze Dauer von 24 Wochen der Studie MOR-004 stellt eine wichtige Limitation der Aussagekraft der Studie dar, insbesondere im Verhältnis zum chronischen Verlauf der Erkrankung und zur langsam fortschreitenden Entwicklung der Symptomatik. In der Verlängerungsstudie MOR-005 werden die Patienten der MOR-004 Studie weiter beobachtet. Da für die patien-</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Christina Lampe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wie es in der Publikation über die Studienergebnisse der Enzymersatztherapie mit Vimizim® beschrieben ist, erreichten die Patienten der Medikamentengruppe im Verhältnis zur Placebogruppe einen Zuwachs von 22 Metern im 6 Minuten Gehstest und somit ein statistisch signifikantes Ergebnis. Für einen gesunden Erwachsenen ist die sicherlich keine bedeutende Zunahme an Ausdauer. Man muss aber bedenken, dass es sich hier um Patienten handelt, die im Durchschnitt 1,00 - 1,20 Meter groß sind und schwerste Deformitäten aller Gelenke, also der Hüften, der Kniegelenke und der Fußgelenke haben. Die Schrittlänge eines Erwachsenen beträgt etwa 75 cm, die eines Patienten mit einer Körpergröße von circa 100 cm etwa 40 cm. Dies bedeutet, dass –ungeachtet der skelettalen Deformitäten, die das Laufen an sich schon fast unmöglich machen- ein Morquio A Patient die doppelte Energie (2 Schritte) aufwenden muss, um die selbe Distanz wie ein Normalwüchsiger gleichen Alters zu überwinden.</p> <p>Ein Beispiel: eine Fahrspur in Deutschland hat eine Breite von durchschnittlich 3 Metern. Bei einer 4 spurigen Straße in einer Großstadt sind das mindestens 12 Meter (nicht gerechnet der Bordstein einschließlich Stufe). Der Zugewinn von 22 Metern bedeutet nun für einen Morquio A Patienten, dass er 2 Mal mehr diese Straße überqueren kann als es im vor Therapie mit Vimizim® möglich war. Dies ist für diese Patienten in der Tat eine deutliche Verbesserung der Ausdauer. Auch im häuslichen Umfeld (Haus, Wohnung) sind 22 Meter eine deutliche Zunahme der Mobilität.</p>	<p>tenrelevanten Endpunkte der Intention-to-treat-Population nur für weniger als die Hälfte der Patienten Messungen vorliegen, können die Ergebnisse dieser Verlängerungsstudie nicht berücksichtigt werden. Da Elosulfase alfa in der Dosierung 2 mg/kg wöchentlich zugelassen ist, werden nur die Ergebnisse in dieser Dosierung betrachtet. Nachfolgend beziehen sich daher die Angaben der Interventionsgruppe auf diese Dosierung.</p> <p>Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Elosulfase alfa wie folgt bewertet:</p> <p>Bei Patienten aller Altersklassen mit Mukopolysaccharidose vom Typ IVA (Morquio A-Syndrom, MPS IVA) liegt ein geringer Zusatznutzen vor.</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Elosulfase alfa auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Es handelt sich gemäß § 5 Absatz 7 i.V.m. § 2 Absatz 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur ge-</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Christina Lampe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Obwohl im 3 Minuten Treppentest keine signifikante Besserung unter Vimizim® zu zeigen war, konnten die Patienten unter Vimizim® 1,1 Treppenstufen mehr steigen als die Placebogruppe. Aufgrund der skelettalen Deformierungen ist allerdings die Hebelwirkung und Krafterzeugung der Muskeln (gerade beim Treppensteigen) deutlich eingeschränkt, so</p>	<p>ringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung (Endpunkt Morbidität) erreicht wird.</p>
Seite4	<p>dass dieses Ergebnis nach meiner Ansicht erst im Langzeitverlauf eine Besserung anzeigen kann.</p> <p>Die Enzyersatztherapie ist keine heilende Therapie. Es wird das fehlende Enzym im Körper ersetzt und vermindert die weitere Speicherung von Glykosaminoglykanen. Bereits entstandene Schäden können demnach nicht vollständig rückgängig gemacht werden, jedoch kann die Erkrankung stabilisiert und deren Fortschreiten verlangsamt werden.</p> <p>Bedenkt man, dass eine zunehmende Überlastung des Körpers mit großen Molekülen (Glykosaminoglykanen) in jeder Körperzelle vorliegt, die nicht nur durch ihre Anwesenheit belasten sondern auch die normalen Zellfunktionen stören, ist es offensichtlich, dass dieses einer schleichen Vergiftung gleicht. Meine Patienten berichteten über eine ständige körperliche Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Die Enzyersatztherapie gäbe ihnen die notwendige Kraft, sich aktiv zu bewegen und aktiver zu</p>	<p>Mortalität</p> <p>Es liegen keine Daten zur Mortalität vor, daher kann hinsichtlich der Mortalität keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.</p> <p>Morbidität</p> <p><i>Änderung der Gehstrecke im Sechs-Minuten-Gehtest (6-minute walk test, 6MWT)</i></p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie MOR-004 war die Änderung der Gehstrecke vom Ausgangswert bis Woche 24 und wurde mit dem Sechs-Minuten-Gehtest bestimmt. Die Ausgangswerte der untersuchten Patienten hatten eine weite Streuung und lagen zwischen 30 und 325 m. Der 6MWT ist ein Maß für die körperliche Belastbarkeit. Eine klinisch relevante Änderung der Sechs-Minuten-</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Christina Lampe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>fühlen. Gerade diese aktive Bewegung ist notwendig, um die Muskelkraft zu erhalten und die überbeweglichen Gelenke zu stabilisieren, weiterhin beugt sie einer Inaktivitätsosteoporose vor. Nicht nur, aber gerade Kinder haben einen großen Bewegungsdrang, sie brauchen körperliche Aktivität, um einen Ausgleich zur Schule zu haben, um mit den anderen Kindern mithalten zu können, um Erfahrungen und neue Eindrücke zu sammeln, die für die Entwicklung eines Kindes unabdingbar sind. Die Enzyersatztherapie ist die wesentliche Grundlage für eine auf ihren Effekten aufbauende supportive Therapie mit gezielter Muskelkräftigung und aktiven Bewegungsübungen, die eine frühzeitige Rollstuhlpflichtigkeit verhindern kann. Hinzu kommt, dass bei diesen Patienten auch die Lungenfunktion, Atmung und Thoraxbeweglichkeit durch die Ablagerungen der Glykosaminoglykane in den Geweben und den skelettalen Deformierungen eingeschränkt sind. Immobilität ist eine große Gefahr für Patienten, da sie zu Minderbelüftungen der Lunge und somit potentiell lebensbedrohlichen Infektionen wie Lungenentzündungen führen. Auch die Untersuchung der Lungenfunktion hat in der Zulassungsstudie für Vimizim® eine Verbesserung gezeigt.</p> <p>Viel beeindruckender war es aber zu sehen, dass Patienten, die zuvor nach jedem zweiten Wort Luftholen mussten, um weiter zu sprechen, unter Vimizim® ganze Sätze sprechen konnten ohne ein einziges Mal zwischendurch zu atmen.</p>	<p>Gehstrecke ist patientenrelevant. Der adjustierte Behandlungsunterschied¹ zwischen dem Elosulfase alfa- und dem Placebo-Arm lag bei ca. 22,5 m und war statistisch signifikant zugunsten von Elosulfase alfa (p = 0,0174).</p> <p>Für das Anwendungsgebiet der MPS IVA liegt keine minimale klinisch relevante Differenz (MID) vor. Eine Responderanalyse für den 6MWT wurde mit dem Responsekriterium der relativen Verbesserung um mehr als 15 % bis Woche 24 durchgeführt. Dieses Kriterium basiert nicht auf einem empirisch ermittelten Wert, sondern auf Delphi-Kriterien, die lediglich Erfahrungen und Einschätzungen von Ärzten/Klinikern widerspiegeln. Die Responderanalyse zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied.</p> <p>Das im Endpunkt Änderung der Gehstrecke im 6MWT erreichte Ausmaß der Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit wird aufgrund der unklaren klinischen Relevanz der Ergebnisse für den Endpunkt „Änderung der Gehstrecke im 6MWT“, der weiten Streuung der Ausgangswerte und der kurzen Studiendauer im Verhältnis zum langfristigen Verlauf und Fortschreiten der Erkrankung als gering bewertet.</p>

¹ Least-Square Mittelwertdifferenz. p-Wert gemäß t-Test im ANCOVA-Modell.

Stellungnehmer: Dr. med. Christina Lampe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auch die Belastungsdyspnoe nahm deutlich ab. Einige meiner Patienten kamen anfangs mit dem Rollstuhl zur Therapie. Nach einigen Monaten waren sie in der Lage, ohne Rollstuhl in das Studienzentrum zu kommen.</p> <p>Eine meiner Patientinnen mit Tracheostoma und 24 Stunden Dauerbeatmung war bereits nach der 4. Infusion in der Lage, zumindest für 3 Stunden am Tag auf eine maschinelle Beatmung zu verzichten, was eine erhebliche Zunahme der Lebensqualität für diese junge Frau bedeutet. Diese Patientin hat Jahre zuvor in einer Wohngemeinschaft für behinderte Studenten gelebt, studiert und sich weitgehend selbst versorgt. Durch eine Narkosekomplikation wurde sie beatmungspflichtig und querschnittsgelähmt, sodass sie nun 24 Stunden Hilfe benötigt. Diese –derzeit noch teilweise- Entwöhnung von der Beatmung gibt ihr die Möglichkeit, sich mit ihrem Elektro-Rollstuhl alleine in der Wohnung zu bewegen.</p> <p>Die Compliance unserer 15 Probanden der Zulassungsstudie der Enzyersatztherapie mit Vimizim® lag bei nahezu 100%. Kein Patient brach die Studie ab, kaum eine Infusion wurde ausfallen gelassen, obwohl einige Patienten eine wöchentliche Anreise von über 1000 km auf sich nehmen mussten. Alle Patienten berichteten in den Fragebögen, dass es positive</p>	<p><i>Änderung im Drei-Minuten-Treppensteigen-Test (3-minute step climbing test, 3MSCT)</i></p> <p>Zusätzlich zum 6MWT wurde die Ausdauer in der MOR-004-Studie mit dem Drei-Minuten-Treppensteigen-Test (3MSCT) erhoben. Die körperliche Belastbarkeit bei diesem Krankheitsbild stellt einen patientenrelevanten Endpunkt bezüglich der Morbidität dar. Bei dem 3MSCT handelt es sich nicht um einen standardisierten Test. Aufgrund der schweren Beeinträchtigungen des Skeletts haben MPS IVA-Patienten Schwierigkeiten beim Treppensteigen. Die Eignung dieses Tests für MPS IVA-Patienten ist daher fraglich². Unter Elosulfase alfa zeigte sich im Vergleich zu Placebo keine statistisch signifikante Verbesserung im 3MSCT.</p> <p>Hinsichtlich der Änderung im 3MSCT kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.</p> <p><i>Änderung des MPS Health Assessment Questionnaire (MPS HAQ)</i></p>

² Food and Drug Administration (FDA). Vimizim Statistical Review and Evaluation. 2013.

Stellungnehmer: Dr. med. Christina Lampe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite5	<p>Veränderung unter der Enzymtherapie mit Vimizim® gab. Die Einnahme von Schmerzmitteln nahm drastisch ab.</p> <p>Auch bezüglich der Sicherheit des Medikamentes gab es keine negativen Erfahrungen. Einige Patienten reagierten allergisch, jedoch waren diese allergischen Reaktionen ohne Einschränkung gut beherrschbar und reversibel. Keiner unserer Patienten musste die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen.</p> <p>Das am meisten beeindruckende Erlebnis war, als ich eine meiner erwachsenen Morquio A Patientinnen nach 6 Monaten Enzyersatztherapie mit Vimizim® wiedertraf, die an der Zulassungsstudie im Studienzentrum in London teilgenommen hatte. Sie saß weit entfernt in einer Hotelingangshalle im Rollstuhl, welchen sie nicht ständig aber doch regelmäßig nutzte. Als sie mich sah, stand sie auf und rannte quer durch die Hotelhalle auf mich zu. Eine körperliche Leistung, zu der sie zuvor niemals imstande gewesen wäre.</p> <p>Viele positive Erfahrungen, die ich mit meinen Patienten unter der Enzyersatztherapie mit Vimizim® gemacht habe, wurden durch die Studienendpunkte nicht vollständig erfasst. In der Zulassungsstudie konnte eine statistisch signifikante Verbesserung des primären Endpunktes (6-Minuten Gehstest) und des sekundären Endpunktes (Glykosaminoglykan-Ausscheidung im Urin) erzielt werden. Ebenso der 3 Minuten Treppentest und die Lungenfunktionstestung zeigten deutliche Verbesserungen. Ob es</p>	<p>Das MPS HAQ wird nicht als geeignetes Instrument zur Erhebung der Lebensqualität bei MPS-Patienten eingestuft. Zudem liegen keine Validierungsstudien des Instruments vor. Der Endpunkt wurde im Dossier unter der Kategorie Morbidität aufgeführt. Es zeigte sich bei den Unterschieden in den drei Gesamtscores Selbstversorgung, Mobilität und Hilfe durch die Betreuer keine statistische Signifikanz. Inwieweit das MPS HAQ ein geeignetes und valides Instrument zur Bewertung der Morbidität bei MPS IVA ist, bleibt daher unklar.</p> <p>Hinsichtlich des MPS HAQ kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.</p> <p><i>Respiratorische Funktion</i></p> <p>Die respiratorische Funktion wurde mit unterschiedlichen Parametern gemessen. Dabei wurden insbesondere das Einsekundenvolumen (Forced expiratory volume in 1 Second, FEV1) und das maximal erreichbare Atemzeitvolumen (Maximum Voluntary Ventilation, MVV) im Dossier adressiert. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Änderungen hinsichtlich der MVV und FEV1 bis Woche 24.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Christina Lampe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wie bei einigen anderen Enzyersatztherapien zu einer Zunahme der Körpergröße der Patienten kommt ist wahrscheinlich, bleibt aber abzuwarten. Die bessere Atmung (maschinelle Beatmungsabstinenz meiner Patientin für mehrere Stunden), die geringere Belastungsdyspnoe und der geringere Rollstuhlgebrauch, das flüssige Sprechen können ohne nach jedem 2. Wort Luft holen zu müssen, das Gefühl von mehr Aktivität und die tatsächlich vorhandene gesteigerte Leistungsfähigkeit und der verminderte Schmerzmittelgebrauch sind deutliche Zeichen einer positiven Therapiewirkung. Es besteht die begründete Hoffnung, dass sich durch die Enzyersatztherapie auch die Narkoserisiken, durch geringere Ablagerungen in den oberen Luftwegen und der Trachea verringern.</p> <p>Insgesamt legen sowohl die Studienergebnisse als auch die oben geschilderten, nicht in der Studie erfassten aber beobachteten klinischen Effekte nahe, dass die Patienten von der Enzyersatztherapie sehr profitieren.</p> <p>Der Effekt der Enzyersatztherapie mit Vimizim® ist somit nicht rein auf deren eigene Wirkung beschränkt, sondern die durch sie gewonnen Verbesserungen tragen zu einer deutlichen Steigerung der Effektivität der supportiven Therapie (z.B. Physiotherapie) bei.</p>	<p>Die Validität von spirometrischen Parametern als Surrogate für die Morbidität ist fraglich.</p> <p>Hinsichtlich der respiratorischen Funktion kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.</p> <p><i>Anthropometrie</i></p> <p>In der Studie MOR-004 wurden unterschiedliche anthropometrische Parameter erhoben: Wachstumsrate, Größe im Stehen, Sitzhöhe und Gewicht. Die Erhebung dieser Parameter kann, insbesondere bei Kindern, Aussagen zur körperlichen Entwicklung ermöglichen. Bei männlichen Patienten im Alter ≤ 18 Jahre und weiblichen Patienten im Alter ≤ 15 Jahre wurden Analysen für die normalisierte Stehhöhe und Wachstumsrate durchgeführt. Die Auswertung der anderen Parameter erfolgte mittels deskriptiver Statistik. Die Unterschiede zwischen dem Elosulfase alfa-Arm und dem Placebo-Arm zeigten bis Woche 24 weder für die Änderung der normalisierten z-Werte der Stehhöhe noch für die Änderung der normalisierten z-Werte der Wachstumsrate eine statistische Signifikanz. Insbesondere für Endpunkte der Anthropometrie stellt die kurze Studiendauer eine Limitation dar, da Änderungen der körperlichen Entwicklung</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Christina Lampe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ich bin der Ansicht, dass die Enzymersatztherapie eine große Errungenschaft nicht nur der medizinischen Wissenschaft sondern auch für die persönliche Gesundheit und Lebensqualität jedes einzelnen Patienten ist. Sie ermöglicht es den Patienten mit dieser seltenen Erkrankung, eine spezifische Therapie zu erhalten, deren Erfolg dazu beisteuert, dass weitere Therapien für Patienten mit anderen seltenen Erkrankungen entwickelt werden.</p> <p>Ich bin davon überzeugt, dass die Enzymersatztherapie mit Vimizim® einer steigenden Zahl von Patienten erlauben wird, ihre Arbeit weiterhin auszuüben bzw. in die Schule zu gehen oder eine Ausbildung zu absolvieren um somit selbständig, eigenbestimmt und aktiv am sozialen Leben teilnehmen zu können.</p>	<p>erst nach längerer Zeit beurteilt werden können. Valide Aussagen für diese Endpunkte sind daher limitiert.</p> <p>Hinsichtlich der Anthropometrie kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.</p> <p>In Bezug auf die Endpunkte der Kategorie Morbidität ergibt sich insgesamt ein geringer Zusatznutzen hinsichtlich der Änderung der Gehstrecke im 6MWT.</p> <p>Lebensqualität</p> <p>Es liegen keine Daten zur Lebensqualität vor, daher kann hinsichtlich der Lebensqualität keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.</p>
Seite6	<p>Wiesbaden, den 15.09.2014</p> <p>Dr. med. Christina Lampe</p> 	<p>Nebenwirkungen</p> <p>In der Studie MOR-004 wurden unerwünschte Ereignisse (UE) bis zur letzten Visite erfasst und bis 30 Tage nach der letzten Visite, wenn sie schwerwiegend waren.</p> <p>Die häufigsten UE in beiden Gruppen waren Erbrechen, Fieber und Kopfschmerzen. Schwerwiegende UE traten im Elosulfase alfa-Arm</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Christina Lampe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>bei 9 Patienten (15,5 %) gegenüber 2 Patienten (3,4 %) im Placebo-Arm auf. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (RR: 4,58; 95 % KI: [1,03; 20,29]; p = 0,0452). Zu den UE von besonderem Interesse gehören Infusionsreaktionen (IAR). Alle UE einschließlich Anaphylaxie, Überempfindlichkeit und allergische Reaktionen, die nach Start der Infusion oder innerhalb eines Tages nach Ende der Infusion auftraten, wurden als Infusionsreaktionen (IAR) eingestuft. IAR, die zur Unterbrechung oder zum Abbruch der Infusion führten und eine medizinische Intervention erforderten traten bei 13 Patienten (22,4 %) im Elosulfase alfa-Arm gegenüber keinem Patienten im Placebo-Arm auf. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (RR: 26,45; 95 % KI: [1,61; 435,50]; p = 0,0219).</p> <p>Die vorliegenden Ergebnisse hinsichtlich der Nebenwirkungen sind aufgrund der kurzen Erhebungsdauer in ihrer Aussagekraft eingeschränkt bewertbar, weisen jedoch auf einen Schaden der Behandlung mit Elosulfase alfa hin.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung werden die Ergebnisse zur Morbidität unter Berücksichtigung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen als eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet.</p> <p>Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung, sowie der Stellungnahmen, ist der G-BA zu dem Ergebnis gelangt, das Ausmaß des Zu-</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Christina Lampe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		satznutzens von Elosulfase alfa als gering einzustufen.

Literaturverzeichnis

(1) Swiedler SJ(1), Beck M, Bajbouj M, Giugliani R, Schwartz I, Harmatz P, Wraith JE, Roberts J, Ketteridge D, Hopwood JJ, Guffon N, Sá Miranda MC, Teles EL, Berger KI, Piscia-Nichols C. Threshold effect of urinary glycosaminoglycans and the walk test as indicators of disease progression in a survey of subjects with Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *Am J Med Genet A*. 2005 Apr 15;134A(2):144-50.

(2) Giugliani R(1), Lampe C, Guffon N, Ketteridge D, Leão-Teles E, Wraith JE, Jones SA, Piscia-Nichols C, Lin P, Quartel A, Harmatz P. Natural history and galsulfase treatment in mucopolysaccharidosis VI (MPS VI, Maroteaux-Lamy syndrome)--10-year follow-up of patients who previously participated in an MPS VI Survey Study. *Am J Med Genet A*. 2014 Aug;164A(8):1953-64.

(3) Montaña AM(1), Tomatsu S, Gottesman GS, Smith M, Orii T.. International Morquio A Registry: clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *J Inher Metab Dis*. 2007 Apr;30(2):165-74.

(4) Harmatz P(1), Mengel KE, Giugliani R, Valayannopoulos V, Lin SP, Parini R, Guffon N, Burton BK, Hendriksz CJ, Mitchell J, Martins A, Jones S, Guelbert N, Vellodi A, Hollak C, Slasor P, Decker C. The Morquio A Clinical Assessment Program: baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. *Mol Genet Metab*. 2013 May;109(1):54-61

(5) Hendriksz CJ(1), Lavery C, Coker M, Ucar SK, Jain M, Bell L, Lampe C. Burden of disease in patients with Morquio A syndrome: results from an international patient-reported outcomes survey. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Mar 7;9:32

(6) Hendriksz CJ(1), Burton B, Fleming TR, Harmatz P, Hughes D, Jones SA, Lin SP, Mengel E, Scarpa M, Valayannopoulos V, Giugliani R; STRIVE Investigators, Slasor P, Lounsbury D, Dummer W. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study. *J Inher Metab Dis*. 2014 May 9. [Epub ahead of print]

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: **Wirkstoff Elosulfase alfa**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. Oktober 2014
von 13.37 Uhr bis 14.48 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **BioMarin GmbH**:

Herr Dr. Jain

Herr Look

Herr Dr. Schnorpfeil

Herr Dr. Hofmann

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

Frau Broeske

Herr Dr. Rasch

Angemeldete Teilnehmerin für das **Zentrum für seltene Erkrankungen (ZSE Wiesbaden)**:

Frau Dr. Lampe

Beginn der Anhörung: 13.37 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich begrüße die Gäste ganz ausdrücklich. Ich heiße Sie herzlich willkommen zur Anhörung. Wir haben schon den ganzen Vormittag mit Anhörungen verbracht. Wir gehen davon aus, dass wir eine dritte interessante Anhörung erleben. Gestatten Sie mir zunächst ein paar Vorbemerkungen. Mein Name ist Johannes Vöcking. Ich vertrete Herrn Hecken, der heute verhindert ist, selbst persönlich teilzunehmen.

Zu Ihrer Information: Wir führen ein Wortprotokoll. Es läuft ein Tonband mit. Meine Bitte wäre, wenn Sie sich im Verlauf der Anhörung melden, jeweils Ihren Namen zu nennen und anzufügen, wen Sie vertreten. Das sage ich nur prophylaktisch; die Zahl ist nicht sehr groß.

Ich stelle für das Protokoll fest, wer hier anwesend ist. Ich begrüße zunächst – ohne Rang und Reihenfolge – Herrn Dr. Jain, Herrn Look, Herrn Dr. Schnorpfeil und Herrn Dr. Hofmann von BioMarin, Frau Broeske und Herrn Rasch für den vfa und für das Zentrum für seltene Erkrankungen, ZSE Wiesbaden, Frau Dr. Lampe.

Zum Verfahren selbst. Wir haben eine Anhörung zum Thema Elosulfase alfa zur Behandlung der Mucopolysaccharidose IV A, ein Orphan Drug, wo der Gesetzgeber schon im Gesetz einen Zusatznutzen fingiert hat. Die Diskussion heute geht darum, das Ausmaß des Zusatznutzens zu diskutieren. Zugrunde liegt eine Betrachtung, eine Beurteilung durch die Fachberatung Medizin des G-BA. Hier gibt es keine Begutachtung durch das IQWiG. Es wurde insgesamt festgestellt, dass es positive Behandlungseffekte gibt, die statistisch signifikant sind, insbesondere bei der Sechs-Minuten-Gehstrecke, unterstützt durch diverse sekundäre Endpunkte. Es wurde gesagt, dass diese numerisch zu betrachten sind und vielleicht keine ausreichende statistische Signifikanz hatten. Insgesamt geht es ganz besonders um den Fokus der Verbesserung bei der Gehstrecke von 22,5 m; so ist die Auswertung. Hier wird zu diskutieren sein, welche Relevanz das insbesondere in der Kombination mit der Körpergröße hat, die besonders zu betrachten ist.

Wir können in die Diskussion einsteigen. Üblicherweise ist das Verfahren so, dass zunächst einmal der pharmazeutische Unternehmer die Gelegenheit hat, grundsätzlich etwas zu sagen. Meine Bitte wäre nur, nicht groß aus den Stellungnahmen zu zitieren, sondern sich auf die Punkte zu konzentrieren, um die es letztlich geht.

Schriftlich Stellung genommen haben BioMarin Deutschland, Frau Dr. Lampe und der vfa.

Möchten Sie zu Anfang etwas sagen? – Wer ergreift das Wort? – Herr Look. Wenn Sie etwas Zeit zum Übersetzen brauchen, bitte ich um ein Signal.

Herr Look (BioMarin): Ich werde für Herrn Jain die Übersetzung vornehmen. – Mein Name ist Christian Look. Ich bin Geschäftsführer von BioMarin in Deutschland. Ich möchte kurz den Rahmen für die Diskussion über die Bewertung des Zusatznutzens von Elosulfase alfa für die Behandlung von Morquio IV A aufziehen. Wie Sie gelesen haben, ist das eine sehr seltene, genetisch bedingte Erkrankung, die in Deutschland schätzungsweise 60 Patienten betrifft, denen im Moment keine Therapie für ihre Erkrankung außer medizinischen Unterstützungsmaßnahmen wie Operationen und Physiotherapie zur Verfügung steht. Die Patienten sind durch diese Erkrankung multifaktoriell betroffen. Durch den Enzymmangel sind alle Organsysteme betroffen, weil ein Glykosaminoglykanbaustein akkumuliert, der in der extrazellulären Matrix insbesondere von Bindegewebe dazu führt, dass die Zellfunktion stark beein-

trächtigt wird. Diese Gewebe finden sich in so gut wie allen Körpersystemen. Dadurch sind bei diesen Patienten insbesondere die Atmung, die Blutzirkulation, die muskuläre Kraft und die Skelettausbildung stark beeinträchtigt, was dazu führt, dass diese Patienten eine stark eingeschränkte Lebensdauer haben, die in den veröffentlichten Daten im Durchschnitt bei 25 Jahren liegt, und in dieser Phase bei normaler kognitiver Leistung in einem Körper gefangen sind, der sehr eingeschränkt leistungsfähig ist und überall krank ist.

Die Entwicklung des Medikaments Elosulfase alfa beruht auf den positiven Erkenntnissen, die wir als Hersteller bei anderen Enzymersatztherapien haben, die sehr schöne, klinisch relevante Wirkung zeigen und in der Langzeitbeobachtung schon Erkenntnisse über die Verlängerung der Überlebensdauer gezeigt haben. Deswegen sind wir durchaus optimistisch, dass das für Elosulfase in Langzeitbeobachtung auch zu zeigen ist.

Wir haben angefangen, dieses Studienprogramm mit einer sogenannten Natural-History-Studie zu entwickeln, um das Krankheitsgeschehen so gut wie möglich zu verstehen, zu verstehen, wie diese Menschen von ihrer Physiologie her aufgebaut sind, wie groß sie sind, wie klein sie sind, wie leicht sie sind, was sie können, was sie nicht können, um danach das klinische Entwicklungsprogramm in klinischen Studien zu determinieren. Dabei ist herausgekommen, dass diese Patienten von Kindesbeinen an ihr ganzes Leben lang sehr viele Operationen durchlaufen müssen, was nur kurze Zeitfenster zulässt, um eine Beobachtung in einer klinischen Studie zu machen, in der wir keine Einflussnahme durch eine Operation haben. Deswegen ist das Studienprogramm mit 24 Wochen vergleichsweise kurz gewählt worden. Das ist ausschließlich – aus ethischer Sicht – dem Umstand geschuldet, dass die Patienten schnell genug notwendige Operationen haben können.

Dazu war es notwendig, einen bekannt sensitiven Endpunktparameter als primären Endpunkt zu wählen, was der Sechs-Minuten-Gehtest ist, der, wie Sie gelesen haben, ein multifaktorieller Ausdauerparameter ist. Der hat die gewünschte und erwartete Signifikanz innerhalb der Beobachtungszeit dargestellt. Der wichtige Punkt aus unserer Sicht ist, dass das als notwendiges Kriterium für eine positive Bewertung des Zusatznutzens da ist. Das Ausmaß des klinischen Nutzens wird sicherlich an der klinischen Relevanz dieses Parameters diskutiert werden. Wir sind an dieser Stelle sehr optimistisch, dass die Auswertung der Responderanalyse, die wir gezeigt haben, dahin gehend positiv ist, dass alle Patienten im Vergleich zur Placebokontrollgruppe tatsächlich eine positive Entwicklung zeigen und im Vergleich zur Kontrollgruppe doppelt so viele Patienten eine 50-prozentige Verbesserung der Gehstrecke gegenüber ihrer Baseline haben. Das sind in der Behandlungsgruppe 100 m. Das ist ein großer Verbesserungsschritt, wenn man davon ausgeht, dass der Durchschnitt mit 200 m Ausgangswert in sechs Minuten sehr niedrig ist.

Ich würde jetzt gerne an Herrn Dr. Hofmann übergeben, der zu den Details der Auswertung ein paar Sätze sagen wird. Anschließend würde ich gerne an Frau Dr. Lampe übergeben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Herr Dr. Hofmann.

Herr Dr. Hofmann (BioMarin): Ich komme von YES Pharma Consulting. Wir beraten die Firma BioMarin zu dem entsprechenden Wirkstoff.

Ich will zum Schwerpunktthema der Bewertung kommen, und zwar zur Bewertung des klinischen Teils des Dossiers. Das sind die Auswertung des primären Endpunktes und zusätzliche Analysen, die BioMarin nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin durchgeführt hatte. BioMarin konnte durch diese Auswertung und auch die zusätzlichen

Auswertungen nachvollziehbar einen beträchtlichen Zusatznutzen für Vimizim gegenüber dem Standard of Care belegen. Streitig ist nach den Kommentaren in der Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses, ob die zusätzlich durchgeführten Analysen in die Bewertung aufgenommen werden können. Der Standpunkt des Herstellers ist ganz klar, dass ein Ausschluss dieser Analysen sowohl den Standards der evidenzbasierten Medizin als auch den rechtlichen Grundlagen der Nutzenbewertungen und den bisherigen Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses selbst widersprechen würde.

Zum Detail. Im Rahmen der Zulassung konnte der Hersteller eine signifikante Verbesserung für den primären Mobilitätsendpunkt nachweisen, die von der CHMP als klinisch relevant eingeschätzt wird. Für den Endpunktparameter Sechs-Minuten-Gehstrecke liegen für diejenigen Patienten, die unter der seltenen Erkrankung Mucopolysaccharidose IV A leiden, jedoch noch keine validierten Responsekriterien vor. Dies ist für ein Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden, die sowohl als Erstes in der Arzneimittelklasse als auch als Erstes in der entsprechenden Patientenpopulation angewendet werden, in der Regel auch nicht zu erwarten. Das Ausmaß eines Zusatznutzens kann jedoch trotz Fehlen von klassischen Responderanalysen mit alternativen Methoden dargestellt werden und eine Aussage zur therapeutischen Relevanz des Behandlungseffekts zulassen.

Zurzeit können stetige Endpunktparameter beim Fehlen von validierten Reponsekriterien in andere Effektgrößen umgewandelt werden, die im Idealfall eine Aussage zur klinischen Relevanz zulassen. Ein Beispiel hierfür ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss selbst häufig verwendete Umwandlung in ein Hedge's g.

Ein paar Kommentare zu dem Hedge's g. Hedge's g ist ein Maß, das ausschließlich auf statistischen Größen beruht. Es ist ein Maß für die Sensitivität eines klinischen Messinstrumentes, Änderungen zu detektieren, nicht mehr und nicht weniger. Voraussetzung für die Anwendung eines Hedge's g ist die Normalverteilung der Daten. Ist die nicht gegeben, kann ein Hedge's g nicht angewendet werden. Änderungen von Therapieeffekten werden unter Verwendung von Hedge's g nur auf der Populationsebene gemessen, Aussagen für individuelle Patienten sind hier nicht möglich.

Die Cut-offs, die für diese Effektgröße verwendet werden und die von den circa 30 Jahre alten Arbeiten von Cohen stammen und zur Ableitung der klinischen Relevanz dienen, wurden niemals in klinischen Studien validiert. Aussagen zur klinischen Relevanz sind also mit einem Hedge's g nicht oder zumindest nicht universell möglich. Hedge's g ist also ein schlechtes Instrument zur generellen Ausmaßabschätzung von klinisch relevanten Effekten in unterschiedlichen Populationen, für unterschiedliche Endpunkte und für unterschiedliche Studien.

BioMarin hat anders als bei der Verwendung eines Hedge's g im Modul 4 eine wissenschaftlich begründbare Methodik eingesetzt, die zur Umwandlung in quantifizierbare Effektgrößen dient. Die Therapieunterschiede werden hierbei als robuste Effektgröße dargestellt, in diesem Fall als Mann-Whitney-Effektgröße. Es können neben Mittelwertsunterschieden auch andere Parameter als Mann-Whitney-Effektgröße dargestellt werden. Die Mann-Whitney-Effektgröße ist unabhängig von der Messskala und von der Verteilung der Daten. Eine Voraussetzung der Normalverteilung ist nicht gefordert. Nachfolgend in der Methodik wird die Mann-Whitney-Effektgröße in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier in eine dichotome Effektgröße umgewandelt, nämlich in eine Proportional Odds Ratio. Eine signifikante Proportional Odds Ratio, die für die gesamte Verteilung der jeweiligen Behandlungsarme gilt, lässt

unter bestimmten Bedingungen eine Aussage zu klinisch relevanten Effekten zu. Zudem ist durch weitere Umwandlung der Proportional Odds Ratio in relative Risiken auch eine Aussage zur klinischen Relevanz auf individueller Patientenebene möglich.

Formell methodisch entspricht der Ansatz der Umwandlung in die Effektgröße Hedge's g exakt dem Ansatz, der vom Hersteller durchgeführt wurde. In dem vorliegenden Fall besteht der einzige Unterschied darin, dass in eine dichotome Effektgröße umgewandelt wurde, nämlich in eine Proportional Odds Ratio. Die Quantifizierung der kontinuierlichen Verteilungskurve mittels der Proportional Odds Ratio ist aber aussagekräftiger und auch robuster als die Verwendung eines Hedge's g .

Die Kommentierung der von BioMarin durchgeführten Auswertung in der Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist daher nicht nachvollziehbar. Es wird nämlich die Quantifizierung der kontinuierlichen Verteilungskurven mittels der Proportional Odds Ratio in der Bewertung als eine Post-hoc-Analyse dargestellt und daher nur als supportiv gewertet. Dies impliziert den Ausschluss aus der quantitativen Bewertung und suggeriert auch, dass der pharmazeutische Unternehmer multiples Testen durchführt und damit eine Vergrößerung des Fehlers erster Art verursacht, mit anderen Worten: potenziell falsch positive Resultate generiert.

Dies ist aber gerade nicht der Fall. Es ist internationaler Standard der evidenzbasierten Medizin, die gesamte vorliegende Evidenz zu bewerten und hierfür Effektgrößen zu bilden, um eine möglichst genaue Bestimmung des Therapieeffektes zu ermöglichen. Die Daten zur Auswertung der kontinuierlichen Verteilungsfunktionen selbst für die Gesamtpopulationen der Studienarme sind identisch mit den Daten zur Auswertung des primären Endpunktes und stammen aus derselben Population, nämlich aus der konservativen ITT-Population. Es wird also derselbe Endpunkt mit demselben Datensatz für dieselbe Patientenpopulation ausgewertet. Das Risiko, falsch positive Aussagen zu generieren, gibt es in diesem Fall nicht.

Der G-BA führt selbst regelhaft in der frühen Nutzenbewertung die Umwandlung von stetigen Endpunkten in ein Hedge's g durch, wie schon erwähnt, und verwendet diese Effektgröße zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens. Dies entspricht exakt dem Ansatz des pharmazeutischen Unternehmers. Der pU wandelt den stetigen Parameter des primären Endpunkts, der Sechs-Minuten-Gehstrecke, in eine messbare Effektgröße um, nämlich die Proportional Odds Ratio.

Der G-BA hat in seiner Bewertung vom 1. Juni 2014 die Methodik der Dichotomisierung des primären Endpunktes per se als sachgerecht bewertet. Dem kann sich der pharmazeutische Unternehmer anschließen.

Der Intention des G-BA, die vorgelegte Quantifizierung des Zusatznutzens mittels einer dichotomen Effektgröße aus der Bewertung auszuschließen, ist jedoch entschieden entgegenzutreten. Die in der Bewertung von Vimizim vorgebrachten Einwände wären ja in direktem Widerspruch zur Vorgehensweise des G-BA bei anderen Bewertungen.

Selbst das IQWiG hat im Methodenpapier einen Ansatz der Dichotomisierung vorgeschlagen, mit dem Ziel, stetige Endpunkte bei fehlenden Responsekriterien quantifizieren zu können. Die in der Bewertung von Vimizim vorgebrachten Einwände wären also auch im direkten Widerspruch zu den methodischen Empfehlungen des IQWiG.

Zusammenfassend ist Folgendes zu sagen: Die Methodik der Dichotomisierung ist durch den G-BA als sachgerecht eingestuft worden. Die Resultate der Dichotomisierung, die Herr Look

schon erwähnt hatte und die zumindest in einer Teilpopulation zu dramatischen Verbesserungen führen – 50 Prozent Verbesserung – und die einen beträchtlichen Zusatznutzen zeigen, müssen aber auch in der Bewertung berücksichtigt werden. Eine abweichende Vorgehensweise würde die Konsistenz der Methodik und der Bewertungspraxis des G-BA sonst völlig infrage stellen. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Hofmann. – Bevor wir eine Fragerunde einleiten, habe ich von mir aus eine Frage, Herr Look. Ich bin von Haus aus Jurist, kein Mediziner. Ich habe das mit der kurzen Behandlungsdauer von 24 Wochen nicht verstanden, wieso dieses Intervall so relativ kurz ist.

Herr Look (BioMarin): Weil die Patienten durch ihre multifaktorielle Erkrankung im Schnitt mehrfach im Jahr Operationen an verschiedenen Organsystemen brauchen. In der Studie zur Erkenntnis der Erkrankung, der Natural-History-Studie, die wir durchgeführt haben, hat sich herausgestellt, dass es ein mögliches Zeitfenster gibt, das aber nicht länger als 24 Wochen zu ziehen ist, weil ansonsten den Patienten notwendige Operationen länger als ethisch vertretbar vorenthalten werden müssten, nur damit der pharmazeutische Hersteller eine längere Beobachtungsdauer hat und vielleicht bessere statistische Signifikanzen hinbekäme. Das war der Hintergrund, die Laufzeit dieser Studie so kurz zu wählen. Das hat die Wahl des primären Endpunktes sehr stark determiniert.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke. – Frau Lampe, ich habe an Sie eine Frage. Sie sind eben schon angesprochen worden. Sie haben aus Ihrer klinischen Betrachtung auf andere Effekte hingewiesen, jedenfalls in der Stellungnahme. Ein Thema war die bessere Atmung. Vielleicht können Sie das nochmals thematisieren und erläutern.

Frau Dr. Lampe (ZSE Wiesbaden): Ich habe im Rahmen der Zulassungsstudie 15 Patienten betreut und sie in der Studienphase in ihrem Verlauf beobachtet. Ich kann sagen, dass auffällig war, was in den klinischen Studienergebnissen nicht gezeigt werden kann. Es sind Patienten, die 1 m groß sind, die einen unheimlich kleinen Thorax haben, die kein Lungenvolumen haben. Der Thorax ist durch die skelettalen Veränderungen steif. Das heißt, diese Patienten haben per se Probleme mit der Atmung. Dazu kommen die engen Atemwege und häufige Infekte. Diese Patienten haben Schwierigkeiten, einen ganzen Satz zu sagen, ohne nach jedem zweiten Wort Luft zu holen, weil das Lungenvolumen einfach nicht groß genug ist. Was mich in dieser Zeit sehr begeistert hat, war, dass die Patienten zunehmend länger sprechen konnten, auch ganze Sätze, ohne zwischenzeitlich atmen zu müssen. Das war ein Effekt, der sehr auffällig war und bei den Patienten durchgehend zu verzeichnen war. Patienten konnten ganze Sätze sprechen, ohne nach jedem zweiten Wort nach Luft zu schnappen.

Die andere Sache ist, dass ich eine Patientin habe, die gehunfähig ist, aber die wir behandelt haben, nicht in der Studie, sondern jetzt im Anschluss nach Zulassung. Sie hat eine 24-Stunden-Beatmung. Sie ist nach vier Infusionen zumindest für drei Stunden am Tag ohne die Beatmung. Die Tendenz ist steigend. Das bedeutet für die junge Frau, die in einem elektrischen Rollstuhl sitzt, die vorher studiert hat und durch eine OP-Komplikation im Rollstuhl sitzt, dass sie mehrere Stunden am Tag ohne ihre Beatmungsmaschine ist und sich mit ihrem Elektrorollstuhl in der Wohnung frei bewegen kann, ohne dass sie die Maschine mitnehmen muss und das Maschinengeräusch hat.

Das sind bezüglich der Atmung die wesentlichen Effekte, die ich gesehen habe. Dazu kommt, dass viele Patienten in der Zulassungsstudie mit ihrem Rollstuhl zu den Infusionen gekommen sind. Viele Patienten waren nach einer gewissen Zeit in der Lage, den Rollstuhl kurzzeitig zu verlassen und – das Studienzentrum war im ersten Stock – mit Aufzug dort hinzukommen und hineinzulaufen, ohne dass der Rollstuhl benötigt wurde. Auch sind Patienten aus dem Rollstuhl aufgestanden und waren viel fitter und aktiver. Die Ausdauer hat sich verbessert. Ausdauer ist nicht nur Gehstrecke, sondern Ausdauer ist auch Atmung, ist die kardiale Situation, besseres Schlafen, sich fitter und aktiver fühlen. Es ist eine Speichererkrankung, das heißt, es gleicht einer schleichenden Vergiftung. Es ist eine fortschreitende Vergiftung der Zellen, deren Funktion im Körper gestört ist. Wenn man das durch eine Medikation aufhalten oder zumindest verlangsamen kann, ist das ein Riesenerfolg. Das sehen wir auch bei den anderen MPS-Patienten, also den anderen Formen, die eine Enzyersatztherapie bekommen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Wenn ich es richtig in Erinnerung habe, haben Sie darauf hingewiesen, dass der Einsatz von Schmerzmitteln geringer ist.

Frau Dr. Lampe (ZSE Wiesbaden): Ja.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Haben Sie dazu Zahlen, Fakten, Statistiken, Verlaufsstatistiken etc., gibt es das?

Frau Dr. Lampe (ZSE Wiesbaden): Das ist in den Studienprotokollen erfasst worden. Ich persönlich habe die nicht. Da müsste ich an die Firma BioMarin verweisen. Wir haben die Patienten vor jeder Infusion gefragt, wie viel Schmerzmittel sie eingenommen und benötigt haben. Das ist bei den Patienten, die ich gesehen habe, deutlich zurückgegangen. Zum Teil haben die Patienten auch gar kein Schmerzmittel mehr benötigt.

Herr Look (BioMarin): Ich kann zu Ihrer Frage, Herr Vöcking, nach dem Gebrauch von Schmerzmitteln vielleicht noch eine Ergänzung geben. In den Self Reported Outcome Data ist das von den Patienten abgefragt worden. Da wurde von einigen Patienten berichtet, dass sie weniger Schmerzen haben und auch weniger Schmerzmittel verwendet haben. In der Gesamtauswertung ist keine Signifikanz zu verzeichnen. Es sind Einzelfallberichte.

Vielleicht noch eine ganz kurze Ergänzung zu der Atemsituation und den Lungenfunktionsparametern. Wir sehen in der Dreijahreslangzeitbeobachtung der Patienten auf Elosulfase alfa, dass eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktionsparameter da ist, was natürlich nicht in der Kontrollphase des Studienprogramms ist, aber diese Daten sind auf jeden Fall schon jetzt zu sehen. Wir wissen von den anderen Enzyersatztherapien, dass eine Verbesserung der Atemparameter typischerweise drei Jahre und länger dauert, um eine Signifikanz zu erreichen. In den anderen Enzyersatztherapien für Morbus Hunter und Maroto-Lami sind diese Daten in der Langzeitbeobachtung signifikant belegt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Der nächste Fragesteller auf meiner Liste ist Herr LangHeinrich.

Herr Dr. LangHeinrich: Ich habe zunächst eine Verständnisfrage. Die eingeschränkte Atmung ist in erster Linie darauf zurückzuführen, dass der Thorax zu klein und starr ist, nicht elastisch. Worauf ist die Verbesserung der Atmung zurückzuführen? Ist die Beeinträchtigung

durch die eingelagerten Substanzen am Knochen reversibel, wird die Einlagerung durch die Behandlung korrigiert, oder wie erklärt sich das?

Dann habe ich eine zweite Frage, ein ganz weiter Sprung. Sie fangen erst mit einer Behandlung oberhalb von fünf Jahren an. Ist das entsprechend der Zulassung, oder hat das einen anderen Grund? Denn bei dieser Krankheit, die ja von Geburt an besteht, würde sich anbieten, die Behandlung von Geburt an durchzuführen. Denn in den ersten fünf Jahren dürfte schon einiges Negative passieren.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet? – Herr Look, Sie als Vertreter von BioMarin?

Herr Look (BioMarin): Ich würde darum bitten, dass Frau Dr. Lampe den Teil mit der Funktionalität der Atmung beantwortet. Ich beantworte den Teil zu dem Studienprogramm. Das Studienprogramm ist in mehrere Teilstudien geteilt worden. Wir haben tatsächlich eine Studie bei Kindern unter fünf Jahren durchgeführt. Die ist aber von der Kernstudie abgekoppelt, der MOR-004-Studie, und zwar wegen der Einschlussparameter. Denn da war eine Gehstrecke von 30 m Minimum in sechs Minuten bis 325 m Maximum verlangt war. Es gibt Kinder in dieser Altersgruppe, die noch gar nicht gehen können. Deswegen ist das abgetrennt. Das Programm ist aber mittlerweile abgeschlossen. Natürlich stimmen wir Ihnen voll zu: Wenn ein Kind wissentlich mit einer solchen Erkrankung zur Welt kommt, macht es durchaus ganz viel Sinn, diese Therapie sofort zu beginnen, wenn dieses Kind zur Welt gekommen ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Look, wann gibt es diese Daten für Kinder?

Herr Look (BioMarin): Ich antworte mit Herrn Jain zusammen. Die Interimergebnisse sind auf einem Meeting vorgestellt worden. Anfang nächsten Jahres erwarten wir das in publizierter Form.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Lampe, wollen Sie sich zur Lunge und dem Lungenvolumen äußern? – Bitte.

Frau Dr. Lampe (ZSE Wiesbaden): Es ist nicht nur die skelettale Veränderung, die den Thorax steif macht und die die Atmung behindert, sondern es sind auch die Lungengerüstveränderungen. Die Glykosaminoglykane, also der Stoff, der abgelagert wird, ist der Baustoff des Bindegewebes oder die Grundsubstanz im Prinzip aller Gewebe; also ist die Lunge natürlich auch betroffen. Wenn die Zellen ausgewaschen oder von einem Teil des Speichermaterials befreit werden können – das geht nicht immer, und wenn bestimmte Defekte da sind, kann man die nicht rückgängig machen –, ist Ihre Frage berechtigt, warum nicht unter fünf Jahren. Das ist natürlich unser Ansatz. Es gibt auch Geschwisterstudien von Patienten, die direkt nach der Geburt anfangen, und Patienten, die später anfangen. Deutlich besser ist die Situation der Kinder, die sehr früh anfangen. Bezüglich der Lunge hat das auch etwas mit den Atemwegen an sich zu tun. Die Patienten haben eine Engstellung oder eine gewisse Weichheit der Luftröhre, die zu Atemproblemen führt. Die Ablagerung in den Schleimhäuten der oberen Atemwege führt natürlich auch dazu, dass es zu einer Beeinträchtigung der Atmung und der Sauerstoffzufuhr kommt. Die Patienten profitieren, indem aus den Atemwegen das Speichermaterial entfernt wird oder sich nicht weiter abgelagert, indem die Atemwege weiter werden, es weniger Infekte gibt. Auch dadurch wird die Atmung deutlich besser.

Herr Look (BioMarin): Ich habe noch einen Nachsatz; das habe ich eben bei der Beantwortung nicht gesagt. Die Zulassung ist nicht auf eine Altersgruppe beschränkt, sondern gilt ab Geburt, ab null Jahre.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Ich hatte zwei Fragen. Frau Dr. Lampe hat vorhin ausführlich erläutert, dass die 15 Patienten, die sie betreut hatte, relativ deutlich äußern, dass sie länger reden können, dass sie bemerken, dass sie weniger Atemnot haben, dass sie ein besseres Schlafverhalten haben. Es stellt sich mir die Frage: Warum hat der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen der Studie nicht die Lebensqualität oder Ähnliches erhoben, um gerade diese vielleicht Kurzzeiteffekte, die bei der Atmung objektiv oder objektivierbar langzeiteffektmäßig nicht so schnell nachweisbar sind, zu erfassen, warum haben Sie keine LQ, Lebensqualität, erhoben? Die Patienten sind älter als fünf, im Median waren sie, glaube ich, 14. Da wäre es möglich gewesen.

Herr Look (BioMarin): Wir haben in der Tat im Rahmen dieser Zulassungsstudie Lebensqualitätsbeobachtungen durchgeführt. Das ist mit dem MPS-HAQ-Fragebogen geschehen. Da sind aber nicht in allen Domänen signifikante Ergebnisse herausgekommen. Die Ergebnisse zu den Aktivitäten des Alltags zeigen die ausdrucksstärksten Ergebnisse, wo Fähigkeiten erlangt werden oder verbessert sind, wie unabhängiger sein, zum Beispiel zur Toilette zu gehen oder ein Glas zu öffnen, sich die Fingernägel zu schneiden. Aber die Parameter, was das Atemverhalten oder die Atemfähigkeit angeht, sind, soweit mir das vorliegt, nicht in der Signifikanz gekommen. Ich kann dazu aber gern noch weitere Details übermitteln. Auch wenn Sie an den Dreijahresergebnissen Interesse haben, können wir sie für Sie zu diesem Punkt aufbereiten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Es wäre natürlich interessant, im Rahmen der Verblindungsphase zu sehen, was es an Lebensqualitätsunterschieden gibt.

Ich habe eine zweite Frage bezüglich des Sechs-Minuten-Gehstreckentests. In der Studie ist ein nicht unerheblicher Anteil Rollstuhlpflichtiger gewesen, wie ich das verstanden habe, und 30 Prozent der Patienten hatten Gehhilfen. Haben Sie Auswertungen, die das berücksichtigen? Wie haben Sie letzten Endes diesen Test für Patienten mit Gehhilfen durchgeführt? Da gibt es auch in der Nutzenbewertung eine Passage, wo das beschrieben ist, dass diejenigen, die Gehhilfen benutzt haben, sie auch später benutzen müssen. Gab es von Ihnen eine Subgruppenauswertung, wenn das überhaupt geht? Denn ich gehe davon aus, bei Gruppengrößen um die 60 Patienten pro Arm und 30 Prozent mit Gehhilfen bzw. 15 Prozent mit Rollstuhl werden die Gruppen relativ klein. In den EPARs sind relativ große Unterschiede in den Effekten aufgetaucht, in diesen verschiedenen Ausgangsstadien, rollstuhlpflichtig, gehhilfepflichtig. Haben Sie da noch Daten und Auswertungen gemacht? Wie würde das stratifiziert? Wie können Sie die Homogenität oder die Robustheit dieses Effektes darstellen, dass der über alle Patientengruppen gleichförmig ist oder nur einige wenige mit kleinerer Gehstrecke zu Beginn profitiert haben? Gibt es da Daten?

Frau Dr. Lampe (ZSE Wiesbaden): Ich denke, die Daten wird Herr Look präsentieren. Ich war damals an der Universität Mainz und habe diese 15 Patienten betreut. Wir haben keine

Gehhilfen zugelassen. Aber das hat jedes Studienzentrum für sich eingerichtet. Wir haben orthopädische Schuhe zugelassen, aber keine Gehstützen. Die Patienten sind im Schnitt im natürlichen Verlauf etwa ab 14 Jahren rollstuhlpflichtig. Aber das bedeutet nicht, dass die Patienten den ganzen Tag im Rollstuhl sitzen. In der Regel ist es so, dass die Patienten zunehmend mehr den Rollstuhl gebrauchen, bis sie endgültig im Rollstuhl sitzen und nur einige Schritte gehen können. An der Studie teilnehmen konnten nur die Patienten, die fähig waren, sich 30 m eigenständig fortzubewegen, sodass ein Effekt gezeigt werden konnte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Frau Lampe.

Herr Look (BioMarin): Die Beobachtung der Patienten ist tatsächlich während der Studienphase für alle Patienten als Sechs-Minuten-Gehtteststrecke gemessen worden. Die Ergebnisse sind bei den Patienten in der Beobachtungsphase abgefragt worden, in der MPS-HAQ-Anfrage, wie oft sie auf ihren Rollstuhl angewiesen waren, ob sie sich zum Teil verbessert haben und nicht mehr ständig, sondern nur noch gelegentlich auf ihren Rollstuhl angewiesen waren. Da hat es eine Verbesserung in der Gruppe der Patienten gegeben, die einmal wöchentlich eine ERT-Gabe bekamen. Auch in der Langzeitbeobachtung nach 72 Wochen hat sich eine Verbesserung bei 54 Prozent der Patienten im Rahmen der Studie gezeigt, die auf den Rollstuhl angewiesen waren, die dann weniger auf ihren Rollstuhl angewiesen waren.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Look. Herr Look, Sie haben eben Dreijahresdaten erwähnt. Liegen die vor, oder sind die neu?

Herr Look (BioMarin): Die sind neu. Die sind in dem ersten Dossier noch nicht verfügbar gewesen. Sie sind aber mit unserer schriftlichen Stellungnahme eingereicht worden. Wenn Interesse besteht, können wir noch mehr Details nachreichen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Olberg, Sie haben sich gemeldet.

Frau Olberg: Ich möchte auf die Lebensqualität zurückkommen, auf den Aspekt Schmerz. Sie haben – für mich ein bisschen verwirrend – erwähnt, dass Sie die Lebensqualitätsdaten mit dem MPS-HAQ erhoben haben. Im Dossier ist es allerdings explizit unter Morbidität aufgeführt, also unter dem Endpunkt Morbidität. Da würde ich jetzt nachfragen: Wo muss ich dieses Instrument einordnen, was hatten Sie als primäres Ziel mit diesem Instrument? Es ist klar, und wir haben es gehört, die Erkrankung ist sehr schwer, mit sehr vielen Einschränkungen, die die Lebensqualität betreffen. Haben Sie irgendwo in der Studie Schmerzen separat erhoben, als separaten Endpunkt, haben Sie das betrachtet, haben Sie dazu Daten? – Das wäre zur Lebensqualität eine Frage, die ich hatte.

Konkret zur Auswertung des MPS-HAQ hatten Sie einen Mobilitätsscore berechnet und dann zwei Fragen zur Benutzung des Rollstuhls abgetrennt. Können Sie erläutern, was die Rationale dahinter war, diesen Fragebogen zu trennen und nicht einen Gesamtscore zu zeigen und dann die Fragen separat zu betrachten? Es war mir von Ihrem Vorgehen her nicht so ganz klar, was Sie damit zeigen wollten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Es war also die Frage: In welche Richtung ging der Fragebogen, Morbidität oder Lebensqualität? Das Thema Schmerzen hatten wir schon thematisiert, aber vielleicht können Sie nochmals deutlicher machen, was an Daten und Fakten erhoben worden ist.

Herr Dr. Hofmann (BioMarin): Ich glaube, es ist ganz klar, wenn man sich den Lebensqualitätsparameter anschaut. Es gibt keine Responsekriterien für den MPS-HAQ. Primär war die Idee, dieses Instrument einzusetzen, um die einzelnen Dimensionen zu verfolgen, aber nicht die Lebensqualität.

Zu Ihrer zweiten Frage, den Schmerzen. Die Schmerzen wurden in der Studie als Nebenwirkungen erhoben. Es war kein Ziel, die Schmerzen als Endpunkt zu verfolgen, insbesondere in einer Studienpopulation, die so klein ist, und in einer Studie, die über so kurze Dauer durchgeführt wird. Mit der Power dieser Studie wäre es unmöglich, mit den Standardinstrumenten, mit dem MPS oder NRS, einen signifikanten Unterschied zu zeigen, auch wenn einer da wäre.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Olberg, alles beantwortet? – Okay. Dann Herr Heckemann.

Herr Dr. Heckemann: Hier geht es um ein seltenes Krankheitsbild, das auch bei Ärzten kaum einer so richtig kennt. Aus diesem Grunde traue ich mir eine Frage zu stellen, die vielleicht ein bisschen dumm sein kann, aber ich versuche es. Wir hatten das Thema Responseparameter, er liegt irgendwo zwischen dem harten Endpunkt und dem Surrogatparameter. Wir wollen am liebsten den harten Endpunkt, dort, wo es geht. Ich will jetzt einmal in die gegenläufige Richtung. Ich will fragen, ob es den Surrogatparameter gibt. Rein theoretisch könnte man sich das vorstellen. Meine Frage ist einfach: Kann man die Glykosaminoglykane im Serum bestimmen, sind die in diesem Krankheitsbild erhöht? Falls ja: Sind die unter der Therapie wieder erniedrigt, erreichen die den Normenbereich? Das sind theoretische Fragen, die dazukämen und die mir sagen können, inwiefern ich darüber rein theoretisch einen Dauereffekt habe. Wenn es so wäre, wäre es ähnlich wie beim Diabetes, wo das Insulin fehlt und dadurch der Zucker zu hoch ist. Beim Diabetes ist es so, dass wir wissen, auch wenn wir das ausgleichen, ist derjenige trotzdem nicht gesund und hat im Allgemeinen trotzdem nicht die normale Lebenserwartung. Aber funktionieren solche Dinge hier auch? Das würde mich einfach prinzipiell interessieren.

Herr Look (BioMarin): Ja, das ist durchgeführt worden. Das war in der Tat einer der anderen Endpunktparameter, nämlich die Absenkung des Urinkeratansulfatspiegels als Maß dafür, wie das Medikament tatsächlich hilft, die Glykosaminoglykane, die im Körper akkumulieren, zu reduzieren. Die kann man messen, sie werden im Urin gemessen und sind bei Patienten mit Speichererkrankung jeweils spezifisch erhöht. Das ist auch bei Morquio A der Fall. Die Reduktion der Ausscheidung von Keratansulfat im Urin ist durch die Studienmedikation relativ rasch und auch signifikant auf ein Maß reduziert worden, das deutlich näher an dem normalen Spiegel ist. Man muss dazusagen, die verfügbaren Messungen von Glykosaminoglykanausscheidungen bei Morbus Morquio A sind sehr niedrig, von der Genauigkeit her etwas eingeschränkt, weil Patienten im fortgeschrittenen Lebensalter oftmals nur relativ gering erhöhte Werte haben, die zumindest durch die Messungen nicht genau erfasst werden. Deswegen haben wir uns im Rahmen dieser Studie für eine stabile und besser messbare Fraktion entschieden, und die ist durch die ganze Studiendauer gesenkt gewesen und auch in allen Langzeitbeobachtungen weiterhin signifikant auf dem niedrigen Niveau, das direkt nach Beginn der Studie erreicht war.

Herr Dr. Heckemann: Eine Nachfrage. Ist das auf den Wert bei einem Gesunden zu senken, oder wo liegt das im Verhältnis?

Frau Dr. Lampe (ZSE Wiesbaden): Bei den MPS-IV-Patienten weiß ich es nicht genau. Bei den anderen Mucopolysaccharidosen nutzen wir das tatsächlich, zum einen als erstes diagnostisches Screening, ob die Ausscheidungsprodukte im Urin erhöht sind. Das ist bei Morbus Morquio ein bisschen anders, weil die Ausscheidung an sich deutlich geringer ist als bei den anderen Formen der Mucopolysaccharidosen. Wir nutzen das auch als Verlaufsparemeter, um zu sehen, ob eine Therapie regelmäßig gegeben wird und ob tatsächlich ein Effekt da ist. Man kann das zum Beispiel bei anderen Formen sehen, wo eine Knochenmarktransplantation möglich ist, die nicht anschlägt, dass diese Werte wieder ansteigen. Es wird schon als Maß genommen. Das ist beim Morbus Morquio ein bisschen schwieriger, weil die Werte nicht in diesem Maße erfüllt sind wie bei anderen MPS-Formen. Aber es wird benutzt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich habe eine ergänzende Frage dazu. Wie lange haben Sie diese Werte beobachtet? Die können Sie theoretisch länger beobachten als 24 Wochen.

Herr Look (BioMarin): Die werden weiterhin beobachtet, die ganze Zeit, so lange die Verlängerungsphase dieser Studie gelaufen ist. Denn auch die MOR-005-Studie ist in den allermeisten Zentren jetzt abgeschlossen. Es ist das die ganze Zeit mit beobachtet worden. Die 40-prozentige Reduktion ist auch die ganze Zeit erhalten geblieben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, danke. – Herr Schwenzer.

Herr Dr. Schwenzer: Ich wollte nachfragen. Sie haben öfter auf die langfristigen Effekte abgestellt und gesagt, die Studiendauer war zwar sehr kurz, aber es zeigt sich langfristig ein positiver Effekt. Ich habe die Daten der MOR-005-Studie vorliegen und sehe eher nach einem Anstieg gerade im primären Endpunkt, Sechs-Minuten-Gehtest, einen Abfall zur Woche 48 und dann ein Verharren auf einem konstanten Niveau. Ähnlich ist es bei den respiratorischen Funktionen. Auch da hat man eher ein widersprüchliches Bild. Da ist es auch noch abhängig von den unterschiedlichen Dosierungen. Können Sie näher erläutern, wie diese Bilder zustande kommen und wie das in das Gesamtbild passt?

Herr Look (BioMarin): Zum ersten Teil der Frage. Die Verlängerungsphase der Studie, also die MOR-005-Studie, ist von den Ergebnissen her aufzutrennen: in die Intention-to-Treat-Population und in die Per-Protokoll-Population. In der Intention-to-Treat-Population ist eine ganze Reihe von Patienten, die, wie ich eingangs erwähnt habe, Operationen hatten, die das Ergebnis des primären Endpunkts im Durchschnitt nach unten ziehen. Wenn man sich die Per-Protokoll-Gruppe ansieht, die keine Operationen hatten, sieht man eine dauerhafte gleichbleibende Verbesserung im primären Endpunkt.

Den zweiten Teil der Frage würde ich Sie bitten zu wiederholen.

Herr Dr. Schwenzer: Mir ging es um die Parameter respiratorische Funktion, wo beispielsweise zwischen Woche 24 und Woche 48 die Ergebnisse bei der zweiwöchentlichen Dosierung und bei der wöchentlichen Dosierung deutlich auseinanderlaufen. Haben Sie dafür eine Erklärung?

Herr Dr. Hofmann (BioMarin): Wir haben in der schriftlichen Stellungnahme die Daten für den 72-Wochen-Datenpunkt präsentiert. Hier ist ganz klar zu sehen, dass für die restriktiven Lungenfunktionsparameter, also für die forcierte Vitalkapazität, ein deutlich signifikanter Ef-

fekt zu sehen ist gegenüber der Baseline, abgesehen von den Fluktuationen, die sich innerhalb dieses Zeitraums auf tun. Das sind alles Beobachtungen, die sich mit den klinischen Veränderungen bei anderen Enzyersatztherapien decken. Da sieht man über sehr lange Zeiträume, zumindest über drei Jahre, langfristige Verbesserungen, auch wenn sich die individuellen Parameter innerhalb dieses Zeitraums variabel bewegen. Der langfristige Trend ist bei allen Enzyersatztherapien deutlich erkennbar und zeigt sehr viel größere Veränderungen als zum Beispiel nach einem halben Jahr.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Hofmann, ich hatte Herrn Schwenzer so verstanden, dass es insbesondere um das Thema der unterschiedlichen Dosierung geht.

(Herr Dr. Schwenzer: Es würde mich interessieren, ob es dazu eine Erklärung gibt!)

Können Sie etwas zum Aspekt der unterschiedlichen Dosierung sagen? Herr Look, ich weiß nicht, ob Sie es jetzt beantworten wollen oder können.

Herr Look (BioMarin): Ich beantworte das nach Rücksprache mit meinem Kollegen, Herrn Jain. In der Verlängerungsphase haben wir eine Gruppe von verschiedenen Patienten, die einerseits aus der zweiwöchigen Initialphase kamen und dann zur wöchentlichen Therapie gewechselt sind. Daher macht es mehr Sinn, in dieser Verlängerungsphase tatsächlich auf die Patienten zu schauen, die die ganze Zeit die wöchentliche Therapie bekommen haben. In dieser Gruppe haben 24 von 33 Patienten eine 15,5-prozentige Verbesserung ihrer Atemfunktion. Deswegen sind wir am Ende in der Zulassung mit der wöchentlichen Dosierung hineingegangen und nicht mit der Dosierung alle zwei Wochen; denn wir haben gesehen, dass da die Effektivität nicht hinreichend ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ist die Frage beantwortet?

Herr Dr. Schwenzer: Möglicherweise ist die Beschriftung in dem Diagramm, das ich habe, falsch. Denn hier sehe ich genau den umgekehrten Effekt: Bei der zweiwöchentlichen Dosierung ist der Effekt positiv nach 48 Wochen, und bei der wöchentlichen Dosierung geht es wieder herunter. Deswegen habe ich nachgefragt. Es hätte sein können, dass bei der wöchentlichen Dosierung die Nebenwirkungen ausgeprägter sind, allergischer Art oder wie auch immer, dass das möglicherweise einen Einfluss auf die Atemfunktion hat. Deswegen meine intensive Nachfrage. Aber vielleicht ist die Grafik vertauscht. Das mag sein.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Vielleicht kann man da nachsehen. Das ist die Frage nach der Fundstelle: Wo ist das? Vielleicht können Sie das kommentieren.

Herr Dr. Schnorpfeil (BioMarin): Vielleicht gibt es ein Verständnisproblem. In der MOR-005 wurden alle Patienten wöchentlich dosiert, also auch die Patienten, die in der MOR-004-Ausgangsstudie eine zweiwöchentliche Dosierung hatten, wurden auf die wöchentliche Dosierung umgestellt, sodass alle Patienten in der Verlängerungsstudie die gleiche Dosierung erhalten haben. Dass dann, aufgrund der entsprechenden Vorbehandlung der Patienten Unterschiede zwischen den Gruppen entstehen, finde ich nicht wirklich überraschend.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich will nicht ausschließen, dass wir jetzt aneinander vorbeireden. Vielleicht kann man sich das jetzt einmal ansehen. – Herr Look.

Herr Look (BioMarin): Ich möchte gerne eine Ergänzung von Herrn Jain anfügen. Auch hier hat man die Datengruppen der ITT-Population und der Per-Protokoll-Population. In der Gruppe der Intention-to-Treat-Patienten sind welche dabei, die Operationen hatten und die aus den Testungen herausgefallen sind, die die Tests nicht machen konnten. Deswegen ist die Fallzahl deutlich heruntergegangen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das würde aber noch nicht die unterschiedliche Interpretation erklären. Meine Anregung wäre, dass Sie sich dieses Blatt anschauen, sodass wir nicht aneinander vorbeireden.

(Herr Dr. Schwenzer reicht den Teilnehmern von BioMarin ein Papier)

Die Zwischenzeit könnte Herr Müller nutzen, um seine Frage zu stellen.

Herr Müller: Es ist jetzt häufiger angesprochen worden, dass Sie von der ITT-Analyse abgewichen sind. Ich finde schon auffällig und möchte nachhaken, dass Sie in der ITT-Analyse in dem primären Endpunkt der Sechs-Minuten-Gehstrecke bei den 72-Wochen-Daten schlechter werden, dass Sie den Effekt, den Sie in der kurzzeitigen Anfangsphase erreichen, zum Teil wieder verlieren. Können Sie Angaben machen oder haben Sie Angaben gemacht, wie viele Patienten Operationen hatten, ob die in den Gruppen gleich verteilt waren, oder haben Sie möglicherweise inzwischen irgendwelche Registerdaten – vielleicht kann Frau Lampe auch etwas dazu sagen –, ob sich die Zahl der Operationen verringert. Man würde idealerweise annehmen, dass man mit einer solchen Therapie, wenn man Ergebnisse haben möchte, die beim Patienten ankommen, diese Operationen vermeiden kann. – Das ist die eine Frage.

Ich habe noch eine andere Frage an Frau Lampe. Ich finde eine auffällige Diskrepanz zwischen der positiven Darstellung, die Sie aus der Klinik berichten, und den doch eigentlich nicht deutlichen Ergebnissen, die wir in der verblindeten Phase haben. Wir haben die Fremdbeobachtung, Alltagsmobilität usw. Da sehen wir in den 24-Wochen-Daten keine Signifikanz. Ich hätte auch gern einen Kommentar zu dem Treppentest, der auch nicht signifikant ist. Wie können Sie sich das erklären? Braucht man länger, um solche Effekte zu haben, oder wie ist es zu erklären?

Frau Dr. Lampe (ZSE Wiesbaden): Zu meinen positiven Effekten. Es ist tatsächlich so, die Endpunkte, die man für eine Studie wählen kann, spiegeln nicht 100-prozentig das wider, was sich an Effekten ergibt. Der Sechs-Minuten-Gehtest ist ein quantitatives Maß für die Ausdauer eines Patienten. Ob weniger Operationen gebraucht werden, kann man erfassen. Aber inwieweit der Patient besser atmen kann, ist in der Studie nicht erfasst worden. Meine positiven Effekte beziehen sich darauf, dass Patienten, die vorher viel häufiger den Rollstuhl gebraucht haben, weniger Rollstuhlbedarf hatten. Das spiegelt sich im Sechs-Minuten-Gehtest wider; die Patienten konnten 22 m mehr laufen. Jetzt kann man sagen, 22 m sind nicht viel. Man darf nicht vergessen, die Patienten sind zwischen 1,00 m und 1,20 m groß, also wie ein dreijähriges Kind. Das heißt, wenn ein Erwachsener einen Schritt von 75 cm macht, sind das bei einem 1-Meter-Menschen zwei Schritte. Es ist also viel mehr Aktivität notwendig. Wenn die Patienten mehr Ausdauer haben, mehr laufen können, gewinnen sie erheblich an Lebensqualität. In der Lebensqualitätsstudie – ich hatte die im Dossier, glaube ich, als Vollpublikation angehängt; unabhängig von der Zulassungsstudie – haben wir 47 Patienten über Lebensqualität befragt. Es war ganz eindeutig, dass die Patienten, die Kinder, die die ganze Zeit oder fast nur noch den Rollstuhl benutzen wollten, eine Lebensqualität von

nahezu null angegeben haben. Das heißt, sie haben eine erhebliche Einschränkung für ihr Leben gesehen. Das ist mein Eindruck gewesen. Dass sich der Endpunkt, der Sechs-Minuten-Gehtest, signifikant geändert hat, zeigt, dass die Patienten einfach fitter und mobiler waren.

Zum Treppentest ist vielleicht zu sagen, dass man nicht vergessen darf: Treppenstufen sind zum Teil unterschiedlich hoch. Ich weiß nicht, inwieweit das in dem Gehtest standardisiert war. Man darf nicht vergessen, die Patienten sind 1 m groß, haben schlaffe Gelenke und deformierte Gelenke. Durch die Schlaffheit der Gelenke können die Muskeln nicht gut anspringen und ansetzen und Kraft entwickeln. Das bedeutet, die Hebelwirkung ist so schlecht, dass es für die Patienten unheimlich schwierig ist, Treppen zu steigen, einfach von der Mechanik her, von der Grundvoraussetzung der Gelenke her. Von daher ist die Frage, inwieweit der Treppentest ein geeignetes Maß ist, um eine Verbesserung darzustellen. Es gab eine Verbesserung um 1,1 Stufen, was nicht signifikant war. Aber aus meiner ärztlichen Sicht würde ich denken, das hat tatsächlich mit der Hebelwirkung und der Mechanik zu tun, dass die Patienten einfach aufgrund der schlaffen Fuß- und Kniegelenke nicht in der Lage sind, Treppen gut zu steigen.

Herr Look (BioMarin): Ich würde das gerne ergänzen. Der Endpunkt ist primär deswegen zustande gekommen, weil sich in der Phase-I/II-Studie ganz gute Effekte beim Drei-Minuten-Treppensteigttest gezeigt haben. Diese Studien sind in Großbritannien durchgeführt worden, wo ganz viele Leute daran gewöhnt sind, Treppen zu steigen. Die Phase-III-Studie ist sehr viel weiter aufgezogen worden und ist in vielen Ländern durchgeführt worden, wo Treppen eher Mangelware sind und die Leute deswegen weniger Erfahrung damit haben, Treppen zu steigen. Dieser Test hat schlicht die Signifikanz nicht erreicht. Die Gründe, die Frau Dr. Lampe gerade ausgeführt hat – die schlechte Hebelwirkung über die Kniegelenke – sind sicherlich ein ergänzender Punkt dazu.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das Thema Operationen steht noch aus.

Herr Look (BioMarin): Wir haben Operationen in den Gruppen mit erfasst. Wir sehen leichte Anzeichen dafür, dass Operationen in der Gruppe der wöchentlich infundierten Patienten später durchgeführt werden. Es liegen aber noch keine Daten darüber vor, ob eine Signifikanz in Richtung weniger Operationen herauskommt. Dafür sind die Daten nicht aussagekräftig genug. Wir beobachten das aber weiter. Wir beobachten in der Registerstudie, die wir durchführen, sowohl das Thema Schmerz als auch die Anzahl von Operationen und auch die Dauer von Heilung oder Wiedergenesung nach einer Operation.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Look. – Was hat die Nachfrage von Herrn Schwenzer ergeben, Auswertung der Tabelle/Statistik? Gibt es dazu jetzt einen Kommentar?

Herr Dr. Hofmann (BioMarin): Ich glaube, wir konnten das klären. Die Frage ist: Gibt es allergische Reaktionen, auch Langzeitreaktionen auf dieses Arzneimittel, die sich insbesondere auf Lungenfunktionsparameter auswirken? Sind die Werte, die wir uns gerade noch einmal angeschaut haben, dafür repräsentativ? Es gibt keine negative Auswirkung auf die Lungenfunktion von allergischen Reaktionen, im Gegenteil, wir sehen zumindest die forcierte Vitalkapazität, die die restriktive Lungenfunktionsstörung betrifft, signifikant verbessert schon nach 72 Wochen, zumindest in dem Arm, der die Patienten enthält, die seit Beginn der MOR-

004-Studie das Arzneimittel bekommen haben. Auch für die MVV gibt es keine Verschlechterung. Der natürliche Verlauf wäre ja eine Verschlechterung. Wir sehen zwar bei der Woche 72 noch keine signifikante Verbesserung, aber der Trend geht in dieselbe Richtung, ähnlich wie bei anderen Enzymersatztherapien.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Hofmann. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Einige Fragen wurden schon beantwortet. Vielleicht noch ein kleiner Kommentar zu dem Treppensteigen. Wir gehen davon aus, dass die Sachen standardisiert erhoben werden und nicht jeder die Treppe nimmt, die er gerade zur Verfügung hat. Hier geht es auch um Placebo vs. Arzneimittel. Vielleicht noch eine Frage. Aus dem Grund, den wir gerade gehört haben, wären die Lebensqualitätsdaten sehr wichtig gewesen, die Sie mit dem MPS HAQ nicht erhoben haben. Das ging ein bisschen unter. Frau Lampe, Sie sagten gerade, Sie haben Daten zur Lebensqualität erhoben, die Sie an die Stellungnahme angehängt haben. Mit welchem Instrument haben Sie das erhoben? War das verblindet?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Lampe.

Frau Dr. Lampe (ZSE Wiesbaden): Die Qualitätsfragebögen sind von der englischen Gesellschaft für Mucopolysaccharidosen entwickelt worden und für die einzelnen Länder angepasst. Es waren Teile von standardisierten Lebensqualitätsfragebögen mit eingebunden und teilweise offene Fragen oder Fragen für die Patienten, wie oft sie Sozialkontakte haben, auf welchem Wege, ob sie arbeiten usw. Wir haben die Fragebögen den Patienten geschickt, sie haben sie beantwortet, und wir haben die Fragebögen zurückbekommen. Ja, es war verblindet. Es war eine über die Ethikkommission zugelassene Studie.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Teupen, sind Ihre Fragen ausreichend beantwortet?

Frau Teupen: Zur Frage der Verblindung: Das war nicht im Rahmen dieser Studie?

Frau Dr. Lampe (ZSE Wiesbaden): Nein, das war eine extra Studie bei Patienten, die nicht behandelt wurden, einfach um die Probleme – –

(Frau Teupen: Nicht behandelt wurden?)

– Nicht behandelt wurden, ja. Denn es ging darum, einfach zu erfassen, was für Probleme bei dieser Erkrankung im Vordergrund stehen. Das Problem der Lebensqualitätsfragebögen, die vorhanden sind, ist, dass sie häufig für dieses Patienten Klientel gar nicht relevant sind. Wenn Fragen zum Einsteigen in ein Auto gestellt werden, ist das für einen 1-m-Menschen nicht relevant. Er hat ein anderes Problem. Er hat das Problem: Kann er eine Toilette erreichen? Kann er einen Türgriff erreichen? Ein 1-m-Mensch hat häufig Schwierigkeiten, eine Tür zu öffnen, einmal, weil er schlaffe Handgelenke hat, und zum anderen, weil er gar nicht an den Türgriff kommt. Das Hauptproblem, das wir haben, ist, dass die Lebensqualitätsfragebögen für diese Gruppe, für diese kleinwüchsigen Menschen mit schlaffen Gelenken, einfach nicht abbilden, was die Probleme dieser Patienten sind. Deswegen hatten wir diese Erhebung gemacht.

Herr Look (BioMarin): Ich würde gerne eine kurze Ergänzung dazu bringen. Wir haben in der Phase-III-Studie tatsächlich die Lebensqualität erhoben. Das ist insgesamt nicht signifi-

kant, so wie ich das vorhin gesagt habe, in den Domänen der Alltagsfunktionalität sind deutliche Verbesserungen zutage gekommen. Aufgrund dieser Erkenntnisse haben wir die weiterführende Lebensqualitätsauswertung, die Frau Dr. Lampe gerade angesprochen hat, zusätzlich gemacht, um die Korrelation zwischen der Situation der Leistungsfähigkeit im Geh-test, der Lungenfunktion, und der Lebensqualität herauszuarbeiten. Da ist die angesprochene sehr starke Korrelation von 0,8 herausgekommen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, danke. – Frau Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer: Mich würde interessieren, wie Sie die Versorgung in Deutschland organisieren, vor dem Hintergrund, dass für Spezialärzte letztendlich die Anwendung in der Fachinformation beschrieben ist und die Infusion durch einen geschulten Mediziner erfolgen sollte. Es war mir leider nicht möglich, Ihr Schulungsmaterial im Netz zu finden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Look.

Herr Look (BioMarin): Die Versorgung der Patienten erfolgt typischerweise so, dass die Patienten initial bei versierten Stoffwechsellazentren angebunden sind, die sie in der Regel schon über Jahre kennen und wo Expertise vorhanden ist, wo eine Zusammenarbeit von verschiedenen Fachrichtungen vorgehalten wird. Dort wird die Diagnose mittels Laborparametern verifiziert. Da wird in der Regel die Therapie begonnen. Je nachdem, wie weit diese Zentren vom Wohnort des Patienten weg sind und wie erreichbar sie sind, wird dort über anderthalb bis drei Monate eine Therapie durchgeführt, bis die Ärzte sagen: Dieser Patient ist jetzt stabil. Oftmals wird versucht, eine wohnortnähere Lösung in anderen Krankenhäusern oder Praxen zu finden, die gewillt sind, solche Patienten anzunehmen. Es ist technisch durchaus möglich. Es gibt, wie Sie sich vorstellen können, bei 60, 70 bekannten anderen Patienten, die Enzyersatztherapien bekommen, mannigfaltige Lösungen, damit diesen Patienten die Therapie ermöglicht wird. Es gibt auch einige Patienten, die die Therapie per Delegation an einen geschulten Fachpflegedienst zu Hause, am Arbeitsplatz oder in der Schule oder der Universität erhalten. Es gibt, solange ein Arzt die Therapieverantwortung übernimmt, keine weiteren Einschränkungen für den Zugang dieser Patienten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Look. – Frau Nahnauer, bitte, eine Nachfrage.

Frau Dr. Nahnauer: In der Fachinformation ist von geschulten Medizinern die Rede, nicht von geschultem Pflegepersonal. Das ist der erste Punkt. Der zweite Punkt ist: Meine Frage betraf Ihr Schulungsmaterial – ist das öffentlich zugänglich? –, das Sie nach EPAR zur Verfügung stellen sollen.

Herr Look (BioMarin): Das Schulungsmaterial liegt dem BfArM vor. Wer Interesse an dem Schulungsmaterial hat, kann dieses Schulungsmaterial in aller Regel über die Mitarbeiter bei BioMarin oder auch durch eine Online-Abfrage per E-Mail an unser Unternehmen erhalten.

Frau Dr. Nahnauer: Das Gleiche gilt für die Fachinformation?

Herr Look (BioMarin): Ja.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Gomolka.

Frau Dr. Gomolka: Ich habe eine Frage zu den Subgruppenanalysen. Wie erklären Sie, dass die Patienten mit den größeren Baseline-Gehstrecken in dem Sechs-Minuten-Gehtest kleinere Änderungen aufweisen, genauso für die älteren Patienten, die auch geringere Baseline-Gehstrecken aufwiesen? Oder sagen Sie, dass das Arzneimittel für alle Patienten gleich wirkt?

Herr Dr. Hofmann (BioMarin): Wenn ich es richtig im Kopf habe: Keine der Subgruppenanalysen, die in der klinischen Studie durchgeführt worden sind, zeigt signifikante Effekte. Es wurde für die Parameter der Baseline, nämlich unter 200 m und über 200 m, stratifiziert. Es zeigen sich aber für keine Subgruppe statistisch signifikante Effekte. Eine Aussage über unterschiedliche Therapieeffekte in unterschiedlichen Subgruppen können wir nicht treffen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, schönen Dank. Ich schaue in die Runde. – Es gibt niemanden mehr, der Interesse an Fragen hat. Somit könnten wir zum Schluss der Anhörung kommen. Herr Look, es ist üblich, am Ende der Anhörung dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit zu geben, ein kurzes Resümee zu ziehen. Besteht dieses Interesse bei Ihnen? Wenn ja, hätten Sie jetzt das Wort. Wenn Herr Jain kommentierend etwas sagen will, stelle ich das anheim.

Herr Look (BioMarin): Dann nehme ich diese Gelegenheit gerne wahr, vielen Dank. – Aus unserer Sicht ist es wichtig, noch einmal zu unterstreichen, dass die Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt werden, bei der Therapiegabe einmal wöchentlich tatsächlich alle von der Therapie gegenüber der Kontrollgruppe profitieren, dass ein Drittel der Verumgruppe eine Verbesserung im primären Endpunkt von 50 Prozent oder 100 m Verbesserung der initialen Gehstrecke hat, also von 200 m auf 300 m im Durchschnitt, was sicherlich etwas ist, wo kein Zweifel daran ist, dass das im Alltag etwas sehr Nützliches und Wichtiges und auch etwas klinisch Relevantes ist.

Ich bin nicht sicher, ob Herr Jain etwas auf Englisch sagen darf oder ob ich das übersetzen müsste.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Die Amtssprache ist Deutsch. Sie müssten es schon übersetzen, wenn es eine Bedeutung haben soll.

Herr Dr. Jain (BioMarin) (Konsekutivübersetzung durch Herrn Look): Herr Jain möchte noch ergänzen, dass die Langzeitbeobachtung der Patienten über 72 Wochen in der Per-Protokoll-Gruppe eine dauerhafte und kontinuierliche Verbesserung in den Parametern zeigte, die wir als primären Endpunkt gewählt haben, aber auch in den anderen Endpunkten, der Lungenfunktion, der Lebensqualitätsparameter, und dass wir auch diese Parameter in unseren Registerbeobachtungen weiter beobachten werden und auch weiterhin darüber publizieren werden, sodass alle Leute, die Interesse daran haben, das zu verfolgen, das auch tun können.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Dann danke ich für dieses Schlusswort, auch für das letzte Wort von Herrn Jain, das Sie übersetzt haben. Ich komme zum Ende der Anhörung. Ich bedanke mich für alle Beiträge, Fragen und Antworten, Ihre Statements dazu. Ich schließe ganz formell diese Anhörung, bedanke mich und wünsche

Ihnen einen guten Heimweg. Vielleicht sieht man sich hier wieder. Alles Gute und einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 14.48 Uhr