

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

nach § 35a Absatz 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Vosoritid (D-1008)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 8. April 2024
von 14.15 bis 14.51 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **BioMarin International Limited:**

Frau Dr. Reichert

Frau Zeiß

Frau Schmidt

Herr Heep

Angemeldeter Teilnehmender für die **Uni-Kinderklinik Köln:**

Herr Prof. Dr. Semler

Angemeldeter Teilnehmender für die **Universität des Saarlandes:**

Herr Prof. Dr. Rohrer

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Ascendis Pharma Endocrinology GmbH:**

Frau Dr. Abel

Herr Hagenlocher

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14.15 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir haben heute wieder unseren Anhörungsmontag und beginnen jetzt mit unserer sechsten Anhörung. Für einige von Ihnen ist es heute die erste Anhörung.

Wir beschäftigen uns mit dem Wirkstoff Vosoritid zur Behandlung der Achondroplasie bei Kindern ab vier Monaten bis zwei Jahren, neues Anwendungsgebiet eines Orphan Drug bei Überschreitung der 30-Millionen-Euro-Umsatzgrenze.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Februar 2024. Wir haben hierzu Stellungnahmen vom pharmazeutischen Unternehmer; das ist BioMarin International. Von den Klinikern liegen uns ebenfalls Stellungnahmen vor, und zwar von Professor Dr. Klaus Mohnike, von Professor Dr. Rohrer von der Uniklinik des Saarlandes und von Professor Dr. Semler von der Uni-Kinderklinik Köln. Außerdem liegen uns Stellungnahmen von einem weiteren pharmazeutischen Unternehmer, nämlich von Ascendis Pharma, und vom Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller vor.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen. Für BioMarin sind Frau Dr. Reichert, Frau Zeiß und Herr Heep anwesend. Frau Schmidt ist nicht anwesend, oder? – Sie ist nicht dabei; ich setze mal ein Fragezeichen.

Frau Zeiß (BioMarin International Limited): Kurzer Kommentar: Sie möchte sich noch einwählen. Es funktioniert wahrscheinlich gerade technisch nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Genau. – Herr Professor Dr. Semler ist anwesend. Herr Professor Dr. Rohrer ist zugeschaltet. Frau Dr. Abel und Herr Hagenlocher von Ascendis sind anwesend. Herr Dr. Rasch vom vfa ist auch wieder dabei. Wunderbar! – Ich begrüße Sie alle.

Zunächst gebe ich nun dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einführend zur Dossierbewertung des IQWiG, aber auch zu seinem Dossier Stellung zu nehmen. Danach steigen wir in die Frage- und Antwortrunde ein. – Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer?

Frau Zeiß (BioMarin International Limited): Das übernehme ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, dann haben Sie das Wort.

Frau Zeiß (BioMarin International Limited): Danke, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte anwesende Damen und Herren! Im Namen von BioMarin möchten wir uns für die Einladung zur heutigen Anhörung herzlich bedanken. Zunächst möchte ich Ihnen gerne wie üblich die anwesenden Vertreter von BioMarin vorstellen. Da haben wir zum einen Frau Dr. Anja Reichert; sie leitet die Medizinabteilung. Herr Alexander Heep aus der Abteilung Market Access ist dabei. Frau Elvira Schmidt – sollte sie die technischen Hürden überwinden, ist sie auch gleich zugeschaltet – hat uns als externe Beraterin im Prozess der Dossiererstellung begleitet. Ich bin Claudia Zeiß; ich bin Director aus der Abteilung Market Access.

Die Anhörung heute dreht sich um den Wirkstoff Vosoritid mit Handelsnamen Voxzogo für die Behandlung der Achondroplasie. Die Zulassung umfasst Patienten ab vier Monaten bis zum Schluss der Epiphysenfugen, also bis circa 16 Jahre bei Mädchen und bis circa 18 Jahre bei Jungen. Anfang März wurde bereits ein AMNOG-Verfahren für das Produkt abgeschlossen, weil der Umsatz 30 Millionen Euro überschritten hatte. In dieser Bewertung ging es um die Altersspanne ab zwei Jahren bis zum Schluss der Epiphysenfugen. Für diese Population liegt ein Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

Heute geht es daher nur um die Altersspanne zwischen vier Monaten und zwei Jahren. Der Einfachheit halber bezeichne ich die Altersgruppe im Folgenden als Kleinkinder. Zentrale

Fragestellung dieser Anhörung wird sein, ob der Zusatznutzen für über Zweijährige auch für Kleinkinder gegeben ist.

Die Achondroplasie ist eine seltene genetische Erkrankung, bei der es zu einer Hemmung des endochondralen, das heißt knorpelbedingten Knochenwachstums kommt. Dies führt über die Jahre hinweg zu disproportioniertem Kleinwuchs und schwerwiegenden Komplikationen, die die Lebensqualität und den Alltag ein Leben lang beeinträchtigen.

Komplikationen, die bereits bei Kleinkindern auftreten, sind die Foramen magnum-Stenose, Probleme der Wirbelsäule und Mittelgesichtshypoplasie mit einer Verkleinerung der Nebenhöhlen und der Eustachischen Röhren. Dadurch kommt es häufig zu Ohrinfektionen, Schlafapnoe und zu einem erhöhten Risiko für den plötzlichen Kindstod.

Neugeborene mit Achondroplasie sind etwa gleich groß wie andere Neugeborene, fallen dann aber jedes Jahr weiter hinter ihre Altersgenossen zurück. Nach zwei Jahren sind sie bereits etwa 15 Zentimeter kleiner. Im Erwachsenenalter liegt der Größenunterschied im Schnitt bei Jungen bei 44 Zentimetern und bei Mädchen bei 39 Zentimetern, verbunden mit durchschnittlichen Körpergrößen von 1,34 Meter bzw. 1,23 Meter. Je ausgeprägter dieser Größenunterschied im Erwachsenenalter ausfällt, desto stärker sind Lebensqualität und funktionale Unabhängigkeit beeinträchtigt. In Deutschland gelten Personen unter 1,40 Meter als schwerbehindert.

Vosoritid ist die erste und einzige Therapieoption, die der zugrunde liegenden Hemmung des endochondralen Wachstums entgegenwirkt und so das verlangsamte Wachstum beschleunigt. Pro Jahr wurde in den Phase-III-Studien ein zusätzliches Wachstum von durchschnittlich 1,57 Zentimetern erreicht. Dieser Effekt blieb unabhängig vom Alter und der Therapiedauer erhalten, bis sich die Epiphysenfugen schlossen. Je früher also mit der Therapie begonnen wird, desto mehr Zentimeter an Körpergröße können gewonnen werden und desto weniger sind die Lebensqualität und die funktionale Unabhängigkeit im Erwachsenenalter beeinträchtigt.

Geht man davon aus, dass Patienten im Idealfall ab vier Monaten bis zum Schluss der Epiphysenfugen behandelt werden, ergibt sich rein rechnerisch für Mädchen ein zusätzliches Wachstum von 25 Zentimetern und für Jungen von 28 Zentimetern. Das resultiert in finalen Körpergrößen von durchschnittlich 1,50 Meter für Frauen und 1,60 Meter für Männer. Diese Körpergrößen liegen jenseits der Grenze von 1,40 Meter, und das bedeutet, dass die Patienten nicht mehr als schwerbehindert gelten.

Als Datengrundlage für die Kleinkinder gilt die randomisierte Phase-II-Studie 206, bei der die Kinder über ein Jahr hinweg mit Vosoritid oder Placebo behandelt wurden. In der folgenden Langzeitstudie 208 erhielten dann auch die Placebo-Patienten Vosoritid; alle Patienten werden noch bis zum Erreichen der finalen Körpergröße nachbeobachtet.

Die zum Datenschnitt verfügbaren Langzeitdaten wurden wiederum mit externen Daten zum natürlichen Verlauf verglichen. In der Studie 206 zeigten sich nach einem Jahr Behandlung numerische Vorteile im Wachstum für Vosoritid gegenüber Placebo. Im Vergleich zum natürlichen Verlauf nach drei Jahren Behandlung war der Effekt auf das Wachstum signifikant besser.

Der lange Zeitraum zeigt, dass nach zwei Jahren Behandlung die jüngsten Patienten einen ähnlichen Effekt haben wie ältere Kinder, die zwei Jahre behandelt wurden. Kleinkinder profitieren also beim Wachstum in gleichem Maße durch Vosoritid wie ältere Kinder. Zudem zeigten sich bei den jüngsten Patienten im Alter von vier bis sechs Monaten Verbesserungen im Gesichtsvolumen, Sinusvolumen und beim Foramen-magnum-Volumen im Vergleich zu den Placebo-Patienten. Daraus lässt sich schließen, dass die kleinsten Patienten auch im Hinblick auf die eingangs erwähnten Komplikationen von der Behandlung mit Vosoritid profitieren können.

Dabei war Vosoritid in dieser Altersgruppe gut verträglich, und es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet, die mit der Behandlung in Verbindung standen. Es werden zudem bei älteren Kindern erste spürbare Verbesserungen bei funktionalen Störungen sichtbar, insbesondere bei Patienten mit einer Verbesserung der Körpergröße über einer Standardabweichung vom z-Score.

Aus Sicht von klinischen Experten haben Kleinkinder den größten Zusatznutzen von einer Behandlung mit Vosoritid, da sie das größte Therapiefenster haben und somit über die Jahre kumulativ mehr wachsen können, da lebenslange Komplikationen reduziert werden und die Lebensqualität verbessert werden kann. Daher sehen wir den Zusatznutzen für Kleinkinder als gegeben an und freuen uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Zeiß. – Sie haben den wesentlichen Punkt angesprochen. Wir haben uns am 15. Februar zu der Gruppe von Patienten über zwei Jahre geäußert. Wir haben die Studie BMN 111-206 vorliegen, die die Population null bis unter fünf Jahre umfasst und die nur in Teilen für unsere heutige Bewertung relevant ist. Wir haben nur relativ geringe Zahlen von Kindern, die jetzt in dem Alter bis zwei Jahre sind.

In der offenen Verlängerungsstudie sehen wir eben das jetzt hier ganz konkret adressierte Patientenkollektiv nicht abgebildet, und die EMA hat sich blöderweise bei der Zulassungserweiterung nicht zum Evidenztransfer geäußert, sodass wir uns heute hier ein Bild machen müssen.

Deshalb meine Frage an die beiden Kliniker, also an Herrn Professor Dr. Semler und an Herrn Professor Dr. Rohrer: Wie sehen Sie das? Erachten Sie die beiden Patientenkollektive der Kinder unter zwei Jahre, also der Kleinkinder bis zwei Jahre, wie es Frau Zeiß gesagt hat, und der Kinder über zwei Jahre als hinreichend vergleichbar, sodass man hier möglicherweise über einen Evidenztransfer nachdenken könnte? Oder weisen die Kinder in Abhängigkeit des Alters unterschiedliche Wachstumsgeschwindigkeiten auf, und gibt es damit hier möglicherweise eben auch unterschiedliche Ansatzpunkte für die Beurteilung eines möglichen Zusatznutzens? Das ist die entscheidende Frage, über die wir uns heute Klarheit verschaffen müssen.

Ich sehe jetzt gerade durch Zufall Herrn Professor Dr. Rohrer vor mir im Bild. Er hat sich zwar nicht gemeldet, aber genickt. Ich würde ihm das Wort geben; danach ist Professor Dr. Semler dran. – Bitte schön, Herr Rohrer.

Herr Prof. Dr. Rohrer (Universität des Saarlandes): Vielen lieben Dank, Herr Professor Hecken. – Ich denke, die Daten sind zum Teil auch deswegen schwierig zu interpretieren gewesen, weil wir gerade in diesen ersten zwei Lebensjahren per se die höchste Wachstumsgeschwindigkeit bei allen Kindern haben und, wie das ja eben schon von Frau Zeiß ausgeführt wurde, gerade in dieser Zeit der größte Abfall an Körperhöhe zu den gleichaltrigen Kindern zu verzeichnen ist. Das aufgrund dieser per se höheren Wachstumsgeschwindigkeit statistisch zu fassen, ist herausfordernd, zumal wir auch alle wissen, wie schwierig es ist, diese Kinder exakt zu messen.

Aber wir sehen, dass diese Kinder, gerade die Kleinen, mit weiteren Komorbiditäten wie einer Mittelgesichtshypoplasie mit dieser tiefen Nase – das haben wir eben auch gehört, Stichwort „Bildgebung“ –, hinsichtlich der belüfteten Sinus, also der Nasennebenhöhlen, auch zentral, deutlich unter der Therapie profitieren. Wir sehen – und das halte ich für extrem relevant – diese Veränderung der Foramen magnum-Stenose, also der Einengung vom Übergang des Schädelknochens in das Rückenmark, von der wir wissen, dass sie eben eine deutlich höhere Rate des plötzlichen Kindstods von bis zu 5 Prozent – je nach Daten sind es 2 bis 5 Prozent – mit sich bringen kann. Wir sehen hier in den Studien bereits, dass uns die Zunahme des Volumens sowohl dieser Öffnung des Foramen magnum als auch der belüfteten Anteile Hinweise geben, die uns sagenhaft optimistisch stimmen, dass hier vor diesen Komorbiditäten, erstens, positiv Einfluss zu nehmen ist.

Zweitens – das ist ja in dem Dossier mit dieser Bandbreite der Streuung des Wachstums in diesen ersten Lebensmonaten auch sehr schön dargestellt worden – ist es so schwer, hier einen positiven Einfluss auf das Wachstum darzustellen. Das liegt in der Natur der Sache, dass die Kinder eben hier diese große Variabilität haben. Deswegen: Wir sehen klinisch diesen Vorteil an dem einzelnen Kind, was das Wachstum und auch die Schädelkonfiguration angeht, und das ist natürlich für diese Familien von größter Bedeutung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Dr. Rohrer. – Herr Professor Dr. Semler, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Semler (Uni-Kinderklinik Köln): Ich denke, wenn man sich das Wachstum der Kinder anguckt, dann fällt die normale Geburtsgröße und dann der relativ schnelle Abfall im Vergleich zu normwüchsigen Kindern auf. Das heißt, dass gerade in dieser Lebensphase der ersten zwei Jahre offensichtlich das Wachstum der Kinder durch die Erkrankung stark eingeschränkt ist. Ich kann nicht genau verstehen, warum ein genetischer Defekt erst mit dem zweiten Geburtstag seine Wirkung beginnen bzw. das Einwirken in die Signalkaskade mit einem Medikament erst dann möglich sein sollte.

Der Verlust an Größe im Vergleich zu Normwüchsigen ist sicherlich in den ersten zwei Lebensjahren sehr erheblich, und, wie Professor Rohrer auch schon sagte, das Risiko der Komplikation der Foramen magnum-Stenose ist gegeben. Es ist wirklich eine extremst belastende Komplikation mit einer hohen Rate an Bedarf an neurochirurgischen Interventionen; sprich: wenn dort eine Verbesserung des Wachstums zu erzielen ist, wäre das ein großer Gewinn für die Familien.

Von der Pathophysiologie her kann ich nicht sehen, warum die Wirkung von Vosoritid erst in einem späteren Lebensalter gegeben sein sollte. Das, was wir an Daten haben, belegt auch nicht, dass sich da irgendwie Probleme abzeichnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Semler. – Jetzt stellt Frau Keuntje von der KBV die erste Frage. Außerdem hat sich Frau Junge vom IQWiG gemeldet. Frau Keuntje, bitte.

Frau Keuntje (KBV): Vielen Dank. – Schönen guten Tag! Meine Frage sehe ich, glaube ich, schon ein Stück weit von Ihnen, Herr Semler und Herr Rohrer, beantwortet. Ich stelle sie trotzdem: Wie wichtig ist es denn, möglichst früh mit der Therapie zu beginnen? Ich habe es jetzt so verstanden, dass es wichtig ist, hinsichtlich der Foramen magnum-Stenose möglichst frühzeitig mit der Therapie anzufangen. Gibt es da noch weitere Punkte, die entscheidend sind, was diesen frühzeitigen Therapiebeginn vor dem zweiten Lebensjahr betrifft?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer von Ihnen beiden möchte antworten, oder in welcher Reihenfolge möchten Sie antworten? – Herr Semler, bitte.

Herr Prof. Dr. Semler (Uni-Kinderklinik Köln): Ich kann dazu gerne antworten. – Ich denke, so ist in Bezug auf die Endlänge der Patienten nach dem, was wir an den Daten bisher gesehen haben, eben ein Zugewinn während jeden Jahres der Therapie zu erreichen. Natürlich ergibt ein früherer Behandlungsbeginn gerade in dieser frühen Phase in Bezug auf die Endlänge ein Mehr an Zentimetern.

Zusätzlich halte ich es aber auch für entscheidend, dass der Unterschied zwischen den betroffenen Kindern und normwüchsigen Kindern nicht so groß wird, was dann letztlich im Kindergartenalter auch den Unterschied zwischen diesen Kindern bzw. das Besondersein dieser Kinder hoffentlich etwas reduzieren und eine bessere Teilhabe ermöglichen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Rohrer, fällt Ihnen noch etwas ein? Das ist, glaube ich, umfassend, oder?

Herr Prof. Dr. Rohrer (Universität des Saarlandes): Ich möchte sagen: Dieser Abfall in der Körperhöhe zu den Gleichaltrigen ist ja insbesondere in den ersten zwei Lebensjahren am größten. Wenn wir diese Entwicklung in die Pathologie bereits frühzeitig stoppen können und

nicht später erst wieder aufholen müssen, haben wir präventive Medizin gemacht und können vorbeugend verhindern, dass diese Diskrepanz größer wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich stoße mich so ein bisschen an dem Begriff „aufholen“. Ich hatte das so verstanden: Was wir in den ersten beiden Lebensjahren verloren haben, haben wir verloren. Danach können wir den Abfall eben nur ein Stück weit abmildern. So hatte ich es verstanden. Das ist für mich jenseits der Spezialitäten, die Sie erwähnt haben, ein entscheidender Grund, zu sagen: Wenn ich in den ersten beiden Lebensjahren 10, 12, 15 Zentimeter verliere, die ich nie mehr wiederkriege, sind die schon mal weg. – Das war jetzt laienhaft formuliert; ich habe nur Jura studiert – das wissen Sie –; da muss man versuchen, das für sich ein bisschen grob im Kopf einzuordnen. – Frau Keuntje, haben Sie eine Nachfrage?

Frau Keuntje (KBV): Genau das wäre jetzt eigentlich auch noch einmal meine Verständnisfrage: Ist die Endlänge, die dann erzielt werden kann, eine andere, wenn man frühzeitig therapiert, so wie Sie das auch formuliert haben. Also: Ist dem so, dass die Patienten größer werden könnten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Beide nicken. Dann nehmen wir das Nicken zu Protokoll. – Frau Junge vom IQWiG stellt jetzt die nächste Frage.

Frau Junge: Ich möchte gerne etwas dazu sagen, warum wir zu dem Ergebnis gekommen sind, dass wir keinen Zusatznutzen ableiten bzw. den Zusatznutzen aus dem vorangegangenen Verfahren nicht auf die aktuelle Fragestellung übertragen können. Es wurde eben schon gesagt, welche Evidenz vorgelegt und vom IQWiG auch herangezogen wurde. Das sind einmal die Kohorten 2 und 3 der RCT 206 mit insgesamt nur 31 Patienten. Das ist definitiv eine limitierte Evidenz. Weiterhin ist es so, dass die RCT auch nur über ein Jahr gelaufen ist; im Anwendungsgebiet Achondroplasie braucht man natürlich einen längeren Zeitraum, um Langzeiteffekte beurteilen zu können. Aus diesem Grund kommen den Langzeitdaten, die das IQWiG auch herangezogen hat, eine besondere Bedeutung zu, auch wenn diese nicht vergleichend sind.

Auf Basis dieser eingeschlossenen Daten war es nicht möglich, einen Zusatznutzen abzuleiten bzw. diesen zu übertragen, und das aus zwei Gründen: Einerseits haben wir in der RCT keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, also keinen statistisch signifikanten Vorteil für Vosoritid gegenüber BSC beobachten können. Zweitens reichen auch die Langzeitdaten nicht aus, um den Langzeiteffekt von Vosoritid wirklich beurteilen zu können.

Für die Langzeitdaten hat der pharmazeutische Unternehmer mit der Stellungnahme neue Grafiken vorgelegt. Wir hatten uns auch in der Dossierbewertung gewünscht, dass das für den Endpunkt z-Score Körpergröße bzw. die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit gegen das Alter aufgetragen wird. Diese Grafiken zeigen, dass zum jetzigen Analysezeitpunkt – was später passiert, ist unklar – im zeitlichen Verlauf noch kein deutlicher Vorteil durch den frühen Behandlungsbeginn, also vor zwei Jahren, zu beobachten ist. Natürlich muss man auch hier beachten, dass wir limitierte Patientenzahlen haben und aufgrund der hochdynamischen Wachstumssituation im Alter von bis zu zwei Jahren, wo – und das wurde eben auch schon deutlich gesagt – die Wachstumsgeschwindigkeit kontinuierlich abnimmt, die Dateninterpretation zusätzlich erschwert ist.

Allerdings müssen wir auf die Daten schauen, die vorliegen, inklusive der Berücksichtigung der vorliegenden Einschränkungen. Auf Basis der vorliegenden Daten kann man aktuell einfach leider nicht sagen, dass ein früherer Behandlungsbeginn für Patienten mit Achondroplasie unter zwei Jahren tatsächlich von Vorteil ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Junge. – Jetzt hat sich Frau Bickel gemeldet. Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel (KBV): Das, was Frau Junge gesagt hat, würde ich gerne noch mal zum Anlass nehmen. Wir haben eine Zulassungserweiterung von der EMA bekommen. Wir haben bislang keine Therapie für diese Patienten außer BSC.

Jetzt geht deshalb noch einmal die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wenn es wirklich so ist, wie Frau Junge es gesagt hat, dass man für den frühen Therapiebeginn keine Evidenz hat, würde ich gerne wissen: Auf welcher Grundlage hat das denn die EMA dann zugelassen? Denn: Sie hat es ja ab dem Alter von vier Monaten zugelassen. Also irgendetwas, irgendein Postulat muss sie ja herangezogen haben. Vielleicht kann der pharmazeutische Unternehmer dazu noch etwas sagen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Wer möchte vom pU? Machen Sie das wieder, Frau Zeiß?

Frau Zeiß (BioMarin International Limited): Ja, genau. – Wenn man sich den CHMP-Assessment-Report anguckt, dann stellt man fest: Die EMA schreibt eben auch, dass die Daten der RCT im ersten Jahr nicht signifikant sind. Das ist so, wie es ist, weil auch vorab keine Sample-Size-Berechnung dafür stattgefunden hat, um eben in den Subgruppen einen Effekt auf die Körpergröße zu zeigen. Wie gesagt: Durch die Heterogenität des Wachstums in den ersten beiden Jahren würde es wahrscheinlich sehr viel höhere Stichproben benötigen, um hier signifikante Effekte zeigen zu können.

Die EMA hat aber auch geschrieben, dass man dem jetzt nicht so viel Rechnung getragen hat. Vielmehr haben sie sich dann die Langzeitdaten angeguckt. Die haben sich zum einen angeguckt, wie sich der Placebo-Arm im Vergleich zu Natural History verhalten hat. Da hat man eben gesehen, dass der Placebo-Arm im ersten Jahr in der RCT unnatürlich stark gewesen ist. Das liegt auch daran, dass es eben eine kleine Stichprobe ist; das kann Zufall gewesen sein. Aber das war der eine Punkt.

Zum anderen haben sie sich eben die Daten angeguckt, wie sich die Patienten über zwei Jahre verhalten haben. Da hat man gesehen: Der Effekt war in der gleichen Größenordnung wie der Effekt bei älteren Patienten über zwei Jahre. Darauf basierend wurde dann die Zulassung ausgesprochen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, haben Sie eine Nachfrage? – Sie schüttelt den Kopf; keine Nachfrage. Weitere Fragen, bitte. – Keiner mehr?

Herr Prof. Dr. Rohrer (Universität des Saarlandes): Vielleicht einen Kommentar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Herr Professor Rohrer. Danach kommt Frau Junge noch einmal dran.

Herr Prof. Dr. Rohrer (Universität des Saarlandes): Zu Ihrer Frage, Frau Bickel: Für uns als Kliniker ist das natürlich extrem wichtig. Wir haben hier eine unterschiedliche Form des Foramen magnum, und wir haben hier auch eine wirklich grundlegende neurochirurgische Operationsindikation bei diesen Kindern.

Dieses Hinterhauptsloch, also dieser Übergang vom Schädelknochen in die Wirbelsäule, hat eine andere Form bei Achondroplasie-Kindern. Es ist nicht so rund, sondern eher von vorne und von hinten eingengt; das Loch wird so oval, und es kommt dann zu einer Beeinträchtigung des Atemzentrums. Wir haben bei uns in der Sprechstunde betroffene Säuglinge, die auf dem Arm der Mutter, wenn sie schlafen, Atempausen machen, schnarchen und wirklich wie ein Ertrinkender beim Auftauchen nach Luft schnappen. Das sind dann auch die Kinder, die im Kernspin bestimmte Kriterien erfüllen. Wir haben einen Score, also einen Foramen-magnum-Score, für die Achondroplasie. Wir wissen eben bei den Kindern, wo es hier zu einer Einengung vom Liquor-Raum kommt, oder bei den Kindern, die klinisch diese Atempausen haben, dass das eine absolute neurochirurgische Operationsindikation ist.

Wenn wir sehen – und das haben wir ja auch gehört; Frau Zeiß hat es gesagt –, dass sich hier signifikant bessere Werte im MRT zeigen, also auch signifikante p-Werte, die statistisch zeigen,

dass diese Einengung unter der Therapie in diesen ersten zwei Lebensjahren weniger stark ist und auch das Mittelgesicht mit dieser Hypoplasie, wo alles beim Atmen eingeengt ist, signifikant größer ist, dann sind das für mich, denke ich, auch im klinischen Alltag Argumente für die entsprechende Beratung dieser Familien und auch für die Entscheidungen mit den Neurochirurgen, wenn wir diese Bilder im MRT mitinterpretieren. Auch das ist ein Punkt, den ich im Alltag wichtig finde und für die Aufklärung brauche.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Rohrer. – Jetzt stellt noch einmal Frau Junge vom IQWiG eine Frage.

Frau Junge: Ja, danke schön. – Ich habe noch zwei Nachfragen zu der Studie BMN 111-209. Ich würde sie jetzt im Folgenden 209 nennen, damit es nicht so lang wird. Diese Studie haben wir auch in der Dossierbewertung adressiert. Es ist eine RCT, die über zwei Jahre läuft, in die Kinder im Alter von bis zu zwölf Monaten mit bestätigter Achondroplasie-Diagnose und einem erhöhten Risiko für den Bedarf einer Operation zur zervikal-medullären Dekompression eingeschlossen wurden. Damit stellen die eingeschlossenen Patienten – da gibt es unterschiedliche Angaben; ich glaube, es sind maximal 20 Kinder, die eingeschlossen wurden; vielleicht kann der Hersteller das gleich noch mal bestätigen – eine Teilpopulation der vorliegenden Fragestellung dar, wobei das IQWiG davon ausgeht – das haben wir in der Dossierbewertung auch so beschrieben –, dass sich die in der Studie 209 untersuchte Patientenpopulation nicht in relevantem Umfang mit der zur Nutzenbewertung herangezogenen Studie 206 überschneidet. Das wäre meine erste Frage an den Hersteller: In welchem Umfang überschneiden sich die Patientenpopulationen der beiden Studien?

Weiterhin haben wir in der Dossierbewertung geschrieben, dass unklar war, ob für die Studie 209 ein von der EMA geforderter Datenschnitt zur Zulassungserweiterung bei der EMA vorgelegt wurde. Mit der Stellungnahme hat der Hersteller klargestellt, dass es ein freiwillig eingereichter Datenschnitt war und ein Interimsbericht voraussichtlich Anfang nächsten Jahres vorliegen wird.

In der Studie werden auch anthropometrische Daten, also patientenrelevante Daten, neben Sicherheitsaspekten erhoben. Und da wäre dann meine Frage, ob für den Interimsbericht auch geplant ist, diese anthropometrischen Daten auszuwerten. Wobei man natürlich hinzufügen müsste: Wenn es dazu käme, dass dieses Verfahren befristet würde, dann sollen diese Ergebnisse, also Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten, auch ausgewertet und vorgelegt werden. Das wären die zwei Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Junge. – Dann frage ich: Wer beantwortet das? Umfang der Überschneidung? Und sollen dann eben die noch ausstehenden anthropometrischen Daten herangezogen, angeschaut, ausgewertet werden? Die Frage – so habe ich Sie, Frau Junge, verstanden – „Datenschnitt vorgeschrieben oder freiwillig im Rahmen des Zulassungsverfahrens“ ist im Dossier beantwortet. Wer macht das für den pU? – Ich sehe keine Wortmeldung. – Doch. Frau Zeiß, bitte.

Frau Zeiß (BioMarin International Limited): Das Einschlusskriterium der Studie 209 war ein erhöhtes Risiko für einen chirurgischen Eingriff, und das war ja weitestgehend ausgeschlossen in der Studie 206. Deswegen gehen wir davon aus, dass sich die Patientenpopulationen hier nicht sehr weit überlappen werden.

Zum anderen: Was da jetzt bei dem Interimsbericht gemessen wird, würden wir jetzt im Hintergrund eben noch einmal nachfragen, damit wir Ihnen dazu eine genaue Antwort geben können und Ihnen das gleich mitteilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön.

Frau Dr. Reichert (BioMarin International Limited): Ich kann das ergänzen: Wir haben alle anthropometrischen Daten erhoben, genau wie in den anderen Studien. Das gesamte Wachstum wird dort ausgewertet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön, Frau Dr. Reichert. Dann haben wir das.
– Frau Junge, ist Ihre Frage damit beantwortet?

Frau Junge: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann stellt jetzt Frau Hager vom GKV-SV ihre Frage.

Frau Hager (GKV-SV): Ich habe zu dieser Studie 209 noch eine ergänzende Frage. Frau Junge hatte gerade schon auf den Interimsdatenschnitt hingewiesen. Wann wird denn der finale Datenschnitt erwartet? Können Sie das sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? Auch Frau Reichert? – Ja, bitte schön.

Frau Dr. Reichert (BioMarin International Limited): Die Studie läuft von 2020 bis 2027, und danach kommt dann der finale Datenschnitt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Frau Hager, ist Ihre Frage beantwortet? Nachfrage? Weitere Fragen? – Danke schön. Wer hat sonst noch Fragen? – Keiner mehr, keine mehr.

Okay, dann würde ich dem pU noch einmal die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zusammenzufassen. Machen Sie das wieder, Frau Zeiß?

Frau Zeiß (BioMarin International Limited): Ja, genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann haben Sie das Wort.

Frau Zeiß (BioMarin International Limited): Aus unserer Sicht haben Kleinkinder das größte Therapiefenster und somit die größte Chance, über die Jahre mehr zu wachsen, lebenslange Komplikationen zu reduzieren und eine verbesserte Lebensqualität zu erreichen. Darüber hinaus zeigen Daten aus dem MRT Verbesserungen im Foramen magnum, im Gesichtsvolumen und im Sinusvolumen, wodurch eine Verbesserung der damit assoziierten Komplikationen zu erwarten ist. Dadurch haben die Kleinkinder aus unserer Sicht den größten Zusatznutzen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Zeiß, für diese sehr knappe Zusammenfassung. Herzlichen Dank, dass Sie unsere Fragen beantwortet haben. – Herzlichen Dank auch an Herrn Professor Dr. Semler und Herrn Professor Dr. Rohrer, dass Sie uns als Experten zur Verfügung gestanden haben.

Damit können wir diese Anhörung beenden.

Schluss: 14.51 Uhr