



Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Vamorolon (D-1037)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 27. Mai 2024
von 12:11 Uhr bis 12:56 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Santhera Pharmaceuticals**:

Herr Förster

Frau Hutz

Herr Tilmann

Frau Loske

Angemeldete Teilnehmende des **Klinikums der LMU München**:

Frau Prof. Dr. Walter

Angemeldete Teilnehmende der **Ruhr-Universität Bochum**:

Frau Dr. Köhler

Angemeldete Teilnehmende der **Gesellschaft für Neuropädiatrie e. V. (GNP)**:

Frau PD Dr. Blaschek

Frau Dr. Weiß

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG**:

Herr König

Herr Dr. Masoudi

Angemeldete Teilnehmende der Firma **ITF Pharma GmbH**:

Frau Dr. Fuchs

Herr Schmitt

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pfizer Pharma AG**:

Herr König

Frau Dr. Trescher

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)**:

Herr Bussilliat



Beginn der Anhörung: 12:11 Uhr

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren! Zunächst möchte ich mich bei Ihnen entschuldigen, dass wir etwas später beginnen. Die letzte Anhörung hat länger gedauert, als wir vorgesehen hatten. Wie Sie sehen, ist Herr Professor Hecken heute nicht da. Mein Name ist Christian Zahn. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses und stellvertretender Vorsitzender des Arzneimittelausschusses.

Unsere Anhörung am heutigen Tag bezieht sich auf den Wirkstoff Vamorolon zur Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie bei Patienten ab vier Jahren. Es handelt sich um ein Orphan. Die Bewertung dieses Wirkstoffes vom Bereich Medizin des G-BA stammt vom 15. April 2024. Darauf bezieht sich heute unsere Anhörung. Schriftliche Stellungnahmen haben eingereicht: der pharmazeutische Unternehmer Santhera Pharmaceuticals sowie als Fachgesellschaft die Gesellschaft für Neuropädiatrie, die GNP, Frau Professor Walter vom Friedrich-Bauer-Institut der LMU München, Frau Dr. Köhler von der Ruhr-Universität Bochum sowie die ITF Pharma GmbH, Pfizer, Roche und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wie Sie wissen, wird bei diesen Anhörungen ein Wortprotokoll geführt, sodass ich gehalten bin, die Anwesenheit festzustellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Santhera Pharmaceuticals müssten anwesend sein Herr Förster, Frau Hutz, Herr Tilmann und Frau Loske, für das Klinikum der LMU München Frau Professor Dr. Walter, für die Ruhr-Universität Bochum Frau Dr. Köhler, für die Gesellschaft für Neuropädiatrie Frau PD Dr. Blaschek und Frau Dr. Weiß, für Roche Pharma Herr König und Herr Dr. Masoudi, für ITF Pharma Frau Dr. Fuchs und Herr Schmitt, für Pfizer Pharma Herr König und Frau Dr. Trescher sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Wie immer beginnen wir mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers. Wer von Ihnen macht das?

Herr Förster (Santhera Pharmaceuticals): Das mache ich.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Sie haben das Wort, Herr Förster. Bitte schön.

Herr Förster (Santhera Pharmaceuticals): Danke schön, Herr Zahn. Vielen Dank auch an die anderen anwesenden Damen und Herren. Danke für die Möglichkeit, hier einige einleitende Worte zu sagen. Ich möchte gerne zu Beginn unser Team vorstellen: Die Dame in Weiß und maritim gekringelt ist Frau Dr. Birgit Hutz. Sie ist Geschäftsführerin für Santhera Pharmaceuticals Deutschland, Österreich und die Schweiz. Neben mir, blaues Hemd, blaues Sakko, Dr. Wido Tilmann. Er ist Medical Director für diese Länder. Neben mir sitzt Sonja Loske vom Beratungsunternehmen SmartStep, das uns maßgeblich bei der Erstellung des Nutzendossiers unterstützt hat. Mein Name ist Douglas Förster. Ich verantworte den Bereich Market Access bei Santhera.

Kurz zur Vorstellung des Pharmaunternehmens: Santhera Pharmaceuticals ist ein Mikro-Pharmaunternehmen. Wir haben derzeit circa 70 festangestellte Mitarbeiter und sind auf die Behandlung seltener Erkrankungen spezialisiert. Im Jahr 2020 standen wir bereits einmal kurz vor der Lancierung eines Präparates in der Duchenne-Muskeldystrophie, kurz DMD. Damals musste die Entwicklung eingestellt werden, und wir sind deshalb umso glücklicher, jetzt mit Vamorolon, Handelsname AGAMREE, eine zugelassene Behandlungsoption für DMD-Patienten ab vier Jahren unabhängig von zugrunde liegender Mutation und Gehfähigkeit anbieten zu können. Sie haben es erwähnt, es handelt sich um ein Orphan Drug. AGAMREE ist seit Dezember 2023 zentral von der EMA zugelassen. Das Präparat ist seit Januar dieses Jahres in Deutschland verfügbar.

Die Duchenne-Muskeldystrophie, oder kurz DMD, ist eine seltene, schwere neuromuskuläre Erkrankung, der eine Mutation des Dystrophien-Gens zugrunde liegt. Diese ist auf dem X-Chromosom loziert, weshalb fast ausschließlich Jungen betroffen sind. Das Protein Dystrophin dient in Muskelfasern dazu, die kontraktile Elemente mit der Membran zu verknüpfen, und ist deshalb essenziell für die Kontraktion von Muskelfasern. Ein Mangel an funktionalen Dystrophinen führt dazu, dass Muskelgewebe zugrunde geht und durch Fett- oder Bindegewebe ersetzt wird. Das manifestiert sich klinisch zunächst in einer verzögerten körperlichen Entwicklung. Ab circa vier bis fünf Jahren sind die Patienten in einer sogenannten Plateauphase. Der weitere Krankheitsverlauf ist dann progredient; Verlust der Gehfähigkeit zwischen dem achten und 14. Lebensjahr. Es kommt zu einer zunehmenden Schwäche der oberen Extremität und der Atemmuskulatur. Letzteres führt dazu, dass Patienten bei der Atmung zunächst unterstützt werden und dann vollständig künstlich beatmet werden müssen. In den letzten Dekaden ist es so, dass sich insbesondere dank der erwähnten assistierten Beatmung die Lebenserwartung von Duchenne-Patienten verlängert hat. Heutzutage versterben DMD-Patienten gegen Ende ihrer 20-er Jahre meist an kardialen Komplikationen.

Die Diagnosestellung für Duchenne erfolgt im Mittel zwischen dreieinhalb und vier Jahren. Das stellt naturgemäß einen sehr extremen Einschnitt für Eltern und das gesamte familiäre Umfeld dar. Die Eltern werden mit der Tatsache konfrontiert, dass sich ihr Sohn nicht normal entwickeln können, dass er zunehmend pflegebedürftig sein und frühzeitig versterben wird. Außerdem sind DMD-Patienten sehr häufig verhaltensauffällig, und bis zu ein Drittel der Patienten wird dem autistischen Spektrum zugeordnet. Das steht einer normalen schulischen Laufbahn ebenso wie die Behinderung durch Rollstuhl und später Beatmungsgerät im Wege. Darüber hinaus gibt es keine bereits zugelassene Behandlungsoption, was grundsätzlich weitere psychologische Belastungen darstellt.

Internationale und deutsche Behandlungsrichtlinien empfehlen den Einsatz von best supportive care, einschließlich Physiotherapie und Ernährungsberatung sowie den Off-Label-Einsatz von Glucocorticoiden, hier entweder 0,75 Milligramm pro Kilogramm pro Tag Prednison oder 0,9 Milligramm pro Kilogramm pro Tag Deflazacort. Der G-BA hat diese Einschätzung im Rahmen eines Beratungsgesprächs gemäß § 35 a SGB V im Januar 2023 bestätigt. Bei Glucocorticoiden handelt es sich um Steroidhormone. Sie entfalten ihre Wirkung, indem sie an den Glucocorticoid-Rezeptor binden und Gene in verschiedenen Zelltypen über mehrere Mechanismen regulieren. Die therapeutische Wirkung dieser alten Substanzklasse geht mit einer sehr hohen Anzahl von schweren Nebenwirkungen wie Hyperglykämie, Osteoporose, Verhaltensauffälligkeiten, Gewichtszunahme und Wachstumsverzögerungen einher.

Deshalb wurde in den letzten Jahren verstärkt an sogenannten selektiven Glucocorticoid-Rezeptoragonisten geforscht, die die Nebenwirkungen von Corticosteroiden von ihrer vorteilhaften entzündungshemmenden Wirkung trennen. Vamorolon ist ein neuartiges Korticosteroid, das sich strukturell von anderen Mitgliedern der Klasse der Glucocorticoide unterscheidet und das erste dissoziative Korticosteroid, das klinische Studien erfolgreich abgeschlossen hat. Diese Innovation von Vamorolon als Steroid der nächsten Generation wird durch die Zulassung durch EMA, FDA und kürzlich auch MHRA in UK anerkannt.

Eingesetzt bei Duchenne-Patienten können Glucocorticoide den Krankheitsverlauf gemessen am Erreichen von Meilensteinen verlangsamen. Allerdings ist es so, dass aufgrund der bereits genannten Nebenwirkungen häufig Patienten oder respektive deren Eltern eine Steroidtherapie ablehnen oder die Dosierung heruntergefahren werden muss, was mit Wirksamkeitsverlusten einhergeht, oder dass die Therapie gänzlich abgebrochen werden muss. Anders als vom G-BA dargestellt, ist die in der Studie untersuchte tägliche Dosierung von 0,75 Milligramm pro Kilogramm Prednison keinesfalls mit einer weitgehend regelhaften Behandlung mit Glucocorticoiden in der Versorgung gleichzustellen.

Wie mit FDA und EMA abgestimmt, wurde die Zulassungsstudie VISION-DMD für einen Vergleich gegenüber Placebo geplant und entsprechend gepowert. Aus diesem Placebo-Vergleich lässt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für Vamorolon ableiten. Der Vergleich gegen 0,75 Milligramm Prednison sollte nur die vergleichbare Wirksamkeit gegenüber der empfohlenen Startdosierung darstellen. Gemäß dem Crossover-Design in der Studie wechselten nach 24 Wochen Patienten, die bis dahin Placebo oder Prednison erhielten, in einen der Vamorolon-Arme, und die 48-Wochen-Daten wurden in einem externen Vergleich gegen Daten aus der Vor-DMD-Studie verglichen. Auch dieses Vorgehen war mit den regulatorischen Behörden abgesprochen. Wir akzeptieren allerdings, dass der G-BA diesen Indirect Treatment Comparison aus formalen Gründen nicht akzeptiert, wobei damit längerfristige Effekte und insbesondere positive Veränderungen bei Knochenumbau-Parametern und Wachstum nach einem Wechsel von Prednison auf Vamorolon unberücksichtigt bleiben.

Kurz zusammengefasst: In Kombination mit der nachgewiesenen Wirksamkeit und dem differenzierten Sicherheitsprofil im Vergleich zu herkömmlichen Kortikosteroiden zeigt Vamorolon als ein innovatives Medikament zur Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie einen beträchtlichen Zusatznutzen für schwerstkranke Patienten, die bislang keine zugelassene Therapie in Deutschland bekommen konnten. Damit bedanke ich mich für die Möglichkeit und freue mich auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Förster, für diese Ausführungen. Ich habe gleich eine Frage an die Kliniker: Ab welchem Alter und in welchem Umfang wird eine Steroidtherapie bei Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie im deutschen Versorgungsalltag eingesetzt? Daran anschließend die wichtige Frage: Wird erwartet, dass die Verfügbarkeit des dissoziativen Kortikosteroids Vamorolon zur Änderung in der bisherigen Steroidtherapie führt? Diese Einschätzung würde ich gern von den Klinikern hören. Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Dr. Weiß von der Gesellschaft für Neuropädiatrie, bitte schön.

Frau Dr. Weiß (GNP): Bislang wurde in der Regel entweder mit Prednison oder Deflazacort im fünften bis sechsten Lebensjahr begonnen. Wir erwarten durchaus, dass mit der Zulassung von Vamorolon eher etwas jüngere Kinder mit Steroid behandelt werden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Könnten Sie auch etwas zu der Prognose sagen, wie sich die Verfügbarkeit auswirken wird? Führt dieses neue Medikament zur Änderung der bisherigen Steroidtherapie? Wie schätzen Sie das ein?

Frau Dr. Weiß (GNP): Es ist noch zu früh, dazu eine verlässliche Antwort zu geben. Aber ich schätze es so ein, dass es sehr wohl dazu führen wird, dass die Kinder etwas früher behandelt werden. Gerade Eltern, die steroidskeptisch sind und Sorge davor haben, dass die Kinder dann nicht mehr wachsen werden, werden sich eher geneigt sehen, ihre Jungen früh behandeln zu lassen, und das kann dann einen früh einsetzenden prophylaktischen Effekt haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Dr. Weiß. Können die anderen Kliniker dazu auch eine Prognose oder eine Einschätzung abgeben? Ist das möglich?

Frau PD Dr. Blaschek (GNP): Ich würde die Aussage von Frau Weiß unterstützen. Ich denke, es werden sich etwas mehr Eltern als bisher überhaupt für eine Steroidtherapie entscheiden. Momentan werden aus Angst vor den Nebenwirkungen nicht 100 Prozent aller Duchenne-Jungs mit Kortison behandelt. Mit diesem etwas reduzierten Auftreten von Nebenwirkungen kann es möglicherweise sein, dass wir eine etwas frühere und etwas größere Population behandeln, wenngleich sich viele andere Dinge, die Steroid-Nebenwirkungen sind, nicht geändert haben. Weiterhin bedarf es einer sehr ausführlichen Aufklärung über alle Arten der Nebenhirnrindeninsuffizienz und all diese Dinge. Die haben sich auch mit dem neuen Präparat nicht verändert.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Dr. Blaschek. – Jetzt Frau Professor Walther von der LMU München, bitte.

Frau Prof. Dr. Walter (Klinikum der LMU München): Ich schließe mich dem Statement von Frau Weiß und Frau Blaschek vollumfänglich an. Ich bin ein wenig am anderen Ende des Spektrums bei den älteren Patienten. Ich gehe davon aus, dass wir wahrscheinlich, wenn sich das mit dem Nebenwirkungsprofil so bestätigt, etwas länger behandeln werden, wie es eigentlich den Leitlinien entspricht, wie es aber in real world meistens aufgrund von Nebenwirkungen nicht passiert.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Frau Dr. Köhler aus Bochum hat sich auch gemeldet.

Frau Dr. Köhler (Ruhr-Universität Bochum): Vielen Dank, Herr Zahn. Im Prinzip schließe ich mich den Vorrednerinnen in allen Punkten an, möchte vielleicht ergänzen, dass wir bereits seit einem kurzen Beobachtungszeitraum praktische Erfahrungen mit Vamorolon haben. Bei uns am Zentrum haben alle Eltern, die in diesem Zeitraum über die Regelvorstellung mit ihren Kindern vorstellig waren, aktiv von sich aus nach der Möglichkeit einer Behandlung mit Vamorolon gefragt, ohne dass ich das primär angesprochen habe. Insbesondere haben die betroffenen Jungen, die bereits mit Kortison vorbehandelt waren und die Wachstumsrezeption erleben, von sich aus aktiv gefragt, ob eine Umstellung möglich ist. Der psychosoziale Impact des Kleinwuchses ist so erheblich, dass ich da eine sehr starke Dynamik, einen sehr starken Wunsch der Betroffenen erleben konnte, mit einem Alternativmedikament nicht mehr diese extreme Kleinwüchsigkeit zu erleben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Köhler. Ich frage die Runde, den Ausschuss: Wer möchte Stellung nehmen, Fragen stellen? – Frau Dr. Blaschek noch einmal, bitte schön.

Frau PD Dr. Blaschek (GNP): Ich würde gerne ergänzen, dass alle Aussagen, die wir treffen, auf den Aussagen der Zulassungsstudie basieren, auf den Daten von 48 Wochen, die uns vorliegen. Wir haben keine Aussage, was das in fünf und zehn Jahren bedeutet; nur, dass man sich klar ist, dass diese Aussage, auch der Einfluss auf das Körperwachstum, auf das Gewicht, was im Gutachten – –

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Dr. Blaschek, können Sie das bitte noch einmal kurz wiederholen? Wir konnten Sie nicht mehr hören. Sie waren kurz unterbrochen.

Frau PD Dr. Blaschek (GNP): Ich möchte betonen, dass alle Aussagen, die wir momentan treffen, auf dem 48 Wochen-Untersuchungszeitraum aus der Zulassungsstudie stammen, dass längerfristige oder langfristige Untersuchungen zu dem neuen oder veränderten Nebenwirkungsspektrum bis dato nicht vorliegen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Das ist wohl zutreffend. – Herr Tilmann, bitte.

Herr Tilmann (Santhera Pharmaceuticals): Vielen Dank, dass ich das Wort bekommen habe. Ich würde gerne kurz Bezug auf die Langzeitdaten nehmen. Frau Blaschek hat es richtig gesagt, man bezieht sich auf die Zulassungsstudie mit den 48 Wochen Dauer. Nichtsdestotrotz hatten Patienten, die in den Vamorolon-Studien integriert gewesen sind – dazu zählt beispielsweise die vorläufige Phase-2 a-Studie – nach Studienbeendung die Möglichkeit, im sogenannten Extended Access Programm weiterbehandelt zu werden. Diesbezüglich existieren mittlerweile Daten für bis zu sechseinhalb Jahre, die die Wirksamkeit und die Sicherheit bestätigen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Meine Kamera ist leider kaputt, Entschuldigung dafür. – Ich hätte eine Frage zum BMI-Z-Score, weil das quasi in den schriftlichen Stellungnahmen ausgeführt wurde. Sie haben alle geschrieben, es sind in der Nutzenbewertung die Körperlänge und die Körpergröße dargelegt worden, und der BMI wurde nicht dargelegt. Vielleicht können Sie sagen, warum Sie den BMI für so relevant halten, ihn im Z-Score darzustellen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Teupen von der Patientenvertretung. Wer macht das? – Frau Dr. Weiß hat sich zunächst gemeldet. Bitte schön, Frau Dr. Weiß.

Frau Dr. Weiß (GNP): Ich kann sagen, dass der BMI für uns letztlich relevanter ist als die Körpergröße, wenn wir Adipositas und Übergewicht beurteilen. Dann ist das einfach per Definition anhand des Z-Scores für den BMI festgelegt und nicht für das Körpergewicht, weil das Körpergewicht immer auf die Körpergröße bezogen werden muss. Bei einem Präparatevergleich, bei dem angeführt wird, dass das eine Präparat die Körpergröße, also das Längenwachstum, weniger beeinträchtigt als das andere, halten wir das für besonders erheblich, da sich dann das Verhältnis aus Körpergewicht und Körperlänge verändern könnte, sodass wir vorschlagen würden, dass man den BMI zusätzlich oder auch anstelle des Körpergewichts berücksichtigt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Dr. Weiß. – Herr Tilmann vom pharmazeutischen Unternehmer, bitte.

Herr Tilmann (Santhera Pharmaceuticals): Vielen Dank, Frau Dr. Weiß. Dem möchte ich vollumfänglich zustimmen. Das wäre auch meine Antwort gewesen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Dann ist Frau Schütt vom GKV-Spitzenverband an der Reihe. Bitte schön.

Frau Dr. Schütt: Ich habe eine Frage zur nichtmedikamentösen Begleittherapie, die laut EPAR eine wichtige Säule in der Therapie darstellt, wie Physiotherapie, Ergotherapie. War es den Patienten in der Studie möglich, auch Physiotherapie und ähnliche Dinge durchzuführen? Wurde das gemacht? In welchem Ausmaß? Könnten Sie uns dazu Daten nachliefern?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Schütt. Dazu Herr Tilmann vom pU.

Herr Tilmann (Santhera Pharmaceuticals): Vielen Dank, Frau Schütt. Selbstverständlich war Best Supportive Care im Rahmen der Studie möglich. Beispielsweise Physiotherapie, aber auch Ernährungsberatung ist etwas, was möglich ist, natürlich immer im Rahmen dessen, was der behandelnde Arzt für notwendig hält. Dazu würde ich die Kliniker in der Runde fragen, weil sie mit Sicherheit besser Auskunft darüber geben können, was die Begleittherapien betrifft.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Tilmann. Will das einer der Kliniker tun? – Das ist offenbar nicht der Fall. Doch, Frau Dr. Blaschek. Bitte schön.

Frau PD Dr. Blaschek (GNP): Für die Versorgung der Jungen oder der Kinder und Jugendlichen mit Duchenne ist das Steroid der einzige medikamentöse Teil, den wir aktuell zur Verfügung haben. Der Rest, Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie, Förderung in der Schule, Hilfsmittelversorgung, insbesondere dann bei Gehverlust, sind die wichtigsten Säulen neben der kardialen Betreuung, also frühzeitige Behandlung einer sich abzeichnenden Herzinsuffizienz, und der Frage im späteren Teenageralter, ob eine respiratorische Insuffizienz vorliegt, die dann entsprechend behandelt werden muss. Man muss sagen, in den großen Reviews, die Steigerung der Lebenserwartung der Duchenne-Patienten, in den letzten 20 Jahren resultiert primär daraus, dass wir die Herzschwäche adäquat behandeln und sie frühzeitig einer nächtlichen Beatmung zuführen. Das hat letztlich nichts mit unseren anderen Maßnahmen zu tun.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Professor Walter.

Frau Prof. Dr. Walter (Klinikum der LMU München): Ich wollte noch hinzufügen, diese Patienten werden im Wesentlichen in erfahrenen Zentren behandelt, und die Studie ist nur in erfahrenen Zentren durchgeführt worden. Da hat jeder Patient regelmäßig Physiotherapie, Ergotherapie, Ernährungsberatung bekommen, also alles, was an Best Supportive Care zur Verfügung steht. Die Eltern stehen extrem dahinter und sind schwer daran interessiert, alles, was nur irgendwie geht, zu tun.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Dr. Köhler, ergänzend?

Frau Dr. Köhler (Ruhr-Universität Bochum): Genau, und ich möchte mich dem von Frau Dr. Blaschek Gesagten anschließen, dass die unterstützenden Maßnahmen, insbesondere die

Bewegungstherapie, bei der Muskeldystrophie Duchenne nicht die Muskelkraft verbessern können, sondern sie dienen ausschließlich dazu, Folgeprobleme zu minimieren oder zu verhindern und sozusagen die Lebensqualität und Gesundheitssituation zu verbessern. Das heißt, wenn sich die Frage stellt, ob unterschiedliche Support-of-Care-Maßnahmen die absolute Auswertung der Funktionalität der Medikation verändern könnten, dann ist das nicht einflussnehmend. Ob ein Patient zusätzlich einmal in der Woche Physiotherapie macht oder nicht, wird nicht die Effektivität der Steroidtherapie und die Bewertung von verschiedenen Steroiden in ihrer Wirksamkeit beeinflussen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Dr. Köhler. Frau Schütt, ist damit Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Schütt: Teilweise, es hat sich noch keiner dazu geäußert, ob es aus der Studie auch Daten gibt, die nachgeliefert werden können, oder ob es damit klar ist, dass es keine Daten gibt, die wir bekommen können.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielleicht Herr Tilmann noch einmal dazu.

Herr Tilmann (Santhera Pharmaceuticals): In der Studie wurden die Daten bezüglich der Begleittherapie nicht erfasst. Nichtsdestotrotz gehört es in den Zentren, in denen die Expertise vorhanden ist – das wurde schon erwähnt – zum Standard, dass man diese Dinge findet.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay, ich glaube, das ist eine klare Antwort. – Herr Kulig von der Fachberatung Medizin, bitte. Sie haben das Wort.

Herr Kulig: Zuerst eine etwas allgemeinere Frage zu dem Motorfunktionstest, dann speziell zu ein, zwei Endpunkten zur Auswertung: Zuvor vielleicht noch eine kleine Bemerkung, die in der Anhörung angesprochen wurde: Einen randomisierten Vergleich für die Vergleichspopulation haben wir nur zu 24 und nicht zu 48 Wochen. Es war die Frage nach Langzeitdaten, was können wir beurteilen, auch wegen möglicher Nebenwirkungen, Steroide und so. Ich wollte nur darauf hinweisen, dieser Vergleich ist 24 Wochen.

Aber jetzt zu meiner Frage: Wir haben in der Studie eine altersmäßig relativ beschränkte Population, vier bis sieben Jahre alte Kinder wurden eingeschlossen. Ist über diesen Zeitraum der Krankheitsverlauf der Kinder relativ homogen, oder gibt es auch schon hier größere Unterschiede zwischen den Jüngeren und Älteren in dieser Altersklasse? In diesem Zusammenhang auch die Frage zum Stellenwert von Motorfunktionstests wie zehn Meter laufen. Wir haben in dieser Studie auch die Sechs-Minuten-Gehstrecke. Bringt es zusätzlich noch eine Einschätzung oder auch diese Altersklasse mit den vier Treppenstufen steigen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Kulig. Ich weiß nicht, ob es direkt dazu ist, aber Frau Loske vom pharmazeutischen Unternehmer hatte sich noch gemeldet. Sie nehme ich jetzt zuerst dran.

Frau Loske (Santhera Pharmaceuticals): Was ich eigentlich sagen wollte, war tatsächlich ein Nachtrag zum Thema Erfassung der Begleittherapien. Medikamentöse Begleittherapien wurden wie üblich in klinischen Studien erfasst. Aber wie mein Kollege, Herr Tilmann, ausgeführt hat, war so etwas wie Physiotherapie, Ergotherapie selbstverständlich für die Patienten erlaubt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Damit ist das klar. Das betraf die vorhergehende Frage. – Jetzt zu der Frage von Herrn Kulig. Das ist zunächst Frau Dr. Blaschek, dann Frau Dr. Weiß und danach Frau Professor Walter. Bitte schön, Frau Blaschek.

Frau PD Dr. Blaschek (GNP): Ich würde Frau Weiß bitten, zu starten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Weiß, bitte.

Frau Dr. Weiß (GNP): Ich wollte sagen, dass es sehr wohl so ist, dass bei den Jungen zwischen vier und sieben Jahren eine Variabilität besteht. Es gibt Kinder, die da schon deutlich symptomatisch sind. Es gibt einen mehrphasigen Verlauf der Duchenneschen Erkrankung, in

der die Kinder zunächst Fortschritte machen. Dann gibt es eine Plateauphase und dann die Kleinphase. Diese Plateauphase dauert unterschiedlich lange. Insofern ist das mit Sicherheit eine heterogene Gruppe gewesen.

Die zweite Frage war, ob wir diese Zeitfunktion im klinischen Alltag verwenden. Ja, das tun wir, und zwar in dieser Altersgruppe vor allem das Aufstehen vom Boden, also das Timed Up and Go und den 10-Meter-Test und die Vier-Stufen-Tests. Beim Six-Minute-Walk mit Vier- bis Siebenjährigen ist das etwas unterschiedlich. Das hängt sehr von der Compliance, also von der Mitarbeit ab. Das ist nicht bei allen Kindern in dieser Altersgruppe wirklich reproduzierbar möglich.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Professor Walter, bitte.

Frau Prof. Dr. Walter (Klinikum der LMU München): Ich kann dem nur vollumfänglich zustimmen und nichts hinzufügen. Das sehe ich exakt genauso.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay, vielen Dank. Dann frage ich noch einmal Frau Dr. Blaschek.

Frau PD Dr. Blaschek (GNP): Ich würde nur die Variabilität extrem betonen. Die Duchennesche Muskeldystrophie gerade in dem Alter, was die Jungs können, was sie noch lernen, ob sie im Plateau sind, ist sehr unterschiedlich, was sich auch immer in der Schwierigkeit der Studien zeigt, eine möglichst homogene Population zu finden, was oft extrem schwierig ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Dann wollte ich Frau Teupen fragen, ob ich sie vorhin etwa übersehen habe.

Frau Teupen: Nein, ich war schon dran. Vielen Dank, Herr Zahn.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. Ich habe hier einen Hinweis bekommen, ich hätte Sie übersehen. Das ist natürlich ganz schrecklich. Aber dann ist das nicht der Fall. Ich habe Sie Gott sei Dank nicht übersehen. – Gibt es weitere Fragen? – Herr Kulig, bitte.

Herr Kulig: Genau, ich hatte gesagt, ich muss noch meine zweite Frage anschließen. Wenn dem so ist, möchte ich Sie als pharmazeutischen Unternehmer bitten, für diese zehn Meter Laufstrecke und Treppenstufen auch die Auswertung in Sekunden, also wirklich die Dauer, zu liefern. Die haben Sie im Modul oder auch in den Stellungnahmen leider nicht angegeben. Ich bitte Sie, das, wenn möglich, nachzureichen. Dann, wie gesagt, noch die spezifische Frage zum Endpunkt, diese sechs Minuten Gehstrecke, auch noch etwas zum Aufstehen aus dem Liegen. Für die Daten der Sechs-Minuten-Gehstrecke waren nur ungefähr 70 Prozent der ITT-Population verfügbar. Es war präspezifiziert, dass diese Sechs-Minuten-Gehstrecke nur gemessen wird, wenn Kinder diese Gehstrecke von zehn Metern in weniger als 25 Sekunden zurücklegen können, also schon eine gewisse Gehfähigkeit vorlag. Davon sind wir wegen der Missings ausgegangen. Sie haben in Ihrer Stellungnahme gesagt, dass dieses Kriterium keine Anwendung fand, sondern es gab andere Gründe für diese Missings. Zum Beispiel waren die Patienten nicht in der Lage, den Anweisungen zu folgen oder es gab keine Erhebung zur Baseline.

Jetzt unsere Nachfragen: Wie hoch war der Anteil an diesen jeweiligen Gründen in den beiden Behandlungsgruppen, sodass wir uns ein Bild machen könnten, ob die relativ gleich verteilt oder sehr unterschiedlich sind? Wenn Sie uns das bitte nachreichen. Das ist das eine. Dann wurden diese Daten mittels MMRM, also Mixed Model Repeated Measurement, longitudinale Datenanalyse, ausgewertet. Die EMA wollte das auch mittels multipler Imputationen sehen. Das haben wir in der Nutzenbewertung dargestellt. Wie gesagt, es gab 70 Prozent fehlende Werte zu Woche 24, aber bereits bei Baseline 13 Prozent fehlende Werte, auch bei dem anderen Endpunkt Aufstehen aus Rückenlage, zwar etwas weniger ausgeprägt. Da wollten wir nachfragen: Wie sind diese Imputationen durchgeführt worden, bzw. sind auch schon die Baseline-Werte imputiert worden? Das ist uns nicht klar.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Kulig. – Frau Loske vom pharmazeutischen Unternehmen hat sich dazu gemeldet. Bitte schön, Frau Loske.

Frau Loske (Santhera Pharmaceuticals): Einmal zum Punkt Nachlieferung der Auswertung für den TT-Stand und den TTRW als Change from Baseline-Analysen in absoluten Werten: Die waren tatsächlich Bestandteil unserer ergänzenden Zusatzanalysen. Das ist die Quelle 33 für das Modul 4 gewesen. In der Stellungnahme haben wir ausgeführt, in welchen Tabellen das spezifisch zu finden ist. Von daher haben wir es jetzt in der Stellungnahme nicht noch einmal eins zu eins abgebildet, weil die Daten, wie gesagt, im Grunde schon vorlagen. Dann hatten Sie noch zum Kriterium mit dem Six-Minute-Walk-Test gefragt. Das greift im Grunde das auf, was die Kliniker schon erwähnt haben, dass der Six-Minute-Walk-Test in dieser Altersgruppe schwierig durchzuführen ist und wir deshalb das Kriterium mit den 25 Sekunden aus dem TTRW genommen haben. Sie haben es erwähnt, von den Patienten bei uns in der Studie ist an dem Kriterium Six-Minute-Walk-Test keiner gescheitert. Was die restlichen Gründe betrifft, dazu können wir Ihnen gerne noch die prozentualen Aufstellungen liefern. Rein qualitativ haben Sie die Abbruchgründe oder die Nicht-Durchführungsgründe schon genannt. Ähnliches gilt für die anderen fehlenden Werte. Das würden wir nachreichen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Loske. Ich will der guten Ordnung halber sagen, wenn Sie etwas nachreichen, bitte bis zum kommenden Freitag, weil wir innerhalb des AMNOG-Verfahrens fristgebunden sind. Deshalb benötigen wir das bis Freitag. – Frau Dr. Blaschek hat sich direkt dazu gemeldet. Frau Dr. Blaschek, Sie haben das Wort.

Frau PD Dr. Blaschek (GNP): Ich würde noch einmal kurz nachfragen. Sie haben gesagt, diese 25 Sekunden bei 10 Metern haben Sie als Maß der Compliance genommen. Aber das ist kein Maß für Compliance, sondern ein Maß für körperliche Fähigkeit. Das würde ich nicht gerne so stehenlassen, dass ich uncompliant bin, wenn ich das nicht in 25 Sekunden schaffe. Ich kann auch einfach nicht mehr die Kraft haben, es zu tun. Normalerweise werden diese Zeiten nicht als Maß für die Compliance, sondern für die körperliche Leistungsfähigkeit genommen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Loske, direkt dazu.

Frau Loske (Santhera Pharmaceuticals): Das wollte ich damit auch nicht aussagen, wie Sie gerade ausgeführt haben, wenn ich einen Patienten habe, der es körperlich nicht schafft, diesen relativ kurzen Test im Vergleich zum Six-Minute-Walk-Test zu schaffen, dass demjenigen dann der Test an sich erspart bleiben würde.

Frau PD Dr. Blaschek (GNP): Aber das hat nichts mit der Altersklasse 4 bis 7 Jahre zu tun, nur um das noch einmal klarzustellen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay, dann ist das klar. Bevor Frau Engelhardt von der KBV das Wort hat, würde ich Herrn Kulig noch einmal das Wort erteilen. Bitte schön, Herr Kulig.

Herr Kulig: Eine kurze Nachfrage: Bei den Imputationen, also bei den beiden von mir angesprochenen Endpunkten – bei den anderen Endpunkten wissen wir das nicht genau –, haben Sie diese teilweise doch zahlreichen fehlenden Baseline-Werte mit diesen multiplen Imputationen imputiert?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Loske.

Frau Loske (Santhera Pharmaceuticals): Bezüglich der Imputationsmethoden bräuchten wir das Feedback unserer statistischen Kollegen. Das wäre quasi ein kleines Paket, das wir Ihnen zustellen würden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay, vielen Dank. Dann ist jetzt Frau Engelhardt von der KBV an der Reihe. Bitte schön, Frau Engelhardt.

Frau Dr. Engelhardt: Ich würde gerne konkret zur Körpergröße in dieser Studie eine Frage stellen. Die Körperhöhe wurde mit dem Z-Score vorgelegt. Die Frage an die Klinikerinnen, die hier anwesend sind, ist, wie Sie den Vorteil, der sich in der vorgelegten Studie für Vamorolon

zeigt, einschätzen und ob Sie schon sagen können, ob sich durch Vamorolon in der Praxis ein Vorteil für die Körpergröße erwarten lassen könnte.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Wer von den Klinikern möchte als erster eine Antwort geben? – Frau Dr. Köhler, bitte schön.

Frau Dr. Köhler (Ruhr-Universität Bochum): Selbstverständlich haben wir hier in Bochum noch keine statistisch belastbaren Zahlen. Wir können nur einzelne Patienten beobachten. Ich habe einen Jungen, der jetzt acht Jahre alt ist, der sehr früh mit seiner Familie die Umstellung auf Vamorolon gewünscht hat. Er kam jetzt nach noch nicht ganz drei Monaten zur ersten Kontrolle, und es hat sich jetzt schon eine Verbesserung der Wachstumsgeschwindigkeit nachweisen lassen. Ich halte diese absoluten Körpermaßwerte für verlässlich, weil wir unsere Kinder- und Jugendendokrinologen mit im Boot haben, die gewohnt sind, gut Körpermaße zu erfassen. Das ist also mit guter Wahrscheinlichkeit eine am einzelnen Fall dokumentierte, aber bereits erkennbare Verbesserung der Wachstumsgeschwindigkeit.

Das ist das eine, und das andere habe ich bereits ausgeführt, die psychoemotionale Belastung durch die extreme Kleinwüchsigkeit. Die Kinder bleiben mit zehn Jahren drei, vier, fünf, sechs Zentimeter unter der dritten Perzentile, sind also wirklich extrem kleiner als die Gleichaltrigen. Das ist eine sehr hohe psychische Belastung für die Jungen, was sich manchmal jetzt erst zeigt, wo sie eine Alternative angeboten bekommen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Dr. Köhler. – Gibt es weitere Fragen? Keine mehr? – Doch, Herr Tilmann, bitte.

Herr Tilmann (Santhera Pharmaceuticals): Vielen Dank für die Einlassung, Frau Dr. Köhler. Ich würde gerne noch erwähnen, und das würde ich hervorheben, dass es unter Vamorolon kein vermehrtes Wachstum in dem Sinne gibt, sondern es gibt ein vergleichbares Wachstum im Vergleich zur Placebogruppe. Wir sehen kein vermehrtes Größenwachstum, sondern die Patienten wachsen so, wie es nicht kortikosteroidbehandelte DMD-Patienten auch tun würden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank für diese Klarstellung. Das war richtig. – Frau Professor Walter, Sie haben sich gemeldet, danach Frau Professor Dr. Blaschek. Bitte schön, Frau Walter.

Frau Prof. Dr. Walter (Klinikum der LMU München): Ich wollte noch hinzufügen, ich behandle eher die älteren Duchenne-Patienten, dass ich jetzt anhand der Datenlage erwarte, dass die Nebenwirkungen der Gewichtszunahme und der Adipositas etwas rückläufig sein werden, was ein großer Vorteil wäre. Wenn das Längenwachstum funktioniert, dann ist die Relation zum Gewicht deutlich besser, was sich auf vieles, auf Beweglichkeit, auf das Erreichen der Rollstuhlpflichtigkeit usw. günstig auswirken würde.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Blaschek, bitte.

Frau PD Dr. Blaschek (GNP): Ich würde Bezug nehmend auf unsere GNP-Stellungnahme anmerken, dass in der Phase-III-Studie zumindest die Populationen in den beiden Vergleichsgruppen nicht wirklich gut zu vergleichen sind. Da gibt es Schwierigkeiten, dass die Verum-Gruppe oder die Vamorolon-Gruppe insgesamt bei Beginn der Studie ein anderes Größenniveau hatte als die Prednisolon-Gruppe. Ich denke, man muss berücksichtigen, dass da eine gewisse Schwierigkeit in der Auswertung liegt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Gibt es weitere Wortmeldungen? – Herr Tilmann noch einmal.

Herr Tilmann (Santhera Pharmaceuticals): Es ist in der Tat so, dass es zu Baseline gewisse Imbalances gegeben hat. Das ist angepasst, und darüber hinaus haben wir eben darüber gesprochen, dass die Daten in sogenannten Z-Scores dargestellt sind. Es gibt aber auch diese Daten in Zentimeter, und anhand dieser Daten wird deutlicher, dass wir dieses im Vergleich zum Placebo vergleichbare Wachstum mit Vamorolon haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Tilmann. Weitere Wortmeldungen liegen nicht vor. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit, diese Debatte, diese Diskussion aus seiner Sicht zusammenzufassen. Herr Förster, das werden Sie wahrscheinlich machen. Ich erteile Ihnen das Wort. Bitte schön.

Herr Förster (Santhera Pharmaceuticals): Vielen Dank, Herr Zahn. Danke an alle Teilnehmer für die gute Diskussion, und ich hoffe, wir konnten darlegen, dass mit Vamorolon eine zugelassene Behandlungsoption für Duchenne zur Verfügung steht, die beträchtlichen Zusatznutzen für die Patienten liefert. Damit danke ich Ihnen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Förster. Ich möchte mich bei allen Beteiligten bedanken. Sie können sicher sein, dass alles, was Sie gesagt haben, nun in die Diskussion und in die Bearbeitung des weiteren Verfahrens einfließen wird. Ich schließe die Anhörung und wünsche Ihnen allen noch einen sehr schönen Tag. Da ich Hamburger bin, sage ich Tschüss. Danke.

Schluss der Anhörung: 12:56 Uhr