

# 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 beeinträchtigt 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 evidenzbasier-

ten 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 Populations-ebene 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 gebessert. 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 wesentlich 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 ablagert, 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 De-

tails 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-Gehteststrecke 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 Effekt 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 schlaife Gelenke und deformierte Gelenke. Durch die Schläffheit 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-Treppensteigetest 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 schlaf-

fen 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 signifikant, 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 Gehstest, 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 Enzymersatztherapien 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 Medizinerinnen 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) (Konsektivübersetzung 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