

# Mündliche Anhörung



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

**hier: Wirkstoff Nusinersen**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 6. November 2017  
von 11.12 Uhr bis 12.35 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Biogen Idec GmbH**:

Herr Dr. Bezar  
Herr Dr. Farwell  
Frau Gleißner  
Frau Patel

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Herr Grossien  
Frau Vogelmann

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

Frau Dr. Forst  
Herr Dr. Weiland

Angemeldete Teilnehmer für die **Gesellschaft für Neuropädiatrie e. V. (GNP)**:

Herr Prof. Dr. Kirschner  
Herr PD Dr. von Moers

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Essen**:

Herr PD Dr. Hagenacker

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Schraishuhn  
Herr Dr. Werner

Angemeldete **Dolmetscherinnen**:

Frau Bentin  
Frau Grabowski

Beginn der Anhörung: 11.12 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Bitte nehmen Sie Platz. – Mir gegenüber, die Namensschilder stehen auf den Tischen, ich hoffe, Sie finden alle Ihren Platz; ich sehe, es wird noch einmal neu sortiert. – Ich begrüße Sie alle ganz herzlich zur weiteren Anhörung vom heutigen Tag. Es geht um den Wirkstoff Nusinersen von Biogen Idec GmbH. Ich mache zunächst ein paar geschäftsleitende Bemerkungen, da ich doch teilweise neue Gesichter unter uns sehe. Meine Bitte wäre: Wenn Sie sich gleich äußern, dass Sie dann Ihren Namen nennen, die Firma, das Unternehmen, bzw. die Institution, die Sie vertreten. Ein Hinweis: Es wird ein Wortprotokoll geführt, es läuft auch eine Tonbandaufnahme mit. Insofern möchte ich herzlich darum bitten, dass Sie recht deutlich sprechen und das Mikrofon benutzen.

Dann habe ich in der Übersicht der Teilnehmer gesehen, dass wir zwei Dolmetscherinnen unter uns haben. Das nehme ich zum Anlass für einige Bemerkungen: Wenn übersetzt wird, bitte ich darum, dass Sie in relativ kurzen Abständen übersetzen. Es hat sich in der Vergangenheit gezeigt, dass, wenn zu viel Text in der Fremdsprache gebracht wird, dass häufig im Grunde nicht gleich alles übersetzt wird und dass es auch für die Protokollanten relativ schwierig wird, die Formulierungen nachzuvollziehen. Meine Bitte wäre, wenn Übersetzungen notwendig sind, dass sie dann in kürzeren Abständen gemacht werden.

Ich stelle zunächst einmal fest, wer heute da ist. Ich fange an mit Biogen Idec GmbH Frau Patel, Herr Bezar, Herr Farwell – ich bitte um Nachsicht, wenn ich Ihre Namen nicht richtig ausgesprochen habe, dann müssten Sie das gleich noch korrigieren –, Frau Gleißner, jetzt kommen zwei Dolmetscherinnen Frau Bentin und Frau Grabowski, für die Gesellschaft für Neuropädiatrie e. V. sehe ich Herrn Professor Kirschner und Herrn PD Dr. von Moers, dann für Novartis Herrn Grossien und Frau Vogelmann, zwei Vertreter von Roche Pharma Frau Forst, Herr Dr. Weiland; für das Universitätsklinikum Essen Herr Dr. Hagenacker und für den vfa die Herren Dr. Werner und Schraishuhn.

Es geht um das Thema Wirkstoff Nusinersen, Amtsname Spinraza von Biogen Idec, das ist ein Orphan Drug; es gibt hier eine Nutzenbewertung des Fachbereichs FB-Med. Themen waren insbesondere bei der Betrachtung die verschiedenen Studien und die verwendeten Messinstrumente, die teilweise sehr kritisch gesehen wurden. Da gehe ich davon aus, dass wir hierauf im Einzelnen eingehen. Beide Studien, die vorgelegt wurden, wurden wegen guter Ergebnisse vorzeitig abgebrochen. Hier stellt sich im Grunde die Frage: Was heißt das dann für diese Betrachtung? Aus meiner Sichtweise wäre mir daran gelegen, wenn man noch einmal auf verschiedene Punkte eingehen würde. Ich fange einmal in meiner Reihenfolge an, was die Ergebnisse der Effekte angeht, wie weit die belastbar sind oder ob die nicht eher begrenzt sind; wenn man sieht, dass in der Nusinersen-Gruppe 22 Prozent eine Kopfkontrolle erreichen, 8 Prozent nur im Sitzen und nur – in Anführungszeichen – 1 Prozent dann stehend mit Unterstützung. Zweitens: Wie ist eigentlich die Risikoreduktion für die permanente Beatmung? In der Zulassungsstudie war bei 10 Prozent dieser Wert; wie wird die Relevanz dieser Effekte eingeschätzt? Wie sind die aktuellen Überlebensdaten für die Patienten der Zulassungsstudie? Wie sind insbesondere, wenn ich die Studien ENDEAR und CHERISH nehme: Wie sind die Effekte für ältere Patienten? Das sind so Aspekte aus dieser ganzen Betrachtung. Da wäre meine Bitte, ohne Ihnen das Wort führen zu wollen, dass Sie im Verlauf der weiteren Diskussion darauf eingehen.

Üblich ist es hier in diesem Kreis, dass zunächst einmal ein Vertreter des pharmazeutischen Unternehmens grundsätzlich noch einmal etwas sagt zu dem ganzen Thema, ohne allerdings jetzt die ganzen Stellungnahmen noch einmal wortwörtlich vorzulesen oder größere Teile, da würden wir uns wiederholen. – Frage nun: Wer von Ihnen möchte beginnen? – Frau Patel.

**Frau Patel (Biogen):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren des Unterausschusses Arzneimittel! Vielen Dank für die Möglichkeit, ein paar einleitende Worte zu sagen. Gerne möchte ich zunächst meine Kollegen, die ich mitgebracht habe, kurz vorstellen. Frau Erika Gleißner zu meiner Rechten ist zuständig für die Erstellung des Nutzendossiers bei Biogen, zu meiner Linken Herr Dr. Bezar ist der medizinische Leiter von Nusinersen in unserer europäischen Organisation und zu seiner Linken sitzt Herr Dr. Farwell; er ist der medizinische Leiter und zuständig für Nusinersen, für das weltweite Studienprogramm von Nusinersen. In diesem Zusammenhang möchte ich sagen, dass Herr Dr. Farwell nur Englisch spricht, das heißt die Anhörung wird für ihn übersetzt durch die zwei Dolmetscherinnen und seine Wortbeiträge wird Herr Bezar kurz auf Deutsch zusammenfassen für das Protokoll.

Ich selber heiße Sarita-Noémi Patel und bin zuständig für Erstattung, Pricing und AMNOG bei Biogen in Deutschland. Wenn Sie einverstanden sind, würde ich meine einleitenden Worte mit Herrn Dr. Farwell teilen.

In der heutigen Anhörung geht es um unser neues Arzneimittel Spinraza – –

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Patel, darf ich Sie einmal unterbrechen? Sie haben gesagt, dass Herr Bezar zusammenfasst. Sie müssen bedenken: Die Amtssprache in diesem Ausschuss ist Deutsch. Es gilt dann im Grunde die Zusammenfassung. Sie müssen nur wissen: Wollen Sie wortwörtlich übersetzen lassen oder zusammenfassend?

**Frau Patel (Biogen):** Herr Bezar wird zusammenfassen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay.

**Frau Patel (Biogen):** In der heutigen Anhörung geht es um unser neues Arzneimittel Spinraza, einem Orphan Drug mit dem Wirkstoff Nusinersen. Es wurde am 30. Mai 2017 von der EMA zugelassen, und am 1. Juli haben wir es in Deutschland auf den Markt gebracht und gleichzeitig auch das Dossier eingereicht. Es ist zugelassen zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie, kurz SMA genannt. Die SMA entsteht durch einen Mangel an einem bestimmten Protein, dem SMN-Protein, das überlebenswichtig ist für die Nervenzellen, die die Muskeln aktivieren. Ein Mangel von diesem Protein lässt die Muskeln komplett erschlaffen. Die Kinder vom infantilen Typ können keine motorischen Meilensteine erreichen und versterben meist innerhalb der ersten zwei Jahre. Die später einsetzenden Formen: Die Patienten verlieren mit der Zeit ihre motorischen Fähigkeiten bis zur vollständigen Immobilität.

Wie wirkt nun Nusinersen? Die SMA ist eine genetische Erkrankung. Vor genau 22 Jahren wurden diese Gene identifiziert und heute kommen wir mit der ersten kausalen Therapie auf den Markt. Die zwei Gene, die identifiziert worden sind, heißen SMN-1- und SMN-2-Gen; beide kodieren das SMN-Protein. Das SMN-1-Gen kodiert ein vollständiges und 100 Prozent funktionsfähiges Protein; das SMN-2-Gen kodiert ein nicht vollständiges; da tritt ein Fehler auf in der Übersetzung von Gen in Protein, dadurch entsteht ein unvollständiges und nicht funktionierendes Protein. Bei Gesunden spielt das SMN-2-Gen keine Rolle, denn das SMN-1 kann alle Funktionen übernehmen. SMA-Patienten haben das SMN-1-Gen nicht, und da müssen die Angewiesenen auf das SMN-2 gehen.

Nusinersen korrigiert diesen Fehler in der Übersetzung von Gen in Protein. Damit kann ein vollständiges Protein hergestellt werden und auch wirken. Dass diese molekularbiologischen Abläufe und Theorien auch tatsächlich funktionieren, haben wir in unserem umfangreichen klinischen Entwicklungsprogramm bewiesen. Für Nusinersen gibt es sogar zwei doppelblind randomisierte, scheinkontrollierte

Phase-III-Studien mit 247 Patienten. – Wenn Sie einverstanden sind, übergebe ich das Wort an Herrn Farwell, der kurz das Studienprogramm vorstellt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Gerne. Okay. – Herr Farwell.

**Herr Dr. Farwell (Biogen):** (trägt in Englisch vor)

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Herr Farwell. Herr Bezar, Sie wollten zusammenfassen.

**Herr Dr. Bezar (Biogen):** Ich bin der Mediziner bei der Firma Biogen für das Programm Spinraza und SMA für Europa zuständig. Ich werde die Ausführungen von Herrn Farwell kurz zusammenfassen. Im Wesentlichen ist Herr Farwell auf das innovative klinische Entwicklungsprogramm von Nusinersen eingegangen, welches bisher das umfangreichste Studienprogramm für SMA ist und Patienten aus den Studienzentren in Deutschland beinhaltet. Für dieses Dossier sind drei Studien relevant, die wir eingereicht haben. Eine Studie in infantiler SMA, das heißt 121 Patienten wurden in eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Symptome der Patienten sind in einem Alter von weniger als sechs Monate eingetreten. Die wesentlichen Ergebnisse aus dieser Studie sind, dass sich die Patienten signifikant verbessert haben und motorische Meilensteine erreicht haben. Jeder zweite Patient ist im Vergleich zu keinem Patienten, der eine Verbesserung in der motorischen-Meilenstein-Kontrollgruppe erreichte. Die Ergebnisse aus dieser Studie zeigen zudem auch eine kontinuierliche Verbesserung über die Zeit. Die zweite Studie ist eine für die spät einsetzende SMA; in dieser randomisierten und kontrollierten Studie wurden 126 Patienten eingeschlossen. Doppelt so viele Patienten aus dieser Studie, die mit Nusinersen behandelt wurden, haben eine Verbesserung der motorischen Funktionen erreicht im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Eine weitere Studie, die herangezogen wurde, ist eine offene Studie mit 25 Patienten, die vor der Behandlung vor Einschluss in diese Studie präsymptomatisch waren. Die Diagnose der SMA wurde anhand eines genetischen Tests festgestellt. In dieser Studie haben von den präsymptomatischen Patienten, die mit Nusinersen behandelt wurden, zehn von zwölf das Freisitzen erreicht, was vergleichbar ist mit einer normalen Entwicklung der Kinder.

Wenn wir jetzt das Sicherheitsprofil von Spinraza anschauen, haben wir eingetretene unerwünschte Ereignisse, die sich auf die Lumbalpunktion und die Art der Anwendung von Nusinersen beziehen. Es gab keine unerwünschten Ereignisse, die auf die Behandlung von Nusinersen zurückzuführen sind. Die Ergebnisse aus dem klinischen Programm mit Nusinersen sind überaus positiv und bedeuten einen erheblichen Fortschritt für SMA-Patienten. Es konnte gezeigt werden, dass sich Patienten verbessert haben, auch die Funktionen aufrechterhalten haben und keine Verschlechterung eingetreten ist.

In diesem Sinne sind wir jetzt für Ihre Fragen offen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Herr Bezar. – Frau Patel, ist damit die Einführung zu Ende? Ich frage nur, weil wir dann einsteigen würden in eine Fragerunde. – Frage? – Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Meine Frage geht zur Dosierung. In beiden Studien hatten Sie ja nicht die zugelassene Dosierung genommen. Und zwar: Wie leiten Sie die Dosis eigentlich ab, die jetzt für Deutschland oder Europa vorgeschrieben ist? Meine zweite Frage geht dahin: Sie haben ja eindrucklich geschil-

dert, dass diese Kinder eine sehr stark verkürzte Lebenserwartung haben. Wie entwickelt sich die Dosis mit dem Alter, also wenn die Kinder größer werden, ein höheres Gewicht haben?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wer antwortet? – Herr Farwell.

**Herr Dr. Farwell (Biogen):** (trägt in Englisch vor)

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Farwell, ich unterbreche Sie ungern, aber ich muss ein bisschen auf die Protokollanten jetzt achten. Herr Bezar, wenn Sie freundlicherweise erst mal diesen ersten Part zusammenfassen könnten, wenn es möglich wäre, dann können wir es gleich fortsetzen.

**Herr Dr. Bezar (Biogen):** Ich fasse jetzt kurz zusammen, den ersten Part: Das Dosierungsschema, das in Europa zugelassen ist, basiert auf dem Dosierungsschema in den klinischen Studien mit infantiler SMA, in der Studie um die Präsymptomatischen, NURTURE-Studie. Dieses Dosierungsschema hat gezeigt, dass eine klinisch signifikante Verbesserung bei den Patienten, die mit Nusinersen behandelt worden sind, im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt wurde und belegt ist. Hinsichtlich der später einsetzenden SMA – das ist jetzt die CHERISH-Studie – wurde ein Dosierungsschema verwendet mit Erhaltungsdosis alle sechs Monate. Aus den klinischen Studien haben wir gesehen, dass eine Erhaltungsdosis alle vier Monate eine höhere Konzentration im Liquor erreicht und dass ein höherer Effekt bei den Patienten in der Studie gezeigt wurde.

Zudem muss man auch sagen: Das Sicherheitsprofil von Nusinersen ist auch bei einer schneller ansteigenden Dosierung und einer Erhaltungsdosis alle vier Monate überaus positiv.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Farwell.

**Herr Dr. Farwell (Biogen):** (trägt in Englisch vor)

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Bezar.

**Herr Dr. Bezar (Biogen):** Aufgrund der Tatsache, dass SMA eine fortschreitende, schwere Erkrankung ist, wurde in Abstimmung mit der EMA eine einheitliche fixe Dosierung vereinbart, das heißt, die aus den zwei klinischen Studien stammenden unterschiedlichen Dosierungen wurden in einer fixen Dosierung zusammengefasst. Auf eine altersentsprechende Dosierung der Patienten zu gehen, aus den pharmakokinetischen Daten aus unseren klinischen Studien, gab es keinen bedeutenden Vorteil, einer an das Alter angepassten Dosierung gegenüber einer fixen Dosierung. Auch vor dem Hintergrund, dass es sich hier um eine schwere Erkrankung handelt, hat die Zulassungsbehörde dann eine einheitliche fixe Dosierung für alle SMA-Patienten freigegeben.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Es gab eine zweite Frage zum Thema Überleben. – Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Nein, ich wollte nur noch einmal nachfragen, wenn man es zweisprachig hört, ist es ja oft so, dass man vielleicht etwas überhört. Ich hatte Ihren Kollegen so verstanden, dass er gesagt hat, dass kleinere Abweichungen in den Dosierungen in den Studien durchaus da waren; aber im Rahmen blieben. Ist das so korrekt, habe ich das so korrekt aus dem Englischen verstanden? Es ist ja immer schwierig, verkürzt zu antworten.

**Herr Dr. Bezar (Biogen):** Das ist korrekt, ja.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Teupen und Herr Rodewyk und dann Frau Wenzel-Seifert. – Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Vielen Dank. – Aus unserer Sicht sehr beeindruckende Ergebnisse, insbesondere für die infantile SMA. Wir hätten noch einmal eine Frage zu den Instrumenten, dem HINE und CHOP INTEND. Da ist ja so ein bisschen in der FB-Med Kritik daran zur Validierung und wie man den einsetzen sollte; vielleicht können dazu auch die Experten noch etwas sagen. Ein zweiter Punkt, der uns immer sehr interessiert bei diesen doch beeindruckenden Ergebnissen, ist, warum wir wenig Aussagen zur Lebensqualität haben. Sie haben ja in der infantilen SMA-Studie die Eltern-Version eingesetzt. Leider sind da die Rücklaufquoten sehr gering, obwohl Sie die auch noch imputieren wollten. Liegt das daran, dass Sie die Endpunkte zu unterschiedlichen Zeiten erhoben haben? Sie haben ja den HINE und den CHOP INTEND zu Tag 64, 183, 302 und den PedsQL zu anderen Zeiten erhoben. Ist das vielleicht eine Begründung, weil das aus unserer Perspektive ja durchaus beeindruckende Ergebnis hätte werden können für die Lebensqualität?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wer antwortet?

**Frau Gleißner (Biogen):** Wenn ich die Fragen einmal aufteilen darf, würde ich zuerst anfangen mit der Frage nach der Validierung der Endpunkte, der Meilensteine, die wir hier verwendet haben. Zum einen haben wir in der ENDEAR-Studie, also für die infantile SMA, das Instrument des HINE verwendet, das ist ein Instrument, was speziell für Kinder entwickelt wurde, um eben die Entwicklung der motorischen Meilensteine zu messen. Eine Validierung sehen wir in der natürlichen Verlaufsstudie von De Santis. Dort wurden Patienten mit SMA in diesem Instrument gemessen, und es wurde gezeigt, dass sie mit der natürlichen Verlaufsform keine Meilensteine erreichen oder nur teilweise.

Das zweite Instrument, das wir verwendet haben, ist der sogenannte CHOP INTEND. Das ist auch so eine Skala für die Messung der Funktionalität. Dies wurde speziell für die SMA entwickelt; das ist tatsächlich separat nur für SMA entwickelt worden. Das ist ebenfalls über eine natürliche Verlaufsstudie validiert worden und in einer Publikation von Finke 2014, der auch an der Erstellung des Instruments beteiligt war, wurde in der natürlichen Verlaufsgruppe festgestellt, dass die Scores grundsätzlich im SMA-Patienten abnehmen. Es ist keine Verbesserung bisher gezeigt worden bei SMA-Patienten, die mit diesen Instrumenten gemessen wurden.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Gleißner, wenn Sie gestatten, würde ich die Frage gleich weitergeben an die Kliniker, ob sie das so bestätigen.

**Frau Gleißner (Biogen):** Gerne.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich fange mit der Gesellschaft für Neuropädiatrie an. Wer von Ihnen antwortet, weiß ich jetzt nicht. – Herr Professor Kirschner.

**Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP):** Zu kommentieren ist noch einmal zu dem HINE. Das ist wirklich ein Score, der als neurologischer Score für die Entwicklung von Säuglingen entwickelt wurde, ursprünglich für Frühgeborene. Letztendlich sind es ein Stück weit motorische Meilensteine, die aber da noch einmal graduiert werden, also die groben Meilensteine „Sitzlernen“, „Lauflernen“ sind natürlich sehr grob und die HINE ist quasi noch einmal eine Abstufung von diesen WHO-Meilensteinen. Diese Dinge haben auch direkte Konsequenzen letztendlich für die neurologische Entwicklung, also es sind wirklich Elemente, die wir in der klinischen Untersuchung im Alltag einsetzen, wenn wir die Entwicklung von Säuglingen und Kleinkindern beurteilen. Von daher halten wir das für relevant, und in einer

Arbeit – das hatten wir auch mit der Stellungnahme eingereicht – von Bishop von 2017 wurde auch noch einmal die Reliabilität dieses Measures und auch die Validität dieses Outcome-Measures bei der Beurteilung von SMA-Kindern gut dargestellt und belegt, sodass wir schon denken, dass die HINE-Skala wirklich eine sehr gute Skala ist, weil sie im Prinzip die WHO-Meilensteine etwas genauer aufschlüsselt. Der CHOP INTEND ist eine spezifischere und genauere Skala, die eben von trainierten und ausgebildeten Physiotherapeuten durchgeführt werden muss. Die HINE-Skala wurde in der Studie von den Ärzten durchgeführt, von den Kinderneurologen. Der CHOP INTEND ist etwas spezifischer mit mehr Items und wird eben von Physiotherapeuten durchgeführt, ist wahrscheinlich sensiti- ver, um auch feinere Veränderungen zu erkennen und von daher eine wichtige Ergänzung zu der HINE-Skala.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Herr Professor Kirschner. – Ich frage jetzt noch einmal der Vollständigkeit halber: Wollen Sie es bestätigen?

**Frau Gleißner (Biogen):** Könnten wir – –

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Meine Frage ging an Herrn Dr. Hagenacker.

**Frau Gleißner (Biogen):** Ach so, Entschuldigung.

**Herr Dr. Hagenacker (Uniklinikum Essen):** Wir behandeln halt die erwachsenen Patienten, des- halb, zum Thema HINE und CHOP INTEND kann ich im Moment nichts sagen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Gut. Danke. – Jetzt, Frau Gleißner, sind Sie dran, Thema Lebensqualität.

**Frau Gleißner (Biogen):** Danke, Herr Vöcking. – Die zweite Frage, die Sie gestellt hatten, Frau Teu- pen, war ja zum Thema Lebensqualität und zur geringen Rücklaufquote. In der CHERISH-Studie ha- ben wir die Lebensqualität der Patienten mit Hilfe des PedsQL zu erheben versucht. Das ist ein In- strument, das spezifisch für Kinder entwickelt wurde, um eben die Lebensqualität für Kinder zu erhe- ben und auch die Qualität für die SMA. Wir haben die Ergebnisse im Dossier als Übersicht darge- stellt. Die Rücklaufquote ist leider sehr gering. In der Regel sind es 20 Prozent an Fragebögen, die zurückgekommen sind. Das Instrument selber ist in zwei Teile geteilt, einen generischen Teil und ei- nen neuromuskulären Teil. Zudem muss man sagen, dass es außerdem von den Kindern natürlich beantwortet werden sollte, die im Alter von zwei bis vier Jahren auch waren. Da ist zu vermuten, dass es relativ schlechte Rücklaufquoten gab.

Über den Grund für die Rücklaufquote sonst können wir eigentlich nur spekulieren. Wir haben festge- stellt, dass dadurch die Ergebnisse leider nicht gut auswertbar sind und haben deshalb daraus keine Schlüsse ziehen können.

Des Weiteren haben wir den ACEND-Score in dieser Studie verwendet, also in der CHERISH-Studie. Der ACEND-Score ist eigentlich nicht ein direkter Patientenfragebogen, sondern da beantworten ihn die Eltern, er misst die Lebensqualität der Pflegenden und Angehörigen, und aus diesem Grund hal- ten wir ihn in dieser Indikation für hochrelevant, weil er eben einen Überblick gibt über die Ergebnisse, wie die Eltern das Ganze empfinden.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Kirschner, können Sie aus Ihrer Erfahrung etwas dazu sagen? Thema Erhebung und dazu Lebensqualität?



**Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP):** Wir können sagen, dass grundsätzlich das bei den neuromuskulären Erkrankungen bei Kindern ein schwieriges Thema ist, Outcome-Measures zu finden für die Lebensqualität, die korrelieren mit sonst motorischen Verbesserungen im Prinzip. Das ist bisher fast nie gelungen bei Therapien, auch bei Therapien anderer mit Kortison, bei Muskeldystrophie Duchenne, wo man eindeutige Effekte sieht, dass sich das auch in den Quality of Life Measures quasi abbildet, sodass das ein bekanntes Problem ist, denke ich.

Die Patienten sind halt kognitiv völlig normal, das heißt die einzige Einschränkung ist in der motorischen Funktion und oft sehen wir da deutliche Verbesserungen, die alltagsrelevant sind, aber die Lebensqualitätsskalen sind oft globale Skalen, die viele verschiedene Ebenen einbeziehen. Wenn wir dann nur eine Verbesserung in der Motorik sehen, glaube ich, dass das der Grund ist, dass sich das oft in den globalen Lebensqualitätsskalen nicht zeigt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank. – Frau Teupen, Nachfrage?

**Frau Teupen:** Jetzt muss ich noch einmal nachfragen, weil ich gerade in der SMA Infantilstudie – – Da ist es ja so, dass für die Kinder von zwei bis vier dann beim PedsQL nur der Elternfragebogen vorhanden ist. Die Frage, warum man nicht die älteren Altersgruppen nicht auch mit dem eigenen befragen konnte – – Sie haben jetzt gerade gesagt, da kann man nicht befragen in dem Alter, aber da gibt es ausschließlich einen Elternfragebogen. Wir finden schon, dass man die Lebensqualität messen kann, glaube ich, auch weil das ja umfassend ist. Aber wenn wir keine Ergebnisse haben, können wir natürlich schlecht was dazu sagen. Ich frage mich auch noch einmal, ob das an den unterschiedlichen Zeitpunkten ist, weil es mir aufgefallen ist, dass Sie zu unterschiedlichen Zeiten das machen mit der Lebensqualität. Liegt das daran vielleicht?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Gleißner, wollen Sie darauf antworten, oder wer könnte, möchte antworten? – Herr Farwell.

**Herr Farwell (Biogen):** (trägt in Englisch vor)

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank. – Herr Bezar.

**Herr Bezar (Biogen):** Die Ausführungen von Herrn Farwell sind zusammenzufassen, dass die Quality of Life wurde im Rahmen von ENDEAR Studie bei infantiler SMA-Population durch die Angehörigen erhoben. Auch die Herausforderung der Erhebung von Lebensqualitätsdaten, die auch Professor Kirschner schon angeführt hat, ist ja sehr schwierig. Aber auf der anderen Seite können wir sagen, dass im Rahmen von laufenden Studien und insbesondere in den Registern, die in Europa und weltweit durchgeführt werden, auch diese wesentlichen Aspekte und wichtige Aspekte aus Patientensicht auch erhoben werden.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Herr Bezar. – Die nächste Frage stellt Herr Rodewyk.

**Herr Rodewyk:** Ich habe zwei Fragen. Das eine ist: Sie haben vorhin angedeutet, dass es eine Studie oder eine Untersuchung zu präsymptomatischen Patienten gegeben hat. Für mich ist die Frage: Wie präzisieren Sie präsymptomatische Patienten? Sind das Geschwisterkinder oder wo haben Sie die her? Der zweite Punkt ist: Ich sehe, dass Sie gegenüber der BSC bei Ihren Untersuchungen jetzt dargestellt haben, dass Sie deutlich weniger Nebenwirkungen haben. Bei einer intrathekalen Applikationssituation würde ich erwarten, dass bei UEs und SUEs da durchaus in Ihrer Gruppe mehr Prob-

leme aufgetreten wären. Was war in der BSC, dass Sie so viel besser sind, was die Nebenwirkungen angeht?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wer kann die beiden Fragen beantworten? – Herr Farwell.

**Herr Farwell (Biogen):** (trägt in Englisch vor)

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Bezar. – Wir sollten eins nach dem anderen behandeln, Herr Bezar.

**Herr Bezar (Biogen):** Im Rahmen der präsymptomatischen NURTURE-Studie wurden die meisten Patienten – wir haben 25 Patienten in dieser Studie eingeschlossen – die meisten Patienten wurden identifiziert durch die Familienhistorie, das heißt die meisten haben Geschwister in der Familie der SMA. Allerdings gab es auch Patienten, die im Rahmen von einem Jugendscreening-Programm in Taiwan und USA identifiziert wurden und in USA gibt es auch die Möglichkeit für eine pränatale Diagnose und auch dadurch wurde eine Familie identifiziert, die keine Kinder in der Familie hatte.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Zweite Frage. – Entschuldigung, Herr Professor Kirschner.

**Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP):** Ich denke, es ist auch noch einmal wichtig, in dem Zusammenhang darauf hinzuweisen, dass, was vielleicht allen nicht so bewusst ist, die SMA-Patienten haben immer eine asymptomatische Phase nach der Geburt, die Wochen bis Monate oder bei den milden Formen auch Jahre dauern kann. In der NURTURE Studie wurden eben 20 Patienten behandelt. Wir haben in Freiburg auch einen Patienten eingeschlossen, und der kann tatsächlich mit 19 Monaten frei laufen. Und ich glaube, für die Diskussion ist auch noch einmal wichtig, dass der frühe Therapiebeginn bei Nusinersen einen entscheidenden Einfluss hat auf den Therapieeffekt, und deswegen ist das auch ein klares Plädoyer auch für ein Neugeborenen-Screening in der Zukunft für die SMA, aber auch vor allen Dingen für den frühen Therapiebeginn, und jegliche Verzögerung beim Therapiebeginn hat Konsequenzen für die Wirksamkeit.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Danke für die Ergänzung. – Jetzt kommen wir zur Frage 2 „Nebenwirkungen“. Wollen Sie die Antwort übernehmen?

**Herr Farwell (Biogen):** (trägt in Englisch vor)

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank. – Herr Bezar.

**Herr Bezar (Biogen):** Es ist auch wichtig, zu betonen, dass es in der Kontrollgruppe und scheinkontrollierter Gruppe von Patienten zu keinem Vorkommen von Needle in intrathekalen Raum kam. Daher sind auch diese Nebenwirkungen bei diesen Patienten nicht aufgetreten. Auf der anderen Seite: Die meisten Nebenwirkungen, die aufgetreten sind, sind auf die Krankheit zurückzuführen und nicht auf die Behandlung von Nusinersen. Bei später einsetzender spinaler Muskelatrophie in der CHERISH-Studie, wo die Patienten auch älter waren, sind auch diese Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Lumbalpunktion zusammenhängen, berichtet worden. Das sind die Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Lumbalpunktion, mit der Art der Anwendung von Medikamenten und nicht mit dem Medikament per se zu tun haben.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Danke, Herr Bezar. – Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Wenzel-Seifert:** Ich habe noch eine pharmakologische Frage zum Wirkungsmechanismus, betrifft aber auch die Dosierung. Ich habe es so verstanden, dass es sich um ein Antisense-Nukleotid handelt, was an das defekte Gen bindet, sodass dann die korrekte Ablesung der Messenger-RNA erfolgen kann und dann die Proteinbildung erfolgt. Offensichtlich schließe ich jetzt daraus, dass sie da eine Erhaltungsdosis haben. Ist das kein dauerhafter Effekt? Wird dieses Antisense da wieder abgebaut und muss deswegen von Zeit zu Zeit ersetzt werden? Oder wie erklären Sie die Erhaltungsdosis? Welche Belege gibt es außerdem dafür? Sie haben es wahrscheinlich nicht an den Kindern getestet.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Farwell.

**Herr Farwell (Biogen):** (trägt in Englisch vor)

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Bezar.

**Herr Bezar (Biogen):** Kurz zusammengefasst das Wirkprinzip: Nusinersen bindet an eine Messenger-RNA. Aufgrund der Tatsache, dass diese Messenger-RNA auch ein gewisses Turnover hat und auf der anderen Seite Antisensenukleotid Nusinersen wird auch abgebaut, sodass eine konstante Zuführung von Wirkstoff notwendig ist, um eben diesen therapeutischen Effekt zu erhalten. Es wurde auch sehr gut in den klinischen Studien bewiesen, dass eine gewisse therapeutische Konzentration im Gewebe notwendig ist, um diese pharmakologischen Effekte auch zu erzielen. Es gibt auch aus den klinischen Studien Informationen, dass diese  $t_{1/2}$  von Nusinersen in etwa bei vier Monaten liegt, sodass eine Erhaltungsdosis alle vier Monate garantiert, dass eine optimale therapeutisch wirksame Konzentration im Zentralnervensystem verfügbar ist.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Rodewyk, ist die Frage ausreichend beantwortet, auch Dosierung? – Okay? Gut. – Dann Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Professor Hagenacker, die Zulassung von Spinraza ist ja sehr weit. Klinische Daten haben wir zu kleinen Kindern und – ich habe es eben schon vernommen – Erwachsene sind ein Problem, weil wir wenig Daten haben. Sie haben ja eben schon angedeutet, dass Sie sich mit Erwachsenen beschäftigen. Sie haben auch in Ihrer Stellungnahme klar gesagt, dass Sie mehr dazu tendieren, dass Patienten unter intensiver Beatmung, das sehen wir dann im Erwachsenenalter auch, solche Patienten, die lange eine Latenz hatten und dann aber progredient sind. Wie sicher sind Sie sich denn mit der Aussage, dass das Pneumonierisiko nicht gesenkt wird, so wie Sie das in der Stellungnahme beschrieben haben? Eine zweite Frage: Welche Erwachsenen sollten wir denn eigentlich wann behandeln? Und die dritte Frage: Behandeln wir bei Erwachsene ambulant, die Applikation, oder nicht?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Hagenacker.

**Herr Dr. Hagenacker (Uniklinikum Essen):** Also, wie gesagt, wir behandeln im Augenblick ausschließlich die erwachsenen Patienten. Ich fange vielleicht einmal mit der dritten Frage an. Wir müssen schon grundsätzlich unterscheiden in der klinischen Versorgung zwischen den Patienten mit der SMA Typ III und der SMA Typ II. Die SMAIII Patienten haben typischerweise keine ausgeprägte Skoliose, sprich die Wirbelsäule ist in der Art grade, dass wir eine Lumbalpunktion auch unter ambulanten Bedingungen komplikationslos durchführen können. Sofern natürlich die Klinik die Ressourcen dafür bietet, zeitlich ist das nicht unaufwendig. Es ist aber durchaus möglich und wir machen das auch bei

einigen Patienten sehr unkompliziert. Das heißt, da kann man es durchaus ambulant machen, sofern es sozusagen von der klinischen Untersuchung her vertretbar ist.

Bei den Patienten, die eine SMA II haben, das heißt häufig eben auch von der Lungenfunktion eingeschränkt sind oder häufig auch unter einer sehr ausgeprägten Verdrehung der Wirbelsäule leiden, ist es deutlich anders. Da ist sie typischerweise ambulant nicht durchführbar, weil sie in aller Regel noch quasi die Hilfe des Radiologen benötigen, das heißt, man muss, um das Medikament sicher zu applizieren und einen sicheren Zugangsweg zu haben, werden sie Röntgenverfahren, CT-gesteuert oder unter Durchleuchtung, sprich mit Röntgenstrahlen brauchen, um dort an die richtige Stelle zu gelangen. Zusätzlich kommt halt hinzu, dass die Patienten eben bedingt durch die Einschränkung der Atemfunktion, wenn es zu Komplikationen kommt, dann eine verlängerte Überwachungsphase nach so einer Injektion brauchen, das heißt, das ist eigentlich eine Dichotomisierung dahingehend, zu sagen: Diese Patienten müssen dann stationär, mit einem kurzen Aufenthalt, aber eben stationär versorgt werden, um halt diesen Ablauf und auch die Nachbeobachtung garantieren zu können.

Zu der Behandlung im Erwachsenenalter mit der Einschränkung der Lungenfunktion ist es ja so, dass die Zielsetzung der Therapie im Erwachsenenalter eine deutlich andere ist, das heißt im Gegensatz zu den SMA-I-Patienten, wo es ja darum geht, weitere motorische Meilensteine – das hat Herr Professor Kirschner auch ausgeführt – zu erreichen, ist es ja so, dass die Entwicklung naturgemäß natürlich beim Jugendlichen oder Erwachsenen abgeschlossen ist, das heißt es geht hier im Wesentlichen um den Erhalt der noch verbliebenen Restfunktion. Da ist es schon so, dass natürlich, wenn diese Funktion zum Beispiel vollständig aufgehoben ist, das heißt zum Beispiel die Atemmuskulatur derart eingeschränkt ist, dass Sie im Grunde genommen durch den Erhalt der Nichtfunktion da keinen Einfluss darauf nehmen können, dass das Patienten sind, von denen wir denken, dass die von der Therapie mit Nusinersen eben nicht profitieren, weil das Pneumonierisiko dann nicht mehr direkt von der motorischen Funktion abhängt, sondern bereits sozusagen von dem Aspirationsrisiko durch Erschlaffen der Atemmuskulatur und auch der Schlundmuskulatur, die sich wahrscheinlich unter der Therapie nicht verbessern wird. Das heißt sozusagen: Man muss es natürlich kritisch gründlich abwägen, aber ich glaube nicht, dass Sie durch eine Therapie, wenn bereits die Atemfunktion derart eingeschränkt ist, dass die Patienten über weite Teile des Tages eine Atemunterstützung brauchen oder eine Langzeitbeatmung, dass es dann sozusagen noch einen relevanten Funktionserhalt gibt.

Und die erste Frage – vielleicht können Sie sie noch einmal wiederholen?

**Frau Dr. Grell:** Gerne. – Die schwierige Frage, was mache ich mit einem Patienten mit geringer oder weniger Symptomatik, dessen Lebenserwartung vielleicht gar nicht eingeschränkt ist, so genau weiß ich das ja oft gar nicht, wann behandle ich ihn überhaupt? Wann setze ich mit der Therapie ein?

**Herr Dr. Hagenacker (Uniklinikum Essen):** Wie sie schon richtig sagten, Daten gibt es dazu nicht. Ich denke, man muss es auch da kritisch abwägen, wie gesagt, wir hatten ja gerade schon gehört, das sind Patienten, bei denen die Einschränkung der Lebensqualität im Wesentlichen eine rein motorische ist. Das heißt, das sind Patienten, die sind in aller Regel, auch die SMA-II-Patienten, selbst wenn sie nur noch den rechten Arm bewegen können, fast alle berufstätig, auch teilweise in hohen akademischen Berufen - dies sind häufig doch auch überdurchschnittlich begabte Patienten - dass in dem Augenblick, in dem ein Progress zu verzeichnen ist, dass dann auch wieder aus meiner Sicht das Argument greift, frühestmöglich zu behandeln, um halt eben eine Modifikation dieses Verlaufs hinzubekommen. Das heißt, bei einem Patienten, der eine Einschränkung seiner Gehfähigkeit hat und auch berichten kann oder bei dem wir auch nachvollziehbar messen können, dass die Extremitätenfunktion zunehmend eingeschränkt ist, dann die Therapie durchaus sinnvoll ist. Patienten, die über

einen langen Zeitraum – und das ist ja auch etwas, was wir nicht so selten sehen – einen stabilen klinischen Verlauf haben. Da muss man natürlich kritisch fragen: Okay, an welcher Stelle setzen wir an? Das heißt, es ist schon so, dass wir in der Therapie der Erwachsenen sagen, wir wollen schon einen Progress dokumentieren oder nachvollziehen können, um auch zu wissen, okay, das ist das, auf das wir halt Einfluss nehmen können. Für Patienten, die einen stabilen Verlauf haben, ist wahrscheinlich der richtige Zeitpunkt nicht gekommen. Aber die Frage ist sozusagen rein aus der Erfahrung beantwortet. Daten gibt es dazu natürlich nicht.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Heckemann, direkt dazu? – Bitte.

**Herr Dr. Heckemann:** Das passt gerade gut, weil die Frage ein bisschen ähnlich ist. Es wurde ja vorhin auch dafür plädiert, dass man unter Umständen eine Screening-Untersuchung macht, also das genetische Risiko schon erkennt. Nun ist es ja so, wenn ich jetzt sehe, der Befund ist positiv, aber auf der anderen Seite weiß, dass es ja auch Spätmanifestationen geben kann, dann ist aber trotzdem der Befund positiv. Wann fange ich dann an mit Behandeln, warte ich dann trotz alledem irgendwo die ersten Symptome ab, ich meine, unter Umständen behandle ich ja sonst schon ein Kleinkind, obwohl das vielleicht erst eine Spätmanifestation ist. Oder kann man das vorhersagen, oder wonach wird dann diese Entscheidung getroffen werden?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Kirschner.

**Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP):** Das ist sicher eine sehr wichtige Fragestellung, wenn man über Neugeborenen-Screening redet. Ich meine, die primäre Zielgruppe des Neugeborenen-Screenings sind die infantilen SMA-Patienten, die etwa 60 Prozent aller SMA-Patienten ausmachen. Das ist die häufigste genetische Todesursache im Kindesalter in Deutschland oder weltweit, sodass das die Hauptpopulation ist. Aber Sie haben absolut Recht, man muss sich darüber Gedanken machen, was ist mit den mildereren Typen. Gewisse prognostische Aussagen können wir treffen über die Anzahl der SMN-2-Kopienzahl. Die SMN-2-Kopienzahl korreliert mit dem Schweregrad. Aber es wird sicher Grenzfälle geben, das stimmt, mit SMN-2-Kopien, wo man eventuell die Patienten sehr eng monitorieren muss und dann in Therapie erst anfängt, wenn sie symptomatisch sind. Aber die klassischen SMA-Typ1-Patienten, das sind 60 Prozent, haben zwei SMN-2-Kopien und entwickeln quasi, bis auf ganz, ganz, ganz seltene Ausnahmen, alle Symptome innerhalb der ersten sechs Lebensmonate und die würde man auch präsymptomatisch behandeln, denke ich. Aber es gibt natürlich die Grenzfälle, die man, wie bei jedem Neugeborenen-Screening, gut aufarbeiten muss und sich überlegen muss, was man damit tut.

Schönen Dank, Herr Professor Kirschner. – Herr Heckemann, wollen Sie ergänzen?

**Herr Dr. Heckemann:** Keine Ergänzung.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** – Okay. Gut. – Herr Bezar, wollen Sie aus Ihrer Sicht ergänzen?

**Herr Dr. Bezar (Biogen):** Ich würde sehr gerne auf die Frage der Datenverfügbarkeit für ältere Patienten vielleicht noch eine zusätzliche Information zu Frau Grells Frage geben. In unserem Dossier haben wir diese Studie nicht eingereicht, allerdings gibt es eine offene Studie mit Patienten, die über zwölf Jahre in der Studie eingeschlossen waren, wo der älteste Patient auf 15 Jahre zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie. Und aus dieser offenen Studie, die Ergebnisse zeigen, dass Patienten in diesem Alter auch eine Aufrechterhaltung der motorischen Funktionen haben und auch Patienten

sich verbessert hatten; im Six-Minutes-Walk-Test haben Sie ihre Gehfähigkeit signifikant verbessert über den Behandlungszeitraum von drei Jahren. Es gab in dieser Studie Patienten, die ihre Gehfähigkeit verloren haben und nach der Behandlung mit Nusinersen eine Wiedererlangung der Gehfähigkeit erreicht haben.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Danke für die Ergänzung. – Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Ist das dann aus Sicht von Biogen so, dass man warten muss, bis zu welchem Schwellenwert, bis ich behandle? Im größeren Alter, im Erwachsenenalter? Darf ich Sie so interpretieren?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Bezar.

**Herr Bezar (Biogen):** Aus den klinischen Studienergebnisse können wir sagen, dass der frühere Therapiebeginn einen entscheidenden Effekt hat auf die Progression der Erkrankung.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Habe ich das richtig verstanden: Je früher, desto besser. Die Frage ist, welchen konkreten Anlass habe ich, Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Aber Entschuldigung, wo sind die Daten dafür? Wo sind die Daten für mindestens Jugendalter oder Erwachsenenalter, zu welchem Zeitpunkt ich mit der Therapie ansetze und die Überlegenheit einer frühen Intervention? Also, die Daten, die sie zitiert haben, sind ja kasuistisch und nicht vergleichend, wenn ich Sie richtig verstanden habe.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Bezar.

**Herr Bezar (Biogen):** Die Daten, die ich zitiert habe, sind nicht im Dossier, weil es sich hier um keine kontrollierte Studie handelt. Das sind die Daten aus einer offenen Studie, die Ergebnisse wurden bei einem internationalen Kongress präsentiert. Ich wollte nur diese Stellungnahme abgeben, um auf diese Daten hinzuweisen, die allerdings nicht im Dossier sind.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Ich glaube, uns interessiert noch, dass Sie vielleicht einmal aus praktischer Sicht die Ergebnisse für die SMA-I noch einmal darstellen können aus der Studie und vielleicht noch einmal – Sie haben ja, Herr Hagenacker, gesprochen von den Patienten über 18; haben sie noch Erkenntnisse, Herr Moers oder Herr Kirschner vielleicht, was die Frage von Frau Grell gerade betraf, würden Sie auch empfehlen, möglichst früh bei SMA-II zum Beispiel zu behandeln?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich glaube, die Antworten haben wir eben schon einmal gehört. Herrn Professor Kirschner habe ich so verstanden: so früh wie möglich und Herrn Dr. Hagenacker habe ich verstanden: im Grunde relativ schwierig zu entscheiden. Aber sie können sich gerne noch einmal äußern. – Herr Professor Kirschner.

**Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP):** Also, im Kindesalter ist die SMA schon eine recht dynamische Erkrankung. Das zweite Problem ist, dass die Erkrankung oft auch in Phasen verläuft, das heißt, die Patienten sind oft stabil über viele Monate und zeigen dann eine Verschlechterung. Von unseren Erfahrungen mit dem klinischen Verlauf wird man sich etwas schwer tun zu sagen: Man muss erst einmal eine Verschlechterung dokumentieren, weil, ob man das dann wieder durch eine Therapie rückgängig machen kann; halte ich für fraglich. Der zweite Punkt ist, dass wir natürlich für diese älteren Patien-

ten – und das ist auch unser Problem, ganz ehrlich – in der Beratung der Familien in der Aufklärung: Wir haben bisher da wenig Erfahrung und wir würden uns sehr wünschen, als Erste, die dieses Medikament einsetzen, dass wir in fünf Jahren hoffentlich etwas mehr beraten können. Und deswegen sind wir sehr dafür und haben erste Initiativen ergriffen, auch im Rahmen eines Registers, einfach die Erfahrungen von allen behandelten Patienten in Deutschland zu sammeln, um hoffentlich in fünf Jahren etwas mehr Erfahrung auch mit Patienten teilen zu können und sagen zu können: Also, wir haben es erreicht, dass eine Gehfähigkeit erhalten wurde, zum Beispiel über viele Jahre. Aber es ist so, dass wir jetzt auch in einem Dilemma sind bei den Patienten, dass wir eben auch nicht genau wissen, was zu erreichen ist. Wir sehen durchaus auch Verbesserungen unter der Therapie. Das ist ein Aspekt, wo wir früher, von den Grundlagenforschern, wir oft gedacht haben, also, die Motoneurone sind defekt, also eine Verbesserung wird man durch ein Medikament nicht erreichen. De facto sehen wir aber auch Verbesserungen unter der Therapie, was uns ein bisschen überrascht und erfreut, sodass im Moment ich eher denke vor allem für das Kindesalter: Solange das technisch – das ist noch einmal ein anderes Thema: schwere Skoliose usw. – machbar ist, sollten wir Patienten behandeln und die Effekte sehr gut mit standardisierten Instrumenten dokumentieren, um dann hoffentlich in fünf Jahren mehr sagen zu können.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Herr Müller.

**Herr Müller:** Ich habe noch eine Frage an Biogen. Haben Sie aus den beiden kontrollierten Studien Mortalitätsdaten, und haben Sie dazu auch noch aktuelle Datenschnitte? Wir haben ja gehört, dass die frühe Variante dann mit einer hohen Mortalität einhergeht. Könnte das vielleicht jemand noch einmal kurz berichten?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wer antwortet? – Herr Farwell.

**Herr Farwell (Biogen):** (trägt in Englisch vor)

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Bezar.

**Herr Bezar (Biogen):** Kurz zusammengefasst: Die Mortalitätsdaten sind am Ende der Studie und die Daten sind folgendermaßen: In der infantilen spinalen Muskelatrophie haben die mit Nusinersen behandelten Patienten eine um 47 Prozent geringere Wahrscheinlichkeit zu versterben oder eine permanente Beatmung zu bekommen. In der spät einsetzenden Studie, in der CHERISH-Studie, gab es keinen Patienten, der verstorben ist, keine Todesfälle und genauso für die präsymptomatische Studie, NURTURE-Studie, da sind keine Patienten, die verstorben sind oder eine permanente Beatmung erreicht haben.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Müller.

**Herr Müller:** Haben Sie reine Mortalitätsdaten? Also, Sie haben jetzt den kombinierten Endpunkt berichtet, so habe ich das verstanden. Mich würde interessieren, ob Sie auch noch reine Mortalitätsdaten haben für die, ich glaube, das ist die ENDEAR-Studie.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Gleißner.

**Frau Gleißner (Biogen):** Dazu möchte ich ergänzen, dass wir die Mortalität auch separat ausgewertet haben, also der primäre Endpunkt der Studie war der kombinierte Endpunkt, aber wir haben es

auch separat ausgewertet. Wir können zeigen, dass in der Zeit bis zum Tod ein um 63 Prozent geringeres Sterberisiko für die Nusinersen-Patienten vorliegt. Der Unterschied ist statistisch signifikant.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Sind die Daten im Dossier oder wo sind die Daten?

**Frau Gleißner (Biogen):** Die Daten sind im Dossier dargestellt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, gut. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** An den Punkt wollte ich auch noch einmal anschließen, den Herr Müller eben thematisiert hat, nämlich den Overall-Survival-Vorteil, der sich ja bei den Patienten mit der Typ-I-SMA schon gezeigt hat. Sie haben eben noch einmal dargestellt, wie es auch im Dossier zu finden war, dass sich ja ein deutlich signifikanter Overall-Survival-Vorteil gezeigt hat. Aber eine Frage ist jetzt noch ein bisschen offen geblieben. Also, der Vorteil ist ja sehr groß gewesen, aber das mediane Überleben war noch nicht erreicht. Und Sie, Herr Farwell, haben eben kurz gesagt, das sind Daten auf Basis einer Interimanalyse, wenn ich das richtig verstanden habe. Ich glaube, die Frage ist jetzt: Sind hier noch reifere Daten zu erwarten und vielleicht noch dazu auch: Sind eventuell aus der CHERISH-Studie irgendwann Daten zum Overall-Survival zu erwarten? Da ist natürlich die Versterbenswahrscheinlichkeit sehr viel geringer, weil es ein späterer Beginn ist, aber können Sie dazu vielleicht auch noch etwas sagen?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Farwell? Oder, Frau Gleißner, wollen Sie anfangen? – Herr Farwell.

**Herr Dr. Farwell (Biogen):** (trägt in Englisch vor)

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Bezar.

**Herr Dr. Bezar (Biogen):** Das klinische Entwicklungsprogramm von Nusinersen wurde so konzipiert, um eben die Studienergebnisse innerhalb der kürzest möglichen Zeit auch zu bekommen. Wie wir alle wissen, gab es da eine Interimanalyse, und eben aus diesem Grund, weil die Ergebnisse bei der Interimanalyse positiv zugunsten von Nusinersen waren, wurde die Studie vorzeitig abgebrochen, aufgrund der sehr guten Studienergebnisse. Und es ist auch wichtig zu betonen, dass die klinischen Ergebnisse aus dieser ENDEAR-Studie haben auch bewiesen, dass eine signifikante Reduktion der Mortalität herbeigeführt werden konnte und eine Verbesserung der motorischen Meilensteine. In der CHERISH-Studie, alle Patienten aus der CHERISH-Studie und aus der ENDEAR-Studie sind in eine offene Langzeitstudie überführt worden – das ist die SHINE-Studie –, die wesentliche Daten über die Wirksamkeit und Sicherheitsprofil von Nusinersen liefern wird und die ersten Ergebnisse sind im Jahre 2023 zu erwarten.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank. – Dann habe ich jetzt noch auf der Agenda noch Frau Schwersenz und Frau Grell noch einmal. – Sie hatten noch eine Nachfrage? Ich bitte um Nachsicht, Frau Dr. Müller, fragen Sie bitte gleich nach.

**Frau Dr. Müller:** Ich hätte noch eine ganz kurze Nachfrage. Diese offene Extensionsstudie ist dann aber natürlich, da werden wir keine vergleichenden Ergebnisse bekommen. Ist das richtig?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Farwell.

**Herr Dr. Farwell (Biogen):** (trägt in Englisch vor)



**Herr Dr. Bezar (Biogen):** In der offenen SHINE-Studie sind alle Patienten auf Nusinersen und auf das zugelassene Dosierungsschema mit Erhaltungsdosen alle vier Monate. Und in dieser Studie gibt es keine Kontrollgruppe, weil alle Patienten, die in der scheinkontrollierten Gruppe eingeschlossen sind, sind natürlich aufgrund der Gruppenergebnisse der Studie aus ethischen Gründen auf aktive Therapie überführt worden.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Jetzt Frau Schwersenz.

**Frau Schwersenz:** Meine Frage greift noch einmal weiter zurück auf die Behandlung Erwachsener, ist für den Herrn Hagenacker. Sie haben ja angemerkt, sicher zu Recht, dass bei erwachsenen Patienten, die seit langer Zeit vollbeatmet sind, Sie keinen Effekt in der Studie erwarten. Ich möchte kurz einen Fall berichten. 15 Jahre alte Patientin, beatmet seit vielen Jahren, kann seit drei Jahren nicht mehr die Maschine triggern. Seit Nusinersen eine Minute Spontanatmung wieder möglich, was der Familie unglaublich hilft. Halten Sie das für einen Placeboeffekt?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Hagenacker.

**Herr Dr. Hagenacker (Uniklinikum Essen):** Schwer natürlich zu sagen, aber ein ganz wichtiger Punkt natürlich, den Sie da ansprechen. Dass es schon so ist, dass auch wenige Minuten Spontanatmung für den Patienten individuell was bedeuten können – das greift ja auch noch einmal diesen Aspekt der Lebensqualität auf, über den wir ja auch wenig Daten haben –; Man muss schon sagen, aus der Behandlung der Erwachsenen ist es nicht unähnlich dem Thema der amyotrophen Lateralsklerose, wo ja auch ein Umdenken stattgefunden hat, wo früher gemeinhin die Erwartung war, dass zu dem Zeitpunkt, wo die Patienten vollständig beatmet sind, die Lebensqualität deutlich nach unten geht und erst, seit wir das regelhaft machen und solche Daten in diesem Feld erheben, was sicherlich viel mehr Patienten sehen, dass das tatsächlich nicht nur diesen positiven Effekt auf die Lebensqualität hat, sodass man schon sagen muss: Unter dem Aspekt Lebensqualität kann es natürlich trotzdem sinnvoll sein, dann zu behandeln – das ist jetzt eine reine Meinung –, sozusagen unter dem Aspekt rein harte Daten bezogen auf Aspirationsrisiko, Mortalität kann es natürlich sein, dass es sich da nicht abzeichnet.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank für die Antwort.

**Frau Schwersenz:** Ich möchte dann noch kurz anmerken: Es war Aspiration angesprochen. Da gibt es bisher auch nur Fallberichte von Erwachsenen, die auch da einen deutlichen Vorteil hatten. Kann man natürlich auch wieder sagen, ist ein Placeboeffekt. Wie schätzen Sie das ein, oder müssen wir da einfach Daten sammeln?

**Herr Dr. Hagenacker (Uniklinikum Essen):** Wir müssen auf jeden Fall Daten sammeln. Aspirationsrisiko ist ja nicht gleich Aspirationsrisiko. Das heißt Patienten, die halt noch eine relevante eigene Schluckfunktion haben, und zwar ein gesteigertes Aspirationsrisiko, für die ist es natürlich unbedingt wichtig, weil das ist einer der wesentlichen Faktoren der Mortalität, das zu behandeln. Und da gehört aus meiner Sicht auch eine Therapie hin. Bei Patienten, die gar keine Schluckfunktion mehr haben, ist sozusagen, schon vom Gedankengang, kein Erhalt mehr in dem Sinne möglich, das heißt, sie haben den rein passiven Mechanismus, der natürlich einem Medikament nicht zugänglich ist.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Farwell, Sie wollen ergänzen.

**Herr Dr. Farwell (Biogen):** (trägt in Englisch vor)

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Bezar.

**Herr Dr. Bezar (Biogen):** Die Population in der infantilen SMA-Studie ENDEAR, Patienten, die permanente Ventilation erreicht haben, sind weiterhin anhand der motorischen Funktionen beurteilt worden, und die Ergebnisse zeigen, dass bei diesen Patienten, die permanente Ventilation erreicht haben, eine 30-prozentige Verbesserung in den motorischen Funktionen erreicht werden konnte, obwohl sie eine permanente Ventilation erreicht haben.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Grell, Sie haben sich noch einmal gemeldet. Wir sollten dann allmählich zu einem gewissen Abschluss kommen.

**Frau Dr. Grell:** Ich glaube, hier ist jetzt sehr deutlich geworden, von Frau Schwersenz auch noch einmal und Professor Hagenacker, aber auch für die gesetzliche Krankenversicherung, dass Biogen uns doch mit Daten für Erwachsene ziemlich alleine lässt, obwohl es die Zulassung natürlich umfasst. Beeindruckende Daten für die Form I und II dieser Indikation, aber in diesem Bereich sehr schwierige Fragen, die wir letztlich ungelöst haben. Von daher die Frage an Biogen: Werden Sie Register zu Daten von Erwachsenen erheben, wird Biogen die bezahlen und werden Sie sie auch veröffentlichen?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wer antwortet? – Frau Patel.

**Frau Patel (Biogen):** Vielleicht sage ich ganz kurz was zu den Registern. In Deutschland ist ein expertengeführtes Register geplant, was für die gesamte Indikation ist. Zum Indikationsregister kann vielleicht Herr Professor Kirschner noch einmal ausführen. Das wird alle Patienten erfassen, sowohl Kinder als auch Erwachsene. Wir unterstützen dieses Register finanziell, und es soll bis zu 1.000 Patienten tatsächlich enthalten, was auch in der Tat fast alle deutschen Patienten wären. Vielleicht möchte Herr Professor Kirschner ergänzen?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Kirschner, möchten Sie ergänzen?

**Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP):** Gerne. – Wir sind in Vorbereitungen, ein Register zu etablieren, und zwar ein krankheitsspezifisches Register und kein produktspezifisches Register, wie das auch zunehmend für seltene Erkrankungen gefordert wird, also ein SMA-Register für Deutschland, wo wir gerne von allen SMA-Patienten Verlaufsdaten mit eben standardisierten Instrumenten erfassen würden und ein Teil davon wären auch die Patienten, die mit Spinraza behandelt werden. Das Register soll unterstützt werden von der Firma Biogen. Es soll aber so angelegt werden von dem Vertrag her, dass auch später andere Firmen oder auch andere öffentliche Förderer eventuell das Register unterstützen können. Die Datenauswertung soll eben unabhängig durch uns als Kliniker, Akademiker, erfolgen, unabhängig von der Industrie, um damit auch ein Publikations-Bias zu vermeiden und möglichst diese Daten dann nutzbar zu machen und auch für andere Therapien – es sind ja andere Therapien in der Entwicklung für die SMA –, sodass das auch sehr sinnvoll erscheint, hier ein Register zu haben, wo man auch später verschiedene Behandlungen verlaufskontrollieren kann.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, danke. – Vielleicht noch eine Anmerkung.

**Herr Dr. Hagenacker (Uniklinikum Essen):** Eine Anmerkung dazu, weil ja gerade noch einmal überwiegend auf den Punkt der Beatmung hingewiesen ist: Das ist nur ein Parameter, den es gesondert, aber auch zusätzlich zu betrachten gilt. Das heißt, natürlich ist auch der Erhalt der sonstigen Arm- und Beinfunktionen für den Patienten hochrelevant. Das heißt dieser Punkt „Ventilation“ muss nicht automatisch in die Einbahnstraße „kann nicht mehr behandelt werden“ führen, weil da ein End-

punkt erreicht ist; das wissen wir aus den anderen Motoneuronen Erkrankungen auch. Gefühlt ist das natürlich besonders dramatisch.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe noch einmal eine kurze Rückfrage zu dem Register, was ja sehr interessant ist. Meine Frage ist: Ist das ein prospektives Register, was jetzt geplant wird? Die zweite Frage ist: Es wurde darauf hingewiesen, dass hier auch Daten von erwachsenen Patienten generiert werden. Erwarten Sie dann einen entsprechenden Anteil von erwachsenen Patienten, die dann auch noch mit Best Supportive Care behandelt werden in dem Register, gerade, wenn es prospektiv wäre? Und wann hätte man vielleicht Daten, erste Ergebnisse, vorliegen?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Kirschner.

**Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP):** Das Register im Moment – – Wir haben schon einen Konsensus erstellt, welche Outcomes-Measures für welche Patientenkollektive für welche Altersgruppen sinnvoll sind; das ist schon konsentiert zwischen den Zentren und viele Zentren wenden das im Moment schon an. Wir können im Moment die Daten noch nicht sammeln, weil wir noch kein Ethikvotum haben, aber sobald wir das Ethikvotum haben für das Register, würden wir auch die retrospektiven Daten, aber von dem Zeitpunkt des Votums dann prospektiv diese Daten sammeln. Aber es gibt jetzt schon Konsensus. Im Prinzip sammeln wir ja Daten der klinischen Routine und es gibt einen Konsensus, was klinische Routine sein sollte bei einem SMA-Patienten zur Verlaufskontrolle. Wie schnell die Rekrutierung sein wird für dieses Register, hängt nicht zuletzt wahrscheinlich auch von den Möglichkeiten der Zentren ab; also diese Messungen sind schon aufwendig, und wenn man hört, dass das zum Teil vielleicht bei Erwachsenen im ambulanten Setting gemacht werden will, ist die Frage, inwieweit die Kliniken Ressourcen dafür haben, Hammersmith oder andere Outcome-Measures zu machen und diese Daten auch zur Verfügung zu stellen. Da ist schon die Rückmeldung, die wir bekommen, dass es keine Physiotherapeuten gibt, die diese Tests machen können, dass die Finanzierung knapp ist. Deswegen ist das ein bisschen schwer einzuschätzen, wie schnell und wie rasch wir diese Patienten in das Register rekrutieren können.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frage beantwortet? – Ein konkretes Daten ist kaum zu erwarten.

**Frau Dr. Müller:** Also, Sie wissen noch nicht, wann Daten zu erwarten sind?

Was vielleicht noch ein Punkt war, bei dem ich gerne noch einmal nachhaken wollte. Erwarten Sie, dass dann auch Patienten, die nicht zielgerichtet behandelt werden, in diesem Register in erheblichen Anteil sind? Es geht ja um die Frage, wie ist der Stellenwert von Nusinersen bei erwachsenen Patienten im Vergleich zu BSC. Erwarten Sie da auch ausreichend Daten bei Retrospektive zum Beispiel im Moment?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Kirschner.

**Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP):** Also, ich denke nicht, dass wir jetzt sehr große Zahlen haben zum natürlichen Krankheitsverlauf bei Erwachsenen. Es ist aber so, dass die Registeritems, die wir erfassen, in Abstimmung mit TREAT-NMD – das ist ein internationales Netzwerk für neuromuskuläre Erkrankungen – erfolgen, und in vielen Ländern in Europa und USA ähnliche Daten gesammelt werden, sodass ich glaube, es wird schon Vergleichskollektive geben, auch in anderen Ländern, wo zum Bei-

spiel die Therapie noch nicht verfügbar ist. Aber ich könnte mir vorstellen, dass es problematisch wird, jetzt groß genug Kontrollgruppen in Deutschland im Rahmen dieses Registers zu sammeln. Konkret noch einmal zu Ihrer Frage, wann wir erste Daten liefern können? Ich rechne schon damit, dass wir im ersten Quartal 2018 mit der prospektiven Datensammlung anfangen können. Was ich meinte, über die Patientenzahl; wir rechnen mit bis zu 1.000 Patienten, aber die Rekrutierung wird sicher mehrere Jahre dauern, bis die alle in dem Register sind.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Ich glaube, es sind mittlerweile noch nicht alle Fragen gestellt. – Herr Niemann.

**Herr Dr. Niemann:** Noch eine Frage an den pU zu den Messinstrumenten, und zwar zu dem Revised Upper Limb Module und der HFMSE-Skala. Inwiefern unterscheiden sich da oder überschneiden sich die Items dieser Messinstrumente?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wer kann die Frage beantworten? – Herr Farwell? – Herr Kirschner, vielleicht können Sie auch noch etwas dazu sagen?

**Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP):** Also, die Hammersmith-Skala ist die ältere Skala, die schon früher entwickelt wurde für die spinale Muskelatrophie, und im Laufe der Zeit hat sich gezeigt, dass gerade für die nicht mehr gehfähigen Patienten gilt, die im Rollstuhl sind, dass die Funktion der oberen Extremität in der Hammersmith-Skala nicht ausreichend abgebildet ist; deswegen wurde die RULM-Skala in Ergänzung zu der Hammersmith-Skala mit besonderer Betonung der Armfunktion geschaffen. In der RULM-Skala sind auch etliche Items enthalten, die einen direkten Bezug zu Alltagsaktivitäten haben, wie zum Beispiel eine Münze drehen, ein Papier durchreißen und solche wirklich alltagsrelevanten Dinge. Wir hatten in unserer Stellungnahme auch auf eine neue Publikation von Mazzone et al. von 2017 hingewiesen, wo auch diese Skala für die SMA validiert wurde.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich glaube, ausreichend beantwortet. Muss der pU nichts dazu sagen, okay? – So, jetzt schaue ich in die Runde. Fragen gibt es jetzt, glaube ich, nicht mehr. Doch noch!

**Herr Dr. Hälbig:** Noch einmal eine Frage zum einen zum HINE, zu der Subscale 2. War da eine dauerhafte Response erforderlich oder reichte einmaliges Erreichen des Kriteriums, um als Responder kategorisiert zu werden? Und eine Frage noch einmal zur Kategorie, Unterkategorie: der „Fähigkeit zu treten“: Hier hatten Sie als Reponsekriterium zwei Punkte gewählt, bei den anderen jeweils eins. Können Sie das kurz kommentieren?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wer antwortet? – Frau Gleißner.

**Frau Gleißner (Biogen):** Wenn ich mal den ersten Teil der Frage nehmen darf. Bei den – – Jetzt habe ich, ehrlich gesagt, die Frage direkt schon wieder vergessen.

**Herr Dr. Hälbig:** Also die erste Frage bezog sich auf das Responsekriterium. Frage: Dauerhafte Response: Reicht das einmalige Erreichen oder müssen bei wiederholten Messungen auch wiederholt Kriterien dafür erreicht werden?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Gleißner.

**Frau Gleißner (Biogen):** Danke schön. – Es ist so, dass bei der Responsedefinition das einmalige Erreichen sozusagen das Kriterium war, allerdings wurde immer der letzte Wert des Patienten in dieser Studie, der verfügbar war, betrachtet. Das heißt, wenn jetzt ein Patient zum Beispiel am Tag 64, eine Response hat, aber einen Tag später nicht mehr, wurde er nicht als Responder gewertet. Nur der letzte verfügbare Wert wurde als Responsekriterium herangezogen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wollen Sie gleich die Frage 2 beantworten? Ein Kriterium, zwei Kriterien?

**Frau Gleißner (Biogen):** Die würde ich gerne weitergeben an meinen Kollegen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Farwell.

**Herr Dr. Farwell (Biogen):** (trägt in Englisch vor)

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Bezar.

**Herr Dr. Bezar (Biogen):** In Bezug auf das Ansprechen auf die HINE-Score: Diese Skala wurde so konzipiert, um eben diese motorischen Meilensteine so zu erfassen, die gegen eine antigravitative Bewegung sind, das heißt die Füße und die Arme müssen eigentlich nach oben gehoben werden, weil dieses Kicking ist eigentlich eine horizontale Bewegung. Um eben noch einmal die Latte höher zu legen, in dieser klinischen Studie, wurde erforderlich, um zwei Punkte Verbesserung bei diesem HINE-Score, um eben den Patienten als Responder zu klassifizieren. Wie auch erwähnt, das Response ist immer der letzte Wert, die letzte Bewertung in der Untersuchung.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Reicht Ihnen das? – Gut. – Ich schaue jetzt noch einmal in die Runde. Fragen sind jetzt wohl nicht mehr da. Es ist üblich, dass ganz am Ende der pharmazeutische Unternehmer noch einmal die Gelegenheit hat zu einer kurzen abschließenden Stellungnahme. Das ist verbunden mit der Bitte, jetzt nicht die komplette Stellungnahme noch einmal zu wiederholen. Frage: Möchten Sie noch einmal das Wort ergreifen, wenn Ja, wer von Ihnen? Frau Patel, Sie oder Herr Farwell?

**Frau Patel (Biogen):** Ja, gerne möchte ich noch einmal das Wort ergreifen. - Vielen Dank an alle Anwesenden für die gute und sachliche Diskussion heute. Wir hoffen, dass wir viele Fragen auch beantworten konnten. In Bezug auf Nusinersen möchte ich drei Punkte kurz zusammenfassen. Es ist ein Orphan Drug, wofür es zwei doppelblind randomisiert schein kontrollierte Phase-III-Studien gibt mit robuster Datenlage. Es ist eine kausale Therapie, die Bereitstellung von mehr SMN-2 Protein eröffnet den Patienten einen bedeutsamen Zusatznutzen in den Dimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit. Dieser Zusatznutzen gilt analog zur erteilten Zulassung für alle Patienten mit 5q-assoziiertes SMA und durch die Etablierung von den Registern, sowohl das eine in Deutschland wie auch europaweit, als auch durch die SHINE-Verlängerungsstudie werden wir weitere Daten sammeln, die hier sehr hilfreich sein werden. – Vielen Dank.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Patel, vielen Dank für die abschließenden Worte. Ich bedanke mich bei Ihnen, aber auch bei allen anderen Teilnehmern an der Anhörung für die rege Teilnahme. Bevor ich jetzt ganz offiziell die Sitzung schließe, möchte mich ausdrücklich bedanken bei Ihnen, Herr Farwell, aber auch bei den Klinikern für die verschiedenen Beiträge. Und Ihnen, Herr Professor Kirschner, wünsche ich natürlich für das Register viel Glück, viel Erfolg und die entsprechende

Kraft und den Langmut, um dann wirklich die Daten entsprechend da zu bekommen. – Schönen Dank, dass Sie da waren, guten Heimweg!

An die Runde: Wir setzen fort nach der Tagesordnung um 13 Uhr. Wer also dann etwas zum Essen fassen möchte, möge sich dann bitte etwas zügig an die entsprechenden Einrichtungen begeben.

Schluss der Anhörung: 12.35 Uhr