



Mündliche Anhörung

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

hier: Elosulfase alfa (D-1200)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. September 2025
von 16:20 Uhr bis 17:15 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **BioMarin International Limited**:

Frau Zeiß

Herr Dr. Stadler

Frau Dr. Kiehlmeier

Frau Dr. Gerbeth

Angemeldete Teilnehmende des **Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf**:

Frau Dr. Köhn

Angemeldete Teilnehmende der **Charité Universitätsmedizin**:

Frau Dr. Sevenich

Angemeldete Teilnehmende des **Universitätsklinikums Gießen/Marburg**:

Frau Dr. Lampe

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 16:20 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist unsere neunte Anhörung. Entschuldigung, wir sind 20 Minuten zu spät. Das ist die Verspätung, die wir bei den vorangegangenen Anhörungen aufgebaut haben. Entschuldigung, dass Sie warten mussten. Wir beschäftigen uns jetzt mit Elosulfase alfa im Anwendungsgebiet Mucopolysaccharidose vom Typ IVA. Wir haben hier ein Orphan, das die 30-Millionen-Euro-Grenze überschritten hat.

Basis der heutigen Anhörung sind die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Juli dieses Jahres und das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Wir haben Stellungnahmen vom pharmazeutischen Unternehmer BioMarin International Limited, von den klinischen Sachverständigen Frau Dr. Köhn vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Frau Dr. Lampe vom Universitätsklinikum Gießen/Marburg und Frau Dr. Sevenich von der Charité Universitätsmedizin sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst der guten Ordnung folgend die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer BioMarin International Limited müssten anwesend sein Frau Zeiß, Herr Dr. Stadler, Frau Dr. Kiehlmeier und Frau Dr. Gerbeth, für das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Frau Dr. Köhn, für die Charité Universitätsmedizin Frau Dr. Sevenich, für das Universitätsklinikum Gießen/Marburg Frau Dr. Lampe sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage- und Antwort-Runde ein. Wer macht das für BioMarin?

Frau Zeiß (BioMarin): Das mache ich.

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

Frau Zeiß (BioMarin): Danke schön. – Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrte Patientenvertreter und anwesende Ärztinnen! Wie üblich möchten wir zunächst die hier anwesenden Teilnehmer vorstellen. Das sind Herr Dr. Stadler aus der globalen Abteilung der Medizin, Frau Dr. Kiehlmeier und Frau Gerbeth, die maßgeblich das Dossier erstellt haben, und ich bin Claudia Zeiss, Market Access Director in Deutschland.

Die heutige Anhörung dreht sich nunmehr zum dritten Mal um den Wert von Elosulfase alfa in der Therapie der sehr seltenen und schwerwiegenden Erkrankung Mucopolysaccharidose Typ IVA, kurz MPS IVA, wobei für unseren Arzneistoff bereits zweimal ein quantifizierbarer geringer Zusatznutzen bestätigt wurde. MPS IVA, auch bekannt unter Morbus Morquio A, ist eine sehr schwerwiegende genetische und progressive Erkrankung.

Durch einen Enzymmangel kommt es zu Ablagerungen in den Lysosomen der Zellen, wodurch die Zellen und damit das Gewebe, insbesondere Knorpel- und Knochengewebe, maßgeblich geschädigt werden. Die Erkrankung verläuft progressiv und führt über die Jahre zu einer Vielzahl von klinischen, meist irreversiblen Symptomen, die die Lebensqualität der betroffenen Patienten drastisch reduzieren und zu frühzeitigem Tod führen. Das durchschnittliche Sterbealter liegt im unbehandelten Zustand zwischen 20 und 30 Jahren.

Die Symptomatik beginnt schon im frühen Kindesalter, ist stark variabel und umfasst nahezu jedes Organsystem. Die Liste ist so lang, dass ich hier nur einige wenige nennen kann, um ein Bild von der Schwere der Erkrankung zu zeichnen. Das Skelett ist stark deformiert, sodass Patienten oft nur die Endgröße eines dreijährigen Kindes erreichen. Aufgrund von Skoliosen, Kyphosen, Hüft- und Gelenkproblemen und vor allem in Magnum Stenosen sind bereits im

frühen Kindesalter eine Vielzahl an chirurgischen Eingriffen nötig, wobei ein erhebliches Anästhesierisiko besteht. Starke Einschränkungen der Lungenfunktion führen mitunter zu einer stark reduzierten Ausdauer und stellen die häufigste Todesursache dar. Die Kombination der Symptomatik führt bei den Patienten zu dauerhaften Schmerzen, einer stark verminderten Ausdauer, eingeschränkter Mobilität, Erschöpfung und einer stark reduzierten Lebensqualität.

Das Fortschreiten der Erkrankung wird über den allgemein anerkannten 6-Minuten-Gehtest gemessen. In den bisherigen Bewertungen unserer Substanz war er der patientenrelevante Endpunkt, der den geringen Zusatznutzen begründete und auch in anderen Nutzenbewertungsverfahren zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen wurde.

Wir haben im Dossier anhand einer hochwertigen RCT und eines adjustierten indirekten Vergleichs im Vergleich zu Best-Supportive-Care gezeigt, dass die Therapie mit Elosulfase alfa nicht nur zu einer deutlichen Verlangsamung der Erkrankung führt, sondern dass sich die Ergebnisse des 6-Minuten-Gehtests unter der Therapie auch längerfristig signifikant verbessern. Die technischen Details zur klinischen Relevanz dieser Ergebnisse haben wir im Dossier und der Stellungnahme ausführlich argumentiert, mit umfangreichen Responderanalysen gestützt und mit Klinikern diskutiert. Alle kommen zu dem Ergebnis, sie sind klinisch relevant.

Heute ist uns wichtig, dass wir das gesamte Bild betrachten. Ein zentrales Ziel der Therapie bei MPS IVA ist es, das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen. Elosulfase alfa ist eine rekombinante Form des fehlenden Enzyms und seit nunmehr elf Jahren die einzige verfügbare Therapieoption in der Erkrankung. Der Ersatz durch eine wöchentliche Infusion führt zu einer Verbesserung der Symptomatik und zu einer Verlangsamung des Krankheitsverlaufs. Deshalb ist Elosulfase alfa für die Patienten unverzichtbar und in Leitlinien als einzige zugelassene Therapieoption und Behandlungsstandard etabliert.

Nahezu alle prävalenten Patienten erhalten derzeit die Therapie und die Mehrheit der Patienten schon über viele Jahre hinweg. Patienten zeigen trotz wöchentlicher Infusionen über sechs Stunden hinweg eine hohe Therapietreue. Zusätzlich gibt es Real-World-Daten von mehr als der Hälfte aller Patienten in Deutschland mit MPS IVA. Alle 38 befragten Patienten berichteten von Verbesserungen ihrer physischen Verfassung unter der Behandlung mit Elosulfase alfa. Das drückt sich durch eine bessere Belastbarkeit und Ausdauer, eine längere Gehstrecke, weniger Atemprobleme und Infekte, weniger Müdigkeit und eine deutliche Verbesserung der Atemfunktion und mehr Lebensqualität aus. Die individuelle Wichtigkeit der Behandlung wurde auf einer Skala von 1 bis 100 mit einem Mittelwert von 96 bewertet. Das unterstreicht den signifikanten und relevanten Zusatznutzen, der sich anhand der Studiendaten ableiten lässt und zeigt, dass Elosulfase alfa als einzige Therapieoption unverzichtbar ist.

Im Namen von BioMarin bedanken wir uns für die Gelegenheit, diese wichtigen Daten und Erkenntnisse präsentieren zu dürfen, und stehen Ihnen für weitere Fragen und Diskussionen nun gerne zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Zeiß. – Die Kliniker setzen sich in ihren Stellungnahmen einheitlich mit der Bedeutung des 6-Minuten-Gehtests und den Ergebnissen auseinander. Das IQWiG hat dieses Mal eine unklare Relevanz bei den statistisch signifikanten Verbesserungen dergestalt gesehen, weil es hier eine relativ große Streuung und eine relativ niedrige untere Grenze gegeben hat. Deshalb interessiert mich von den Klinikern, also von Frau Dr. Köhn, von Frau Dr. Sevenich und von Frau Dr. Lampe, wie Sie die hier gezeigten Ergebnisse zunächst zu dem 6-Minuten-Gehtest, der in der Vergangenheit den Zusatznutzen begründet hat, einschätzen. Ich weiß nicht, wer beginnen möchte. Frau Köhn hat sich als erstes gemeldet, danach Frau Lampe und Frau Sevenich. Frau Köhn, bitte.

Frau Dr. Köhn (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf): Wie Sie das gerade geäußert haben, halten wir das alle für relevant. Es ist eine große Streuung in den Ergebnissen, das ist

nicht wegzudiskutieren, aber es gibt auch große Unterschiede in dem, was die Patienten als Ausgangswert haben. Die Patienten mussten mindestens 30 Meter schaffen, konnten aber auch deutlich mehr schaffen. Wir sehen in unserem klinischen Alltag, dass die Patienten sehr heterogen sind und es Patienten gibt, die noch 100, 200, 300 Meter problemlos laufen können, und andere, die wirklich nur im häuslichen Umfeld mobil sind, die mit Ach und Krach ihre 30 Meter vielleicht gerade schaffen. Für die macht die untere Grenze, die dort angegeben ist, also ein Mehr von vier Metern, aus meiner Sicht durchaus einen relevanten Unterschied.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Köhn. – Frau Dr. Lampe, bitte.

Frau Dr. Lampe (Universitätsklinikum Gießen/Marburg): Ich stimme Frau Dr. Köhn zu. Die Variabilität im Krankheitsbild ist sehr groß, von wirklich klassischen Patienten, die nur einen Meter groß sind, bis zu normal großen, also im unteren Normalmaß Erwachsenen. Da ist schon allein die Schrittlänge eine ganz andere. Eine normale Schrittlänge von 60 Zentimetern oder wer das, wie ich als kleiner Erwachsener oder normal groß, aber kleiner Erwachsener schafft, das schafft natürlich ein Ein-Meter-Patient mit Morbus Morquio nicht. Da ist die Schrittlänge deutlich geringer.

Ich glaube, was für uns Kliniker wichtig ist, was Unabhängigkeit, Selbstständigkeit und Eigenbestimmung im Leben bedeutet, ist, wenn man aus dem Rollstuhl alleine auf Toilette gehen kann. Wenn man solche Fähigkeiten erhalten kann, dann haben wir viel gewonnen. Ich mache seit 20 Jahren lysosomale Speichererkrankungen. Ich betreue 25 Patienten mit MPS IVA. Ich kenne auch die Zeit vor der Enzyersatztherapie, als man wenig tun konnte. Man sieht schon den Unterschied, dass die Patienten einen deutlichen Nutzen empfinden. Das hat auch die Patientenumfrage gezeigt.

Der Gehstest selbst, muss ich sagen, ist umstritten. Das sehe ich auch so. Der ist sehr unabhängig von vielen unterschiedlichen Dingen, also von der kardialen Leistung, von der skeletalen Situation usw. Das ist als Endpunkt nicht so glücklich, aber man muss sagen, wir haben nichts Besseres. Der Gehstest ist in den meisten lysosomalen Erkrankungen einer der Endpunkte, wenn nicht der Endpunkt. Das ist das Beste, was wir haben, auch wenn man ihn sehr kritisch sehen muss. Aber im klinischen Alltag zeigt sich, dass die Mobilität eine deutliche Lebensqualität und Verbesserung der Lebenssituation und auch eine geringere Mortalität durch verhinderte Bettlägerigkeit ist. Ich glaube, darum geht es heute auch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Lampe. – Frau Dr. Sevenich, bitte.

Frau Dr. Sevenich (Charité Universitätsmedizin): Ich schließe mich meinen Kolleginnen an. Ich sehe auch absolut jede Verbesserung der Gehstrecke für die Patienten als klinisch relevant an. Gerade die Mobilisierung über kurze Strecken, die zusätzlich möglich sind, sind sowohl im häuslichen Umfeld wie das Beispiel mit dem Toilettengang, wie auch in der Schule, das Überbrücken von einem zum nächsten Klassenraum, ein deutlicher Benefit für die Lebensqualität der Patienten. Generell muss man sagen, auch wenn große Schwankungen im klinischen Alltag beim Six-Minute-Walking-Test zu sehen sind, was die Motivation der Kinder beeinflussen kann, dass andere Faktoren, die gerade im täglichen Leben der Kinder stattfinden, Schwankungen zeigen können. Im Großen und Ganzen ist bei einer progredienten Erkrankung, bei der wir eigentlich eine Verschlechterung ohne Therapie erwarten, eine Verbesserung der Gehfähigkeit ein unheimlicher Erfolg.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Sevenich. – Ich schaue in die Runde der Bänke, Patientenvertretung oder des IQWiG. Wer hat Fragen? – Frau Ludwig vom GKV-SV, bitte.

Frau Dr. Ludwig: Ich habe zunächst Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer. Wir haben uns gefragt, in der allerersten Nutzenbewertung 2014 haben Sie bei dem Six-Minute-Walking-Test, wo wir dabei waren, zusätzlich die Responder-Analysen mit dem 15-Prozent-Kriterium dargestellt. Jetzt haben Sie die hier nicht mehr zusätzlich dargestellt, sondern nur

mit dem 9-Prozent-Kriterium. Jetzt wäre die Frage, warum Sie das nicht gemacht haben und ob Sie die eventuell nachreichen könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich frage in Richtung Frau Zeiß.

Frau Zeiß (BioMarin): Wir haben uns im Vorfeld des Dossiers mit dem G-BA eng abgestimmt, wie wir die klinische Relevanz zeigen sollen und können. Es stand im Raum, dass man Responderanalysen auf der Basis der 9 Prozent macht, die von Schrover et al. publiziert worden sind, oder ob man 15 Prozent zeigt. Der G-BA hat uns den Hinweis gegeben, dass wir doch die absolute Wegstrecke anhand einer klinisch-fachlichen Diskussion erörtern und die klinische Relevanz damit begründen sollen. Das wurde auch im Verfahren von Burosumab so gehandhabt. Letztlich haben wir trotzdem die 9 Prozent gezeigt, um das Verhältnis im Vergleich zu Baseline aufzeigen zu können. Wir haben im Nachgang noch weitere Responderanalysen nachgereicht. Da haben wir 25 Prozent als Kriterium genommen bzw. den absoluten Wert von 60 Metern. Hier hatten wir auch signifikante Unterschiede im Vergleich zu Placebo.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Zeiß. – Frau Ludwig, bitte.

Frau Dr. Ludwig: Vielen Dank für die Beantwortung der Frage. Darf ich direkt noch eine weitere Frage stellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, selbstverständlich.

Frau Dr. Ludwig: Es geht um das von der EMA beauftragte MARS-Register. Es wäre interessant gewesen, auch daraus Daten zu haben. Wir haben uns gefragt, Sie haben das in Ihrer Stellungnahme komplett ausgeschlossen, weil die Patienten nicht hineinpassten. Jetzt habe ich gesehen, in der MOR-001-Studie, die Sie für den indirekten Vergleich verwendet haben, waren auch viele Patienten ausgeschlossen, weil die nicht geeignet waren. Wäre es nicht auch möglich gewesen, die Daten aus diesem Register zumindest teilweise zu verwenden, weil das die EMA beauftragt hatte?

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

Frau Zeiß (BioMarin): Wir haben uns das MARS-Register hinsichtlich eines möglichen Vergleichs mit der MOR-001-Studie auch angeschaut. Bei dem MARS-Register gibt es verschiedene Herausforderungen. Zum einen fehlen bei über 50 Prozent der Patienten die Baseline-Werte, und man braucht mindestens zwei Werte, um einen Vergleich über die Zeit anstellen zu können. Wenn man dann noch das Kriterium ansetzt, es müssen ein Baseline-Wert und ein Wert über die Zeit vorhanden sein, dann sind wir da noch einmal geringer geworden. Die MOR-001-Studie lässt nur Beobachtungen zu einem gewissen Zeitfenster zu. Wir wollten zwei Zeitfenster haben, die so vergleichbar wie möglich sind. Deshalb haben wir das für den indirekten Vergleich auch ausgeschlossen.

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

Frau Dr. Ludwig: Okay, das nehme ich so hin. Ich habe eine letzte Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Mich interessiert noch: Sie haben als wichtigsten Morbiditäts-Endpunkt den Six-Minute-Walking-Test dargestellt. Wir haben uns gefragt, warum. Es gibt durchaus noch andere wichtige Symptome in der Erkrankung, zum Beispiel Schmerzen, Fatigue oder Gelenksteifigkeit und noch andere wichtige Symptome. Warum wurden diese nicht erfasst? Die wären vielleicht auch gut. Oder eine Verbesserung hier wäre in dieser kurzen Studie gut gewesen. Warum wurden die nicht erfasst?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Stadler, bitte.

Herr Dr. Stadler (BioMarin): Wir haben neben dem Six-Minute-Walking-Test noch andere Tests und Parameter durchgeführt, wie beispielsweise den 3-Minuten-Treppensteigen-Test oder Messung der Lungenfunktion über das forcierte expiratorische 1-Sekunden-Volumen. Man muss aber dazu sagen, dass das in bisherigen Bewertungen als nicht patientenrelevant

berücksichtigt wurde. Wir können aber die Ergebnisse, die wir aus dem Six-Minute-Walking-Test gesehen haben, durchaus über die Mobilitätsdomäne im MPS-HAQ-Questionnaire bestätigen. Dort sind signifikant weniger Patienten unter diese 15 Prozent Verschlechterungsschwelle im Fragebogen abgerutscht. Das bestätigt die Ergebnisse aus dem Six-Minute-Walking-Test.

Bezüglich der Lungenfunktion vielleicht noch eine Anmerkung: Gerade bei Kindern ist die Messung der Lungenfunktion eine Herausforderung, weshalb die Reproduzierbarkeit schwierig ist. Wie gesagt, das war als nicht patientenrelevant erachtet. Man muss auch dazu sagen, aufgrund des Wirkmechanismus von Elosulfase alfa rechnen wir unter physikochemischen Eigenschaften nicht mit einer signifikanten Konzentration in den Wachstumsfugen. Deshalb rechnen wir auch nicht mit großen Effekten auf Wachstum- oder Skelett-Deformitäten. Diese beeinflussen die Lungenfunktion ganz erheblich. Wir haben eine Reihe von Parametern getestet, aber entweder keine Signifikanzen gesehen, oder die Tests wurden als nicht relevant erachtet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Stadler. – Frau Zeiß, bitte.

Frau Zeiß (BioMarin): Ich wollte kurz etwas ergänzen: Wir haben eingangs erwähnt, dass die Symptomatik bei den Patienten sehr variabel ist. Das heißt, nicht jeder Patient hat die gleichen Symptome. Daher ist es sehr schwierig, in einer Studie über alle Patienten hinweg übergreifend eine Signifikanz in so einem Symptom aufzuzeigen. Das ist gerade der Vorteil an dem 6-Minuten-Gehtest, weil er von so vielen Domänen wie skeletalen Einschränkungen, Schmerzen, Mobilität, Ausdauererschöpfung beeinflusst wird. Deshalb wurde mit der EMA und der Fachwelt zusammen beschlossen, dass dies das beste Instrument ist, um diese Heterogenität aufzufangen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Zeiß. – Frau Ludwig, sind Ihre Fragen beantwortet?

Frau Dr. Ludwig: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Kranz vom IQWiG, bitte.

Herr Dr. Kranz: Vielleicht zu Beginn einmal: Ich glaube, wir haben hier Konsens, dass die Bewältigung der Aktivitäten des täglichen Lebens für die Patientinnen und Patienten eine hohe Relevanz hat. Das Problem ist: Ein solcher Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben. Ich glaube, das ist bedauerlich, weil man die Aktivitäten des täglichen Lebens gut mit validierten Instrumenten in einer solchen Studie erheben kann. Der 6-Minuten-Gehtest kann diese Aspekte, wenn überhaupt, nur indirekt abbilden. Das macht die Interpretation dieses Endpunkts so schwierig.

Ich habe zu Beginn einige Fragen zu dem 6-Minuten-Gehtest. Wir sehen in der RCT MOR-004 einen Zugewinn an Gehstrecke um circa 14 Meter im Placeboarm, was bei einer kontinuierlich fortschreitenden Erkrankung so erst einmal nicht zu erwarten wäre. Meine Frage wäre: Können Sie seitens des pU, aber auch seitens der Kliniker, erklären, wodurch dieser Zugewinn an Gehstrecke im Placeboarm zu erklären ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte antworten? – Frau Dr. Lampe, bitte.

Frau Dr. Lampe (Universitätsklinikum Gießen/Marburg): Das ist ganz klar: Die Patienten haben jahrelang auf eine Therapie gefiebert und die Motivation war so hoch, dass die Patienten wie die Wahnsinnigen, um das so salopp zu sagen, gelaufen sind. Das ist das eine.

Das Zweite ist: Die durchgehende Erschöpfung ist nicht gleichmäßig, sondern an einem Tag stärker, am anderen Tag weniger. Die ist kurzzeitig. Ein Patient kann es schon schaffen, sich kurzzeitig anzustrengen. Aber das kann im nächsten Moment auch wieder anders sein. Wie gesagt, das ist relativ schwierig.

Weil Sie angesprochen haben, dass man Daily-Life-Activities gut messen kann, damit beschäftigen wir uns seit Jahren. Das ist unglaublich schwierig, weil wir so eine heterogene Gruppe haben, einmal von schwer Betroffenen, mittel und leicht Betroffenen, plus: wir haben unterschiedliche Altersgruppen. Die validierten Tests, die es dafür gibt, sind bis auf den MPS-HAQ unheimlich schwer einzusetzen, weil sie nicht das Krankheitsbild abbilden. Die Frage ist zum Beispiel: Wie kann jemand ins Auto einsteigen? Das ist für jemanden, der einen Meter groß ist, einfach nicht die Frage. Es ist unheimlich schwer. Wir als Experten beschäftigen uns schon lange damit, wie man Lebensqualität, Daily-Life-Activities gut messen kann.

Wir haben vor Jahren mit der MPS-Gesellschaft England zusammen publiziert und versucht, einen eigenen Fragebogen zu entwickeln. Aber das ist kaum möglich, weil wir nicht validieren können, weil wir dafür zu wenig Patienten haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Lampe. – Möchte der pU oder eine der anderen Klinikerinnen etwas dazu sagen? – Herr Stadler, bitte.

Herr Dr. Stadler (BioMarin): Wir können dem nicht wirklich viel hinzufügen. Ich glaube, alles wurde gesagt. Wir kennen die Herausforderungen aus den Entwicklungen der klinischen Studien. Aber ich denke, die Erfahrungen der hier anwesenden Klinikerinnen sprechen für sich selbst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Stadler. – Herr Kranz, Sie wollten weiter ausführen. Frau König, ich habe Sie auf dem Zettel. Ich wollte Herrn Kranz zunächst durchlassen.

Herr Dr. Kranz: Vielen Dank, Herr Hecken. Auch vielen Dank für die Rückmeldung. Ich meine, zum einen bestätigen Sie, Frau Lampe, dass die Motivation beim Sechs-Minuten-Gehtest eine große Rolle spielt. Das ist auch etwas, das wir im Rahmen des indirekten Vergleichs kritisiert haben, dass genau für diesen Confounder, nämlich im indirekten Vergleich, nicht adjustiert wurde. Das ist eines unserer Kernprobleme, die wir mit dem indirekten Vergleich haben. Das zum einen.

Zum anderen: Ja, natürlich ist die Entwicklung von Instrumenten in dieser Indikation schwierig, aber ein Mangel an Patienten, wenn wir über das MARS-Register sprechen, in dem circa 400 Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, kann ich nicht in Gänze nachvollziehen, warum es hier nicht möglich sein sollte, eine entsprechende Instrumentenentwicklung durchzuführen.

Ich habe noch weitere Fragen, zunächst an die Kliniker. Es wurde in den vergangenen Verfahren und auch in der Stellungnahme vermehrt ausgeführt, dass eine möglichst frühe Therapie für die Patientinnen und Patienten am sinnvollsten ist. Wenn man auf die Daten aus der RCT MOR-004 schaut, sieht man, dass der Effekt maßgeblich durch die älteren Patientinnen und Patienten mit einer geringeren Gehstrecke zu Studienbeginn getrieben wird. Das sind nicht die Patienten im Altersstratum fünf bis elf Jahre, sondern in der Gruppe darüber, also bei den jugendlichen Patientinnen und Patienten. Wie passt das mit der Hypothese zusammen, dass ein früherer Therapiebeginn am sinnvollsten für die Patientinnen und Patienten ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kranz. – Frau Lampe, bitte.

Frau Dr. Lampe (Universitätsklinikum Gießen/Marburg): Kurz zum direkten Vergleich: Die Motivation war bei allen, bei denen, die Placebo hatten, und denen, die kein Placebo hatten, gleich hoch. Ich denke, deshalb ist der Unterschied trotzdem da, der signifikant war. Das nur kurz zu Ihrer Anmerkung bezüglich der 400 Patienten weltweit und der Entwicklung von Lebensqualitätsmessbögen. Das ist schon richtig, aber das ist rein logistisch, wenn das länderübergreifend ist, relativ eine schwierige Sache. Wie gesagt, man müsste verschiedenste Instrumente für unterschiedliche Betroffenheit der Erkrankung und Altersgruppen entwickeln. Das ist recht schwierig. Das wollte ich nur zu der ersten Frage sagen.

Zu der zweiten Frage, dass die Jugendlichen besser abgeschnitten haben als die Kinder, müsste Frau Zeiss sagen, wie die Altersverteilung in der Studie war, ob nicht viel mehr ältere Patienten eingeschlossen waren. Zum anderen ist es so, dass wir versuchen, mit der Therapie Schäden zu verhindern. Die Schäden, die schon irreversibel da sind, können wir nicht rückgängig machen. Das ist eigentlich das Ziel. Zudem ist der Gehtest bei einem fünfjährigen Kind, muss man sagen, machbar. Das klappt schon ganz gut, auch die Lungenfunktion. Aber natürlich sind die Beständigkeit und die Bereitschaft, einen objektivierbaren Test durchzuführen, bei den Jugendlichen deutlich besser. Aber wie gesagt, es geht darum, Schäden zu vermeiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt haben sich Frau Dr. Sevenich und Frau Zeiß, die gerade adressiert war, gemeldet. Frau Dr. Sevenich, bitte.

Frau Dr. Sevenich (Charité Universitätsmedizin): Dem habe ich nicht mehr viel hinzuzufügen. Mein Ansatz war auch präventives Arbeiten im Kindesalter, Vermeidung von Schäden. Das ist etwas, was für die Patienten sinnvoller ist, als die Behandlung von eingetretenen Symptomen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Zeiß zu den Zahlen. Wie waren die Altersgruppen in der Studie verteilt?

Frau Zeiß (BioMarin): Ich wollte etwas zu der Aussage sagen, dass die Ergebnisse irgendwie von einer Altersgruppe maßgeblich getrieben worden wären. Das ist nicht so. Wir haben dazu Interaktionstests gemacht, und die zeigen, dass es keinen signifikanten Unterschied gibt, der auf den Effekt Einfluss hat. Es stimmt, dass die Erkrankung progressiv ist und zu irreversiblen Symptomen führt. Daher ist es logisch, dass die Patienten davon profitieren, je früher therapiert wird.

Ich finde, dass selbst die Subgruppe der Zwölf- bis Achtzehnjährigen deutlich zeigt, dass selbst Patienten, die zwölf Jahre lang untherapiert geblieben und in der Erkrankung deutlich fortgeschritten sind, eine Verbesserung erfahren konnten. Ich finde, das stellt dar, dass die Therapie in allen Altersgruppen wirkt.

Jetzt zu der Verteilung der Altersgruppen: Das haben meine Kolleginnen im Hintergrund netterweise herausgesucht. Wir hatten in der Altersgruppe der Fünf- bis Elfjährigen 55 Prozent der Patienten und in der Altersgruppe der Zwölf- bis Achtzehnjährigen 28 Prozent der Patienten und über 19 waren 17,2 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Köhn, Sie haben sich auch gemeldet.

Frau Dr. Köhn (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf): Ich wollte auch den Aspekt des Präventiven ansprechen, den meine beiden Kolleginnen gerade erwähnt haben. Das liegt auch am Krankheitsmechanismus. Wir haben eine lysosomale Speicherkrankheit, bei der das Speichermaterial schädigend ist und das Speichermaterial häuft sich an. Wir sehen auch an den Biomarkern, dass das Keratansulfat im Urin heruntergeht, wenn wir Elosulfase alfa geben. Je früher wir damit anfangen, desto mehr entfernen wir von dem Stoff, der im Prinzip den Patienten krank macht. Ich glaube, das ist ein ganz logischer Aspekt im Rahmen von lysosomalen Speicherkrankheiten. Das kennen wir nicht nur von MPS IVA, sondern von allen lysosomalen Speicherkrankheiten. Je früher wir mit der Therapie beginnen, desto besser ist das Outcome am Ende. Aber ich erwarte auch nicht, das hat Herr Stadler vorhin gesagt, dass das in die Wachstumsfugen nicht richtig hineinkommt, dass die Skelettdeformität nicht klar behandelt wird. Vielleicht hätte es innerhalb von längeren Zeitpunkten, wenn man kleine Kinder anschaut, durchaus im Vergleich Verbesserungen gegeben, aber die werden sich nicht in einem Studienzeitraum von 24 Wochen zeigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Zurück an Herrn Kranz. Herr Kranz, weitere Fragen.

Herr Dr. Kranz: Vielleicht kurz, um das klarzustellen: Mein Punkt mit dem Confounder und der Motivation im 6-Minuten-Gehttest bezog sich explizit auf den indirekten Vergleich, also auf den indirekten, adjustierten Vergleich, bei dem für diesen Confounder nicht adjustiert wurde.

Um das noch einmal klar zu haben, warum ich gesagt habe, dass der Effekt maßgeblich durch die ältere Altersgruppe getrieben wird: Es zeigt sich, dass man bei den Zwölf- bis Achtzehnjährigen einen Gehstreckengewinn von 41,7 Metern im Mittel erreicht und bei den Fünf- bis Elfjährigen nur 13,8 Meter. Das war das, was ich mit „der Effekt wird maßgeblich durch diese Altersgruppe getrieben“ beschrieben habe.

Ich habe noch eine Frage, wenn ich darf, Herr Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr Dr. Kranz: Wir haben in den vergangenen Verfahren und in den Stellungnahmen Berichte zu Fallstudien gehört, in denen Patientinnen und Patienten besonders deutlich von einer Therapie mit Elosulfase alfa profitiert haben. Das sehen wir auch in der RCT MOR-004. Einige Patienten profitieren sehr stark, andere profitieren nicht und verschlechtern sich eigentlich analog zu Placebo weiter in der 6-Minuten-Gehstrecke. Jetzt haben wir dieses Medikament seit rund zehn Jahren auf dem Markt. Wir sprechen nicht mehr von einem neuen Arzneimittel. Welche Anstrengungen im Sinne von Evidenzgenerierung wurden seitens des pU und der Kliniker unternommen, um diese Patientengruppen besser voneinander abzugrenzen und so auch informierte Therapieentscheidungen treffen zu können?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? – Frau Zeiß, bitte.

Frau Zeiß (BioMarin): Wir haben, wie gesagt, seit elf Jahren die Therapie auf dem Markt, und es gibt das MARS-Register, und es gab das Managed Access Agreement. Was man aus den Real-World-Daten sagen kann, ist, dass es kein herauszustellendes Kriterium gibt, weil die Patienten sehr heterogen sind. Vielleicht können die hier anwesenden Ärztinnen auch etwas dazu sagen, ob es Faktoren gibt, die irgendwie vorhersagen können, ob ein Patient besser oder schlechter abschneidet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich schaue, ob es dazu Wortmeldungen gibt. Frau Dr. Lampe, bitte.

Frau Dr. Lampe (Universitätsklinikum Gießen/Marburg): Das ist eine extrem schwierige Frage. Vielleicht ist anzumerken, dass es seit 2019 Leitlinien zur Behandlung und auch zum Follow-up von MPS IVA-Patienten gibt, die ein Konsenspapier aus verschiedenen Ländern sind, mit denen man versucht, den Verlauf zu erfassen, sicherlich die Frage, wer ist Responder, wer nicht? Es wurden Versuche unternommen, das zum Beispiel an neutralisierenden Antikörpern gebendes Fremdeiweiß, also das Enzym, herauszufinden. Das ist nicht gelungen. Das konnte man so nicht nachweisen. Das geht bei einer anderen lysosomalen Erkrankung, aber bei vielen geht es nicht. Es ist immer noch ein Rätsel.

Aber man muss trotzdem sagen, dass die Mehrheit der Patienten eher mehr auf die Therapie anspricht als weniger. Ich sehe in meiner Praxis wenige Patienten, bei denen ich sage, der Verfall ist trotz der Therapie rapide. Vielleicht muss man auch sagen, dass eine Stabilisierung bei einer chronisch fortschreitenden Erkrankung ein Erfolg ist. Auch das muss man sagen. Was ich sehe und was wir auch weltweit sehen, ich bin in vielen Gremien, ist, dass eine extrem hohe Compliance der doch vier- bis fünfstündigen Therapie wöchentlich intravenös häufig in der Klinik durchgeführt, doch regelmäßig in Kauf genommen wird und es kaum Therapieabbrüche gibt. Ich glaube, das deutet darauf hin, dass die Patienten davon einen Benefit haben. Sonst würden die das, glaube ich, nicht über sich ergehen lassen, weil das eine ganz schöne Tortur ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Lampe. – Herr Kranz, bitte.

Herr Dr. Kranz: Herr Hecken, wenn ich noch darf: Ich muss leider noch einmal nach dem MARS-Register nachfragen, weil das seitens des pU angesprochen wurde. Auch aus unserer

Sicht wäre das MARS-Register von hoher Bedeutung gewesen, um Langzeitdaten zu bekommen, um einen adjustierten indirekten Vergleich von Patienten sowohl unter Behandlung als auch ohne Behandlung zu machen. Das wäre prinzipiell möglich gewesen. Jetzt sagen Sie selbst, die Datenqualität in diesem Register ist so schlecht, dass Sie diese Daten nicht berücksichtigen können. Das war eine Auflage der EMA, die gesagt hat, diese Langzeitdaten sind wichtig. Wären Sie als pU nicht dafür verantwortlich gewesen, eine hohe Datenqualität zu gewährleisten, damit wir die Fragen, die sich bei einer solchen Dauertherapie ergeben, beantworten können?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann vom pU etwas dazu sagen? – Herr Stadler, bitte.

Herr Dr. Stadler (BioMarin): Natürlich wissen wir, dass wir das MARS-Register als Datenquelle besser hätten nutzen können. Man muss aber sagen, dass die Datenqualität und das Einpflegen der Daten nicht vollständig unter unserer Kontrolle liegen kann. Wir sind abhängig von Zentren und von den Ambitionen der Klinikerinnen und Kliniker, Daten einzupflegen. Je länger diese Datensammlung und das Register läuft, umso schwieriger wird es. Das erklärt auch, warum wir einen Flickenteppich haben und deshalb im Endeffekt für Vergleiche nur schwer darauf zurückgreifen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Sevenich hat sich gemeldet. Frau Dr. Sevenich, sind Sie als Klinikerin unambitioniert bei der Befüllung des Registers?

Frau Dr. Sevenich (Charité Universitätsmedizin): An der Stelle muss ich sagen, ich bin nicht unambitioniert, habe aber nicht so viele Jahre klinischer Erfahrung wie zum Beispiel Frau Dr. Lampe, sodass ich an einem anderen Punkt bin und noch nicht diese Schritte gehen möchte.

Ich wollte auf die Frage davor antworten, welche Bemühungen es unsererseits gibt, das klinische Ansprechen und die Diversität darauf zu beurteilen. Dazu muss ich sagen: Ich betreue nur Kinder, bei denen die präventive, prophylaktische Therapie im Vordergrund steht, idealerweise, wenn noch nicht so viele Schädigungen eingetreten sind, dennoch ist es so. Aber was wir klar machen, ist, auch die Kinder und die Eltern zu befragen. Keiner der Eltern ist daran interessiert, ihre Kinder einen Tag aus der Schule zu nehmen, jede Woche pieksen zu lassen, stundenlang zu infundieren, wenn sie keinen Vorteil für die Kinder sehen.

Deshalb führen wir regelmäßig Gespräche mit den Familien, mit Therapeuten und sehen, dass die Familien alle die Therapie fortführen wollen, weil sie einen Benefit für die Kinder sehen in der Belastbarkeit, in den Schmerzen, die sie haben, und umgekehrt damit, welche Teilhabe sie haben können. Das sind vielleicht keine Daten, die im Sinne einer Studie verwertbar, aber in der Klinik eindrücklich zu sehen sind. Ja, die Kinder haben einen Benefit.

Andererseits, wenn es Familien gibt, die sagen, sie haben keinen Benefit davon, was bei Elosulfase alfa in den letzten Jahren bei mir nicht vorgekommen ist, dann wäre es unsererseits kein Muss, eine solche Therapie durchzuführen, wenn die Familien darin keinen Vorteil für sich sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich noch Frau Zeiß, die sich nach der Bemerkung von Herrn Kranz und der Frage nach dem Register gemeldet hat.

Frau Zeiß (BioMarin): Ich wollte nur sagen, dass Deutschland nicht Teil des MARS-Registers ist. Es ist aus bürokratischen Gründen nicht gelungen, das in Deutschland auszurollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kranz, weitere Fragen?

Herr Dr. Kranz: Nein, ich nehme das mit Bedauern zur Kenntnis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau König von der KBV, bitte. Sie haben sich vor einer halben Stunde gemeldet, Frau König, jetzt sind Sie dran.

Frau Dr. König: Vielen Dank, ich habe es nicht vergessen. – Ich habe eine Rückfrage an die Klinikerinnen. Könnten Sie noch einmal skizzieren, wie das mit dem natürlichen Verlauf wäre.

Wir würden keine Stagnation sehen oder erwarten, beispielsweise in der körperlichen Belastbarkeit, wie unter anderem mit dem Six-Minute-Walking-Test gemessen, sondern tatsächlich eine Verschlechterung. Das würde bedeuten, schon eine Stagnation wäre ein Erfolg. Haben wir das vorhin richtig verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Köhn, Frau Dr. Sevenich und Frau Dr. Lampe haben sich gemeldet. Frau Köhn, bitte.

Frau Dr. Köhn (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf): Ich glaube, das lässt sich kurz beantworten. Das haben Sie völlig richtig verstanden. Diese Speicherkrankheiten sind progressive, progrediente Krankheiten. Da ist schon ein Stillstand ein Erfolg

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke für die Antwort. – Frau Sevenich, bitte.

Frau Dr. Sevenich (Charité Universitätsmedizin): Auch von meiner Seite ein ganz klares Ja. Eine Stagnation wäre schon ein Therapieerfolg unsererseits.

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

Frau Dr. Lampe (Universitätsklinikum Gießen/Marburg): Ich habe nichts hinzuzufügen. Ich sehe das genauso.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau König, bitte.

Frau Dr. König: Herzlichen Dank, die Frage ist beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar. – Frau Ludwig, bitte.

Frau Dr. Ludwig: Ich habe zwei Nachfragen an die Kliniker. Die erste war: Es ging längere Zeit darum, dass die Therapie nicht bei allen Patienten unbedingt gleich gut wirkt. Haben Sie irgendwelche Kriterien, wann Sie die Therapie absetzen? Oder gibt es Kriterien, dass Sie sagen, die Therapie wird nicht weitergeführt, weil sie bei dem Patienten nicht oder nicht ausreichend wirkt? Gibt es da irgendwelche Kriterien?

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

Frau Dr. Lampe (Universitätsklinikum Gießen/Marburg): Es gibt in Deutschland keine Kriterien, nach denen wir eine Therapie starten oder stoppen. Jeder Patient sollte gestartet werden, aber die Beendigung der Therapie ist nicht festgelegt, wie wir das von England oder auch den osteuropäischen Staaten kennen. Da war ich an der Entwicklung solcher Stopp- und Startkriterien beteiligt. Das wird individuell entschieden. Aber ich glaube, entscheidend ist, und deshalb ist auch die Zentrumsanbindung so wichtig, dass Expertise für die Erkrankung vorliegt, dass die Patienten regelmäßig nach Leitlinien oder Empfehlungen, sagen wir besser, das sind keine echten Leitlinien, aber Empfehlungen verlaufs kontrolliert werden und man diese Ergebnisse mit den Eltern bespricht und klar festlegt, wann der Punkt ist. So ist auch die Empfehlung für alle Mucopolysaccharidosen, dass man spätestens nach 18 Monaten schaut, ob wenigstens zumindest eine Stabilisierung eingetreten ist oder sich der Patient verschlechtert.

Man muss sagen, es gibt viele Erkrankungssymptome, die man nicht mit der Enzyersatztherapie behandeln kann. Dazu gehören die kraniozervikalen Stenosen, also Rückenmarkseingengung, die Hornhauttrübung oder gerade die skeletale Symptomatik, also schlecht durchblutete Gewebe werden nicht gut vom Enzym erreicht. Da haben wir immer eine Mischung, deshalb muss man das individuell sehen. Aber ich glaube, das ist Sache von uns Klinikern, klar mit den Eltern zu kommunizieren, was das Ziel ist, ob wir die Ziele erreichen. Ich glaube, das wird auch in den Zentren durchgeführt. Das macht Hamburg genauso wie Berlin, so machen das auch wir und Mainz. Ich glaube, das versteht sich bei solchen hochpreisigen Medikamenten von selbst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich sehe keine weitere Wortmeldung und gehe davon aus, dass die anderen Klinikerinnen das auch so sehen. Frau Ludwig, bitte.

Frau Dr. Ludwig: Ich habe eine letzte Frage. Die Patienten, die erst in der vergleichenden Studie MOR-004 waren und dann aus dem Placeboarm in die Langzeitbeobachtung gewechselt haben, zeigten komischerweise keine Verbesserung bei dem Six-Minute Walking-Test. Haben Sie dafür irgendeine Erklärung, weil die einfach nur dann 24 Wochen später angefangen haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Stadler hat sich dazu gemeldet.

Herr Dr. Stadler (BioMarin): Die Studie MOR-005, die Sie ansprechen, war die Verlängerungsstudie der MOR-004, der RCT. Die MOR-005 hatte keine Kontrollgruppe mehr. Das heißt, es ist schwierig, den Behandlungserfolg zu messen. Sie haben keine Gruppe mehr, anhand derer Sie den Erfolg messen könnten. Deshalb sind Beurteilungen des Therapieerfolgs sehr schwierig und nicht möglich. Zu diesem Zweck, um die Langzeitwirkung zu beurteilen, haben wir den indirekten Vergleich gemacht. Darin sehen wir einen durchaus ähnlichen, wenn nicht sogar leicht besseren Erfolg in der Verbesserung des 6-Minuten-Gehtests, wie wir es in der MOR-004 auch gesehen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Stadler. – Herr Kranz, Sie haben sich dazu gemeldet.

Herr Dr. Kranz: Ich glaube, das kann ich so nicht stehenlassen. Wenn wir wissen, dass die Patientinnen und Patienten in der Studie MOR-004 eine Verbesserung der Gehstrecke haben, sobald sie mit Elosulfase behandelt werden – das hat sich dort deutlich gezeigt –, würde ich erwarten, dass Patienten, die 24 Wochen später mit der Behandlung von Elosulfase starten, ebenfalls einen Zugewinn an der Gehstrecke haben, vielleicht nicht ganz so ausgeprägt, aber dass dort einfach nichts passiert, und jetzt zu sagen, weil es keine Kontrollgruppe gibt, kann man das nicht mehr beurteilen, dem kann ich so nicht zustimmen.

Der Punkt mit dem indirekten Vergleich ist auch einer unserer Kritikpunkte. Diese Patienten aus dem Placeboarm der RCT MOR-004 wechseln dann in die Studie MOR-005 und sind nicht Teil des indirekten Vergleiches, obwohl diese der Fragestellung entsprechen würden. Das wird in der Stellungnahme nur darüber begründet, dass dann die Zeitpunkte nicht hinreichend vergleichbar wären, was, glaube ich, hier kein sonderlich gutes Argument ist, wenn man auf die Verlaufskurven schaut und sieht, wie konstant sich die Gehstrecke im Zeitverlauf verhält.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Stadler zur Replik.

Herr Dr. Stadler (BioMarin): Ich möchte kurz auf die Reaktion auf die MOR-005-Ergebnisse zu sprechen kommen. Wir haben keinen Vergleich mehr. Ich glaube, es wurde von den Klinikerinnen, aber auch bei uns im Eingangsstatement deutlich beschrieben, dass die Verläufe unheimlich heterogen sind und dass selbst eine Stabilisierung der Gehstrecke einen Therapieerfolg darstellen kann. Ich glaube, es ist schwierig, auch wenn wir keine großartigen Verbesserungen im Six-Minute-Walking-Test in der MOR-005 gesehen haben, zu beurteilen, wie der Vergleich zur unbehandelten Gruppe aussehen würde. Deshalb sehen wir das sehr kritisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Ludwig, bitte.

Frau Dr. Ludwig: Vielen Dank. Ich habe keine weiteren Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer hat noch Fragen? – Niemand mehr. Dann – ich vermute, Sie machen das wieder, Frau Zeiß – gebe ich Ihnen die Gelegenheit, kurz zusammenzufassen, was hier diskutiert worden ist. Dann können wir die Anhörung beenden.

Frau Zeiß (BioMarin): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Wir haben in unserem Dossier, der schriftlichen Stellungnahme und in der heutigen Anhörung ausführlich anhand von robusten Daten dargelegt, warum Elosulfase alfa einen Zusatznutzen für Patienten mit MPS IVA zeigt. MPS IVA ist eine extrem seltene, lebensbedrohliche, multisystemische Erkrankung, die zu schweren, skeletalen Beeinträchtigungen und einer reduzierten Ausdauer führt. Elosulfase alfa verbessert diese Ausdauer. Das wurde bereits zweimal vom G-BA anhand der Daten des

6-Minuten-Gehtests aus der RCT mit einem geringen Zusatznutzen bestätigt. Daher hat der G-BA auch im Hinblick einer konsistenten Entscheidungspraxis alle nötigen Grundlagen, um einen mindestens geringen Zusatznutzen beschließen zu können.

Unser Präparat ist seit elf Jahren die einzige und unverzichtbare Therapieoption. Nahezu alle MPS IVA-Patienten werden in Deutschland mit der Enzymersatztherapie behandelt und zeigen eine hohe Therapietreue. Zusätzlich gibt es Real-World-Daten aus Deutschland, die zeigen, die Behandlung mit Elosulfase alfa führt zu einer spürbaren physischen Verbesserung, mehr Lebensqualität und mehr Teilhabe am sozialen Leben. Daher hoffen wir, dass der G-BA basierend auf den klinischen und Real-World-Daten auch in Zukunft mindestens einen geringen Zusatznutzen ableitet. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Zeiß, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an Frau Köhn, Frau Sevenich und Frau Lampe. Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir werden das selbstverständlich diskutieren, was heute besprochen worden ist. Diese Anhörung ist damit beendet. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 17:15 Uhr