

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Cerliponase alfa

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. November 2017
von 13.00 Uhr bis 14.22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **BioMarin International Ltd.:**

Herr Hofmann

Herr Dr. Jain

Herr Look

Herr Dr. Olaye

Angemeldeter Teilnehmer, **Arzt für Kinder- und Jugendmedizin (Oberarzt iR UKE):**

Herr Prof. Dr. Kohlschütter

Angemeldete Teilnehmerinnen für das **Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE):**

Frau Nickel

Frau Dr. Schulz

Angemeldete **Dolmetscher:**

Herr Bentürk

Frau Zweyrohn

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

Herr Dr. Schraishuhn

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 13.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich begrüße die Gäste, die jetzt in den Saal hereingekommen sind, ganz herzlich. Ich bitte Platz zu nehmen. – Wir nehmen uns die Zeit, bis alle sitzen. Dann kann ich Sie ganz herzlich begrüßen. Wir setzen die Anhörungen fort. Es geht jetzt um den Wirkstoff Cerliponase alfa von BioMarin International Ltd. Wir haben heute verschiedene Gäste hier.

Ich muss zu Anfang ein paar geschäftsleitende Bemerkungen machen, insbesondere für die Personen und Persönlichkeiten, die zum ersten Mal hier sind: Es wird ein Wortprotokoll gefertigt, und es läuft auch ein Tonband mit; dies einfach nur zu Ihrer Information. Meine Bitte wäre, dass Sie sich, wenn Sie das Wort ergreifen, mit Ihrem Namen melden und gleichzeitig mitteilen, für wen Sie sprechen, das heißt, für welches Unternehmen bzw. für welche Institution, damit das entsprechend richtig im Protokoll vermerkt werden kann.

Wir haben zwei Dolmetscher hier im Saal. Ich weise auf Folgendes ganz formell hin: Die Amtssprache ist Deutsch. Aber ich habe gehört, es wird simultan gedolmetscht, sodass wir im Grunde auch alle zügig vorwärtskommen können.

Zunächst einmal muss ich für das Protokoll feststellen, wer anwesend ist. Ich fange mit dem pharmazeutischen Unternehmen BioMartin International Ltd an. Jetzt mache ich das in der Reihenfolge, wie es in der mir vorliegenden Liste steht, ohne Wertung und besondere Hervorhebung der führenden Persönlichkeit. Ich fange mit Herrn Hofmann an, den ich nicht sehe.

Herr Look (BioMarin International Ltd.): Für Herrn Hofmann ist Herr Dr. Schnorpfeil anwesend. Das hatten wir angekündigt, und heute Morgen ist dies auch bestätigt worden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich bitte um Nachsicht; das steht bei mir nicht in der Liste. – Dann kommt Herr Dr. Jain. Ich weiß nicht, ob ich den Namen richtig ausgesprochen habe. Ansonsten müssten Sie mich gleich korrigieren. – Dann habe ich Herrn Look; ich bitte um Nachsicht, falls ich Namen falsch ausspreche, da ich nicht weiß, wer von Ihnen nicht deutschsprachig ist. – Schließlich begrüße ich Herrn Dr. Olaye ganz herzlich. Ich glaube, dann habe ich alle von BioMarin genannt.

Weiter habe ich Herrn Professor Kohlschütter, Arzt für Kinder- und Jugendmedizin aus Freiburg, gesehen; herzlich willkommen. Dann habe ich als Dolmetscher Herrn Bentürk und Frau Zweyrohn im Hintergrund sitzen sehen; herzlich willkommen. Dann sind Frau Nickel und Frau Dr. Schulz vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf anwesend und wie in den vorangegangenen Anhörungen die Herren Dr. Werner und Dr. Schraishuhn vom vfa. Herzlich willkommen!

Es geht um den Wirkstoff Cerliponase alfa. Zugrunde liegt eine Nutzenbewertung des Fachbereichs Medizin hier aus dem Gemeinsamen Bundesausschuss. Diese Nutzenbewertung hat sich in mehreren Passagen insbesondere mit der Belastbarkeit und der Auswertbarkeit des DEM-CHILD-Registers kritisch auseinandergesetzt. Es wurde darauf hingewiesen, bei den Ergebnissen bis auf die Ereigniszeitanalysen könne nicht ausgeschlossen werden, dass Unterschiede auf alleiniger systematischer Verzerrung beruhen. Damit haben sich verschiedene Stellungnahmen zum Thema Studienpopulation, Verzerrung, Verzicht auf störanfällige Domänen, aktuelle Auswertungen etc. pp. auseinandergesetzt. Wir können dazu sicherlich gleich noch etwas hören.

Ich würde gerne zwei, drei Punkte herausgreifen, die aus meiner Sicht von Bedeutung sind. Erstens. Wie repräsentativ ist das DEM-CHILD-Register? Zweitens. Gibt es ein Verzerrungspotential, und wenn ja, wie hoch ist es? Vielleicht kann man auch noch etwas zum 96-Wochen-Schnitt sagen. Ferner gibt

es eine ganz konkrete Frage: Warum wurde die in der Erkrankung etablierte Hamburg-Skala bei der vom Unternehmen in der Studie verwendeten Response-Definition selektiv um Sehvermögen und epileptische Anfälle gekürzt? Auch dazu ist schon schriftlich Stellung genommen worden. Meine Bitte wäre, dann trotzdem noch einmal das eine oder andere wichtige Element herauszugreifen, wobei ich Wert darauf lege, dass wir bitte nicht die Stellungnahmen wortwörtlich wiederholen, auch nicht in größeren Passagen, sondern im Grunde die Hauptpunkte herausnehmen.

Ich würde gerne noch zwei Bemerkungen machen. Es gibt bei der Bewertung durch die EMA auch eine dissente Stimme. Da wurde auf schwerwiegende Sicherheitsbedenken aufmerksam gemacht, und insgesamt wurde moniert, dass wichtige Daten fehlen, und wohl nicht ohne Grund gibt es zwei Auflagen der EMA, nämlich zum einen eine Sicherheitsstudie und zum anderen eine Wirksamkeitsstudie nachzulegen. Das sind ein paar Bemerkungen aus der Nutzenbewertung im FB Med. Vielleicht kann man darauf im Folgenden noch einmal eingehen.

Es ist bei einer Anhörung Usus, dass zunächst einmal dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit gegeben wird, als Einleitung grundsätzlich etwas dazu zu sagen; danach würden wir dann in einen Frage-und-Antwort-Rhythmus hineingehen. Von mir jetzt folgende Frage: Wer von Ihnen möchte beginnen? – Herr Look.

Herr Look (BioMarin): Sehr geehrter Herr Professor Vöcking, sehr geehrte Damen und Herren des Gemeinsamen Bundesausschusses!

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich bin kein Professor.

Herr Look (BioMarin): Okay. – Sehr geehrte Damen und Herren des Gemeinsamen Bundesausschusses, sehr geehrte Frau Dick, sehr geehrte geladene Gäste! Ich möchte zunächst kurz unsere Gruppe von BioMarin vorstellen: Herrn Murray Jain, Leiter der Abteilung Market Excess für Europa in London, seinen Mitarbeiter Herrn André (?) Olaye und Herrn Dr. Willi Schnorpfeil, den Geschäftsführer bei Value & Dossier, unserem Partner für die Erstellung des Dossiers für Cerliponase alfa. Ich bin Christian Look, Geschäftsführer der BioMarin Deutschland GmbH.

Wir sind heute hier, um mit Ihnen über Cerliponase alfa und den Wert in der Behandlung von CLN2 zu sprechen. Cerliponase alfa ist eine Enzymersatztherapie zur Behandlung des TPP1-Mangels, der zu einer Zerstörung der neuronalen Zellen führt. Die Besonderheit der Anwendung besteht darin, dass das Enzym intracerebroventrikulär unmittelbar in die Gehirnflüssigkeit infundiert wird, sodass die Bluthirnschranke überwunden werden kann. Warum haben wir einen erheblichen Zusatznutzen für Cerliponase alfa gefordert? Die Antwort ist einfach und wichtig. Wir sehen einen dramatischen Effekt in der Behandlung. Dieser dramatische Effekt ist über zwei Jahre dokumentiert und bedeutet für die behandelten Kinder, dass sie noch sprechen und gehen können. Ohne Behandlung wären die Kinder in diesem Zeitraum bereits bettlägerig und könnten sich nicht mehr verständigen. Man kann den Effekt von Cerliponase alfa vielleicht am ehesten mit dem dramatischen Effekt von Insulin bei Typ-1-Diabetes vergleichen.

CLN2 ist eine fatale, schwerwiegende und deterministisch voranschreitende Krankheit des Gehirns bei Kindern. Sie ist gut bekannt und im Verlauf klar beschrieben, in ihrem frühen Beginn um das dritte Lebensjahr und dem Verlust der psychomotorischen Funktionen innerhalb von drei Jahren. Bis zum frühen Tod zwischen 8 und 12 Jahren befinden sich die Kinder in einem vegetativen Zustand, belastet durch Krampfanfälle, Schmerzen und unkontrollierbare Bewegungsstörungen. Diesen Krankheitsverlauf spiegelt auch das Patientenregister DEM-CHILD wider, das die Grundlage für unseren Vergleichsarm bildet. Aus ethischen Gründen war nach der Beratung mit den Zulassungsbehörden in den USA

und Europa eine Randomized Controlled Study nicht möglich, da die Intervention der Katheterimplantation einerseits zu invasiv ist und andererseits der vorhersagbare rapide und irreversible Gesundheitsverlust bei CLN2 zu groß ist. Daher wurde mit den Behörden abgestimmt, den Vergleich mit den verfügbaren historischen Verlaufsdaten als bestmögliche Evidenz heranzuziehen. Die behandelten Patienten wurden in einem paarweisen Vergleich mit denjenigen Kindern der DEM-CHILD-Kohorte verglichen, die am ähnlichsten waren. Damit wurde sichergestellt, dass die behandelten Kinder hinsichtlich Alter und Krankheitsprogression, den beiden für CNL2 wichtigsten prognostischen Faktoren, miteinander verglichen werden konnten.

In der Nutzenbewertung werden Zweifel formuliert, dass die Studienpopulation der Studie 201/202 nicht der Registerpopulation entspreche. Es wird sogar davon gesprochen, dass in der Studie CNL2-Kinder mit einem milden bis moderaten Verlauf behandelt worden seien. Dies ist ganz offensichtlich falsch. Kinder mit CNL2 haben allesamt einen schwerwiegenden Krankheitsverlauf, sowohl die Kinder, die in die Studie eingeschlossen worden sind, als auch die Kinder des DEM-CHILD-Registers. Für die Studie wurde in den Einschlusskriterien lediglich festgelegt, dass sich die Kinder in einer frühen Phase der rapiden Verschlechterung befinden sollten, um überhaupt die Wirksamkeit von Cerliponase alfa messen zu können. Immerhin verlieren die Kinder ihre Sprach- und Gehfähigkeit nach dem initial erkennbaren Symptombeginn im Allgemeinen innerhalb von drei Jahren, sodass nur ein kurzes Zeitfenster existiert, in dem die Wirksamkeit im Hinblick auf diesen Endpunkt untersucht werden kann.

Die Ergebnisse der Analysen nach 48 und nach 72 Wochen Therapie sind sehr gut vergleichbar. Ich weise deshalb darauf hin, weil es in der Nutzenbewertung durch den G-BA offensichtlich etwas Verwirrung wegen der geänderten Vergleichspaare im historischen Vergleichsarm zwischen den beiden Datenschnitten gegeben hat. Tatsächlich wurde für die 72-Wochen-Analyse, die seitens der FDA und der EMA verlangt worden ist, eine veränderte Paarbildung notwendig. Dazu wurde ein Update des DEM-CHILD-Registers mit zusätzlichen Patienten herangezogen. Zudem konnten einige Patienten aus der ursprünglich historischen Kontrolle nicht weiterverfolgt werden, weil diese in den Studienarm, in den Verumarm, gewechselt sind. Die zusätzlichen Datenanforderungen der Zulassungsbehörden haben dementsprechend zu einer neuen Vergleichsgruppe im historischen Arm mit einer besseren Paarbildung geführt.

Um ein mögliches Verzerrungspotential auszuschließen, wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt, in denen die unterschiedlichen Zeitpunkte und vor allem unterschiedliche Paarbildungen – one to many – verglichen worden sind. Alle Sensitivitätsanalysen zeigen sehr robuste Effekte beider Kohorten, sodass aus unserer Sicht ein Bias ausgeschlossen werden kann. Diese Auffassung wurde von den beiden Zulassungsbehörden bestätigt. Im Übrigen ist der dramatische Behandlungseffekt so groß, dass damit ausgeschlossen werden kann, dass der Effekt alleine auf Verzerrungen beruht. Das ist ja gerade die Definition eines dramatischen Effektes.

Wir haben also eine Studie mit einem Behandlungsarm und einem historischen Vergleichsarm mit unbehandelten Kindern ohne Verzerrung, und wir sehen einen dramatischen Behandlungseffekt sowohl in der Responderanalyse als auch der Ereigniszeitanalyse. Das Hazard Ratio, um einen Zwei-Punkte-Abfall auf der Motor-Sprach-Skala zu erfahren, liegt für Kinder, die mit Cerliponase alfa behandelt worden sind, bei 0,06, also 16-fach niedriger als bei unbehandelten Kindern. Das Risk Ratio, keinen Abfall um zwei Punkte zu erleiden, ist sogar 25-fach höher. Der vom Methodenpapier des IQWiG beschriebene Grenzwert für einen dramatischen Effekt liegt bei 10. Der Effekt von Cerliponase alfa liegt also wesentlich höher. Dies zeigt sich dann daran, dass zum jetzt eingereichten Datenschnitt von 96 Wochen kein einziges Kind aus der Cerliponase-alfa-Gruppe einen Verlust von mehr als zwei Punkten, bezogen auf 48 Wochen, erlitten hat. Man muss hingegen in der Gruppe der nicht behandelten Patienten von einem völligen Verlust der Sprech- und Gehfähigkeit über zwei Jahre ausgehen.

Man kann also wirklich behaupten, dass die Enzymersatztherapie mit Cerliponase alfa zu einem Stopp der Krankheitsprogression bei den behandelten Kindern führt. Dieser außergewöhnliche Wirksamkeitsnachweis hat uns dazu bewogen, einen erheblichen Zusatznutzen für Cerliponase alfa zu reklamieren. – Für weitere Fragen stehen wir Ihnen jetzt gerne zur Verfügung.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Look. – Ich gehe davon aus, dass Fragen kommen. Ich möchte mit einer Frage anfangen. Wenn Sie von diesen dramatischen Effekten sprechen, wie erklären Sie dann die Forderungen der EMA, nun noch eine Wirksamkeitsstudie für Patienten unter zwei Jahren vorzulegen? Meine zweite Frage: Bis wann sind dazu Daten zu erwarten?

Herr Look (BioMarin): Der Forderung der EMA wird bei uns schon Rechnung getragen. Diese Forderung nach einer Studie für Kinder in einem früheren Krankheitsstadium, insbesondere in einem früheren Alter, da die Krankheit noch gar nicht symptomatisch bekannt ist, ist deswegen gekommen, weil in derjenigen Studie, die wir hier heute beleuchten, ja größtenteils Kinder, die bereits symptomatisch waren, eingeschlossen waren und man wissen wollte, wie der Effekt der Therapie bei präsymptomatischen Kindern ist. Deswegen läuft diese Studie. Zu Aussagen über die Dauer würde ich dann an die Ärzte aus der Klinik in Hamburg verweisen, die das sicherlich noch detaillierter sagen können.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer von Ihnen möchte die Frage beantworten? – Frau Schulz.

Frau Dr. Schulz (UKE): Ich habe die Leitung der Studie inne, die zurzeit in Hamburg und in Columbus (Ohio) durchgeführt wird. Wir haben die ersten drei Kinder Anfang 2016 in diese Studie eingeschlossen. Die Studie ist in diesem Frühjahr, also 2017, für mehr Kinder noch einmal neu geöffnet worden.

Aus meiner Sicht als Klinikerin ist es sehr wichtig, zu sehen, was wir tun können, wenn Kinder noch präsymptomatisch sind. Sie muss man natürlich erst einmal identifizieren. Das werden also nur Kinder sein, bei denen wir, weil sie jüngere Geschwisterkinder von Erkrankten sind, die Diagnostik schon früh anlaufen lassen können, wenn wir wissen, dass es diese Krankheit in der Familie gibt. Das ist natürlich immer nur begrenzt möglich. Wir dürfen für die Krankheit nicht screenen. Das heißt, wir brauchen im ersten Schritt zunächst überhaupt einen gewissen Therapieerfolg, einen Therapieeffekt in der Initialstudie, um guten Gewissens solche jungen Geschwisterkinder dann auch einer Diagnostik zuzuführen und zu wissen, dass man da tatsächlich etwas Gutes tut und nicht einfach nur neugierig schaut. Das wurde von unseren Humangenetikern sehr streng angesehen, sodass wir dann 2016 die ersten Kinder diagnostiziert haben und jetzt in Hamburg aktuell acht Kinder in dieser Studie behandeln.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Bis wann werden Ihres Erachtens erste größere Ergebnisse vorliegen?

Frau Dr. Schulz (UKE): Die vorgesehene Studiendauer beträgt zwei Jahre. Das heißt, jetzt zum Jahresende hin schließen diese ersten drei Kinder die zwei Jahre ab. Die anderen, die neu dazugekommen sind, haben jetzt gerade im Juni/Juli dieses Jahres gestartet. Das heißt, das wird dann noch einmal bis 2018 gehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Wir haben eine Frage – sie ist hier auch noch einmal angesprochen worden – zu der HML, dem Instrument, das etwas verändert wurde, das gekürzt wurde. Uns geht es darum, dass Sie noch einmal die Rationale erklären, warum man die Domänen Sehen und Epilepsie herausgenommen hat und weshalb dies notwendig und sinnvoll ist.

Vielleicht können Sie trotzdem noch ein wenig die Effekte bei den Kindern aus der Praxis schildern, um diesen dramatischen Effekt noch einmal zu erläutern: Was heißt diese Reduktion für die Kinder eigentlich konkret, was konkret können Sie bei den Kindern feststellen? – Das wäre es jetzt erst einmal an dieser Stelle. Möglicherweise gibt es noch Fragen zum Register; aber wahrscheinlich kommt dazu ohnehin noch einiges.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Kohlschütter.

Herr Prof. Dr. Kohlschütter (Oberarzt iR UKE): Ihre erste Frage, warum der Verlust des Sehens und die Epilepsie in die Bewertung einer möglichen Therapieeffizienz nicht einbezogen wurden, kann man ganz klar beantworten: Zwar gehören Visusverlust durch Retinadegeneration und Epilepsie klar zum Krankheitsbild. Beide Faktoren sind aber im Verhältnis zu der sonst herangezogenen Scoring-Methode durch Laufen-Können und Sprechen-Können mit großen Unsicherheiten behaftet, weil der Visusverlust bei Kindern, die zunehmend in schwere neurologische Störungen verfallen, geprüft wird, indem man dem jungen Kind einen erstrebenswerten Gegenstand zeigt und prüft, ob es sich dafür interessiert, und daraus gegebenenfalls schließt, dass das Kind sehen kann. Wenn aber das Kind doch schon sehr stark neurologisch geschädigt ist, funktioniert das nicht richtig verlässlich.

Für die Epilepsie gelten ebenfalls Einschränkungen. Die Epilepsie wird in der Regel mit Medikamenten behandelt, die Epilepsie einerseits unterdrücken, andererseits aber auch wieder Nebenwirkungen produzieren können. Da kommt also eine Variabilität hinein, die diese beiden Parameter als sehr störanfällig kennzeichnen. Deshalb haben wir nicht empfohlen, diese Domänen in die Studie hineinzunehmen. Das scheint mir sehr gut begründet.

Die Frage, was man an den Kindern klinisch während der Therapie sehen kann, möchte ich an die beiden Damen zu meiner Linken weitergeben, die das von Fall zu Fall verfolgen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Nickel.

Frau Nickel (UKE): Zu dem Krankheitsverlauf, nach dem Sie gefragt haben, und zu dem, was wir klinisch an diesen Kindern sehen, muss man sich meines Erachtens auch vor Augen führen, dass diese Krankheit einen unglaublich rasanten und drastisch verlaufenden Verlust aller Fähigkeit mit sich bringt. Die Kinder sind aus völliger Gesundheit im Alter von drei Jahren innerhalb von eineinhalb bis zwei Jahren komplett im Rollstuhl und pflegebedürftig. Sie können nicht mehr laufen, sie können nicht mehr sprechen und sich kaum noch ausdrücken, und das in einem Zeitraffer wie auf einer Rutsche. Da gibt es aus den natürlichen Krankheitsverlaufsdaten klare Daten, die sehr homogen sind, und da haben wir auch in den vergangenen 15, 20 Jahren keinerlei klinische Unterschiede festgestellt. Das heißt, wenn wir hier über eine Studienzeit reden, während der wir jetzt die Kinder beobachten – vielleicht sagt Frau Schulz gleich zu dem, was wir aktuell sehen, Weiterführendes –, muss man sich vor Augen halten, dass dies ein Zeitraum ist, in dem die Kinder bislang klinisch sämtliche Fähigkeiten verloren haben, von völliger Gesundheit bis zu völliger Bettlägerigkeit.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich habe noch eine Frage. Vielleicht habe ich es falsch verstanden. Sie sprachen gerade von 15 bis 20 Jahren der Beobachtung?

Frau Nickel (UKE): Für die Natural History, also für die Kohorte des natürlichen Krankheitsverlaufs, ist es so, dass wir dieses Spezialzentrum, das ursprünglich von Herrn Professor Kohlschütter initiiert worden ist, ja schon sehr lange betreiben und somit Kinder mit dieser Krankheit als fast einziges Zentrum in Deutschland schon sehr, sehr lange beobachten und die Daten dazu sammeln.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Frau Teupen, alles beantwortet?

Frau Dr. Schulz (UKE): Ich würde gerne noch etwas hinzufügen, was wir tatsächlich bei Kindern sehen, die die Therapie bekommen, und mich jetzt gar nicht so sehr auf die Statistik beziehen, sondern tatsächlich Folgendes sagen: Wenn wir hier von einem Verlust dieser zwei Motorik- und Sprachpunkte pro Jahr sprechen, dann bedeutet das eben bei Kindern, die ab Diagnosestellung in der Regel ja schon krank sind und einen ersten Punkteverlust haben, dass sie, wie Frau Nickel schon sagte, innerhalb von einem Jahr, eineinhalb Jahren, wirklich bettlägerig sind, im Rollstuhl sitzen und nicht mehr sprechen und nicht mehr schlucken können. In der Therapie sehen wir tatsächlich diesen Fortschritt so nicht.

Ein sicherlich sehr bahnbrechendes Einzelbeispiel: Wir haben teilweise auch Geschwisterpaare bei uns in der Sprechstunde, bei denen ein älteres Geschwisterkind nicht behandelt werden konnte, weil es die strengen Einschlusskriterien nicht erfüllt hat, also bei Studienbeginn schon zu krank war, während das zweite Geschwisterkind zwar auch schon krank war oder noch früh in der Krankheit war, aber eben dann die Therapie bekommen konnte, und wir sehen wirklich massiv eine Schere sich öffnen zwischen einem Geschwisterkind, das wirklich noch laufen kann, seine zehn Schritte frei laufen kann – jetzt noch, vier Jahre nach Therapiebeginn –, während das andere Geschwisterkind – da haben wir bis zur Videodokumentation alles selbst erlebt – im gleichen Alter völlig bettlägerig gewesen ist und nichts mehr tun konnte. Gerade an diesen Geschwisterpaaren, hinsichtlich derer wir nach unseren Erfahrungen in der Krankheitsstudie wissen, dass die Krankheit innerhalb einer Familie wirklich sehr, sehr identisch verläuft, kann man wirklich sehen, dass es dort große Unterschiede gibt; dieser Zeitraum von bis zu vier Jahren zeigt uns jetzt wirklich, wie unterschiedlich die Kinder dann im gleichen Alter sind.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Schulz, ich schließe eine Frage an: Kann man bei den Kindern dann noch einmal nach Alter differenzieren, wie die Wirksamkeit ist – bei jüngeren Kindern weniger, bei älteren Kindern mehr –, oder kann man das gar nicht differenzieren? Oder wie muss man sich das vorstellen?

Frau Dr. Schulz (UKE): Je weiter die Krankheit fortgeschritten ist, desto mehr Nervenzellen sind im Gehirn verloren gegangen; das können wir nicht rückgängig machen. Das heißt, diese Kinder zu stabilisieren, bedeutet deutlich mehr als bei einem Kind, das noch zu Beginn der Krankheit da ist. Auch hier, glaube ich, müssen wir noch viel lernen. Aber als Beispiel: Wir haben zwei Kinder, bei denen wir sozusagen vor Ausbruch der Krankheit schon in einer initialen Studie begonnen haben, sie zu therapieren. Dies waren Geschwisterkinder, und sie sind jetzt, nach vier Jahren, immer noch bei einem vollen Punkte-Score für die Motorik und die Sprache, was im Vergleich zu dem, was wir bei unbehandelten Kindern sehen, wirklich phänomenal ist. Das haben wir vorher nie gesehen. Das sind Kinder, die jetzt mit sieben, acht Jahren normal zur Schule gehen können.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, danke. – Herr Heckemann und dann Herr Hälbig.

Herr Dr. Heckemann: Das passt jetzt gut. Meine Frage geht nämlich genau in diese Richtung. Es ist ja sicherlich so, dass zu dem Zeitpunkt, da die ersten Symptome auftreten, schon vorher strukturell etwas kaputtgegangen ist; es ist die Frage, ob das nun schon ab Geburt beginnt. Aber das würde dafür sprechen, was man in diesen Fällen bei den Geschwistern tun kann, nämlich wirklich sehr früh zu behandeln, unter Umständen so früh, dass noch kein Schaden entstanden ist. Jetzt frage ich einmal so, weil vorhin der etwas kühne Vergleich mit dem Insulin kam, was ja dahin führt, dass man eben an einer Krankheit nicht mehr stirbt, an der man früher gestorben ist: Könnte man sich theoretisch vorstellen, dass man bei einer sehr frühen Behandlung zu einer normalen Lebenserwartung kommt, und wenn nicht, warum nicht?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer möchte antworten? – Herr Professor Kohlschütter.

Herr Prof. Dr. Kohlschütter (Oberarzt iR UKE): Ich kann Ihre Frage so nicht beantworten. Ich glaube, dass das möglich ist. Ich will aber ein Faktum erwähnen, das in diesem Zusammenhang interessant ist, was nämlich passiert, bevor wir die klinischen Symptome sehen, den Verlust der Fähigkeiten und Epilepsie. Man hat nämlich gesehen, dass diejenigen Kinder, die später eine Diagnose dieser Krankheit bekommen, zu einem ganz hohen Prozentsatz eine verminderte und verzögerte Sprachentwicklung haben. Im Vergleich zur Normalbevölkerung lernen sie viel später und schlechter sprechen. Darüber hat man sich früher nicht viele Gedanken gemacht. Aber es ist in meinen Augen ein ganz klarer Hinweis, dass der biologische Prozess auch schon deutlich vorher im Gange ist und dass es deshalb zumindest sinnvoll ist, erstens früher mit der Therapie zu beginnen. Zweitens darf man darauf aufbauend spekulieren – aber, wie gesagt, das weiß man nicht genau –, dass dann, wenn das weitere Absterben von Neuronenzellen verhindert wird, das Restpotenzial des Gehirns Möglichkeiten der psychomotorischen Weiterentwicklung hat, sodass man davon ausgehen darf, dass gewisse gute Chancen der Weiterentwicklung bestehen. Aber Langzeiterfolge sind nicht bekannt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke für die Antwort. Ausreichend? – Okay. – Herr Hälbig.

Herr Dr. Hälbig: Herr Marx wird das machen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Pardon. Wollte jemand ergänzen? – Herr Jain. – Just a moment, please. – Wir wollen versuchen – – Sollte es nicht simultan übersetzt werden?

(Herr Dr. Jain [BioMarin] trägt auf Englisch vor. – Frau Zweyrohn gibt dies wie folgt wieder.)

Frau Zweyrohn (Dolmetscherin): Murray Jain ist mein Name; ich bin von BioMarin.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wir haben jetzt ein Problem. Man kann es akustisch nur schlecht auseinanderhalten.

Frau Zweyrohn (Dolmetscherin): Vielleicht wird es besser, wenn die Dolmetscherin näher herangeht? – Okay.

Ich möchte noch etwas erwähnen. Wir haben hier durch MRI einige Daten zum Verlust der weißen Substanz vorliegen. Die MRI-Daten zu diesem Verlust zeigen Folgendes: In der natürlichen Geschichte hatten wir Patienten, bei denen wir 14,5 Prozent Verlust weißer Substanz pro Jahr verzeichneten, während Patienten, die behandelt wurden, hingegen im ersten Jahr ungefähr 10 Prozent verloren. Im zweiten Jahr betrug der Verlust 3,3 Prozent. Das heißt, die Behandlung führt zu einer Verlangsamung des Verlustes der weißen Substanz.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Jain. – Herr Look, Sie haben eine Ergänzung?

Herr Look (BioMarin): Ja. – Es ist die graue Substanz, nicht die weiße Substanz.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, ja. Das war schon so angekommen. Gut. – Herr Hälbig.

Herr Marx: Wir haben noch eine Rückfrage zur MLVS-Skala. Die MLVS-Skala wurde in der Studie auch erhoben, und es hatten sich sogar teilweise fehlende Veränderungen gezeigt. Darum wollten wir

nachfragen, warum Sie das nicht mit in die Studiendarstellung, in die Auswertung aufgenommen haben, insbesondere, da man eventuell auch Effekte von antiepileptischer Medikation hätte herausrechnen können.

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

(Herr Dr. Jain [BioMarin] trägt auf Englisch vor. – Frau Zweyrohn gibt dies wie folgt wieder.)

Frau Zweyrohn (Dolmetscherin): Diese MLVS-Skala wurde mit in das Statement hineingenommen, das vor kurzem präsentiert wurde, und die Daten zeigen uns, dass die Patienten im Verlauf der Behandlung im Hinblick auf die Visusskala keinerlei Verlust hatten, also keinerlei Sehverluste erlitten. Die Patienten in dem Arm der natürlichen Historie wiesen ein bis zwei Punkte Verlust auf. Bei der Skala der Krampfanfälle – hierbei werden tonische und klonische Krampfanfälle gemessen – gewannen die Patienten während der Behandlung 0,7 Punkte. Demgegenüber hatten Patienten, die in der natürlichen Historie nicht in die Behandlung eingezogen waren, im gleichen Zeitraum einen Verlust von 0,1 Punkten. Es gibt also Veränderungen. Die Gründe, warum wir sie anfangs nicht einbezogen haben, sind, wie Herr Kohlschütter schon erwähnt hat, dass die Skala der Seizures hier im Zusammenhang mit Antiepileptika zu sehen ist. In der Regel ist es so, dass die Visusskala wichtig ist und insbesondere später von Belang ist, was den Verlauf der Krankheit anbelangt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. Angekommen? – Weitere Fragen? – Herr Olaye, Sie möchten noch etwas sagen?

(Herr Dr. Olaye [BioMarin] trägt auf Englisch vor. – Frau Zweyrohn gibt dies wie folgt wieder.)

Frau Zweyrohn (Dolmetscherin): Dr. Olaye ist mein Name. Vielen herzlichen Dank für die Verdolmetschung. – Ich möchte noch etwas hinzufügen. Wenn Sie sich die MLVS-Skala insgesamt anschauen, dann sehen Sie, dass die Ergebnisse beeindruckender sind, als wenn Sie sich nur die ML-Skala anschauen. Wenn Sie also die ML-Skala als primären Endpunkt verwenden, dann könnte man das als konservativen Ansatz bewerten. – Danke schön.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Olaye. – Angekommen? – Okay. – Herr Müller.

Herr Müller: Ich habe dazu eine Rückfrage, weil Sie in Ihrem schriftlichen Statement noch schreiben, dass aus Ihrer Sicht unklar ist, ob aufgrund der Pharmakologie überhaupt die Retinaveränderungen durch das Therapiekonzept hier beeinflusst werden können.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer kann die Frage beantworten? – Herr Dr. Jain? – Herr Müller, vielleicht können Sie noch einmal verdeutlichen, in welche Richtung Ihre Frage geht.

Herr Müller: Ja. – Sie haben jetzt mitgeteilt, dass in der Erfassung des Visus positive Effekte zu konstatieren seien, während Sie in Ihrer schriftlichen Stellungnahme schreiben, dass es aufgrund des Wirkprinzips dieses Mittels unklar und noch nicht belegt sei, dass die Änderungen der Retina durch diesen Therapieansatz überhaupt positiv beeinflusst werden können.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Jain.

(Herr Dr. Olaye [BioMarin] trägt auf Englisch vor. – Frau Zweyrohn gibt dies wie folgt wieder.)

Frau Zweyrohn (Dolmetscherin): Ja, das sind Ergebnisse. Wir waren ja während der Studie noch nicht ganz sicher im Hinblick auf die Ergebnisse. Natürlich ist dieser Visusverlust ein wesentlicher Bestandteil und Punkt. Ich denke schon, dass das hier wesentliche Auswirkungen hat. Wir hatten das in Bezug auf die Retina nicht so gesehen. Aber wir haben dazu bisher noch keine Klarheiten vorliegen. – Vielleicht möchten Sie noch einige Dinge dazu sagen, das näher erläutern?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Aber ich habe von mir aus noch eine Frage. – Herr Professor Kohlschütter, ich hatte Sie anfangs anders verstanden, dass Sie sagen, dass diese Kriterien im Grunde wenig belastbar oder wenig aussagekräftig seien. Jetzt habe ich den Eindruck, es werde plötzlich gesagt, es gibt auch dort Erfolge. Liegt darin nicht ein gewisser Widerspruch?

Herr Prof. Dr. Kohlschütter (Oberarzt iR UKE): Über die späteren Studien und die Methodik, mit der der Visus später studiert wurde, kann ich persönlich nichts sagen. Grundsätzlich ist meine Meinung, dass die Scoring-Visus-Prüfung der Sehfähigkeit problematisch ist, so wie ich das vorhin erläutert habe. Ich kann diese später erhobenen Daten, die mir in dieser Form auch neu sind, nicht wirklich kommentieren.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, danke. – Dann habe ich jetzt Folgendes auf der Agenda: Herr Hälbig, Sie hatten sich gemeldet? – Ja. Anschließend kommen Frau Bartz und Frau Teupen. – Herr Hälbig.

Herr Dr. Hälbig: Was wir hier bewerten, sind ja klinisch relevante und patientenrelevante Endpunkte. Trotzdem würden wir gerne erfahren, wie Sie sich denn diese Effekte erklären, wenn letztlich die Applikation nicht dazu führt, dass die Wirkung der Substanz retinal erfolgt, also dort, wo im Prinzip die Degeneration mutmaßlich am relevantesten ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Schulz.

Frau Dr. Schulz (UKE): Ich möchte darauf gern Stellung nehmen. Ich glaube, keiner von uns weiß genau, auf welche Weise bei einer solchen lysosomalen Speicherkrankheit eine sogenannte Cross-Korrektur zwischen den Nervenzellen stattfindet und auf welche Entfernung so etwas tatsächlich möglich ist. Ich weiß, dass es eine wissenschaftliche Publikation an dem Hundemodell gibt, die tatsächlich gezeigt hat, dass beim Hund der Pupillenreflex, der Lichtreflex, unter der Enzymtherapie deutlich länger erhalten geblieben ist. Nun sind sicherlich die anatomischen Verhältnisse bei einem Hund andere als bei einem Menschen – der Nervus opticus ist deutlich kürzer, die Wege sind kürzer –, sodass man wohl sehr vorsichtig war, daraus Schlüsse zu ziehen, dass so etwas auch später beim Kind in ähnlicher Weise stattfinden könnte.

Was wir sicherlich als Ärzte auch nicht gut genug verstanden haben, ist hinsichtlich des Sehverlusts, den wir auch erst relativ spät in der Krankheit sehen – das darf man nicht vergessen –, welche Anteile davon reine netzhautdegenerative Anteile sind und welche Anteile vielleicht eben auch durch die zentrale Neurodegeneration bedingt sind. Da sind sicherlich mehrere Prozesse gleichzeitig zugange.

Bei den Patienten in der jetzigen Studie haben wir sicherlich gegenüber der Datensammlung, die Herr Kohlschütter angesprochen hat, den Vorteil, dass wir jetzt Kinder testen, die eben im Alter von sechs, sieben, acht Jahren deutlich weniger motorisch eingeschränkt sind, als sie es in der natürlichen Verlaufsstudie gewesen sind. Das heißt, wir können sie ganz anders testen. Sie können uns auf einem Tablet zeigen, was sie sehen, sie können sich ihre Filme während der Therapie einstellen usw., weil sie einfach auch nicht mehr diese große ataktische Komponente haben. Wir können als Ärzte viel bes-

ser wahrnehmen, was an Sehvermögen noch vorhanden ist. Das ist sicherlich in der Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf eine Schwierigkeit gewesen, weswegen man vorher sehr skeptisch war, ob man diese Methode als primären Endpunkt tatsächlich so anwenden sollte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Möchte von BioMarin jemand ergänzen? – Herr Look.

Herr Look (BioMarin): Ich will es insofern zusammenfassen, als wir zwei Aspekte haben. Wir haben zum einen eine Studie, bei der zu einem relativ frühen Zeitpunkt definiert werden musste, welchen primären Endpunkt wir in der Hoffnung auswählen, dass er dann so sensitiv reagiert, dass wir in dem Beobachtungszeitraum tatsächlich ein signifikantes Signal gegenüber der Vergleichsgruppe sehen. Aus den Gründen, die Herr Professor Kohlschütter erläutert hat, zählte eben zu diesem Zeitpunkt Visusveränderung nicht dazu, auch aus dem Grund, dass wir nicht sicher waren, ob von der pharmakologischen Wirkweise des Enzyms tatsächlich retinale Strukturen erreicht werden konnten.

Zum anderen war wirklich zu wenig darüber bekannt, wie die Pathophysiologie dieser Krankheit in der gesamten optischen Wahrnehmungskette im Gehirn, also von der Retina bis zum Sehzentrum, funktioniert. Deswegen ist das eben nur mitbeobachtet worden, genauso wie die Domäne der Krampfanfälle, die aus dem anderen Grund der medikamentösen Behandlung mit zu viel Unsicherheit behaftet war.

Daher hatten wir das nicht als primären Endpunkt ausgewählt. Vielmehr wurden nur Motor und Sprache in der modifizierten Skala gewählt – damit schließt sich der Kreis zu der Frage, die eingangs gestellt wurde, warum so verfahren wurde –, weil dies eben diejenigen Domänen sind, die in diesem rapiden Abfall, den Frau Dr. Nickel beschrieben hat, am sensitivsten reagieren und auch am reproduzierbarsten von den Prüfern an den vier Studienstandorten gleich gemessen werden konnten. Es ist ja auch wichtig, dass man keinen Investigator Bias hereinbekommen hat.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Look. – Jetzt habe ich Frau Bartz vom FB Med auf der Agenda.

Frau Bartz: Ich habe eine Rückfrage zu den motorischen Fähigkeiten. Sie hatten ja bereits adressiert, dass es dort einen erheblichen positiven Effekt gibt. Meine Frage bezieht sich jetzt auf die Lebensqualität; denn auch hier wurde die körperliche Kompetenz hinterfragt. Hier sehen wir aber ein ganz anderes Bild. Meine Frage zielt darauf, inwieweit sich erklären lässt, dass auf der einen Seite die motorischen Fähigkeiten erhalten werden, sich jedoch auf der anderen Seite in der Lebensqualität ein extremer Rückgang zeigt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer möchte antworten? – Herr Dr. Jain. – Sie können sich die Antwort aber auch teilen.

(Herr Dr. Olaye [BioMarin] trägt auf Englisch vor. – Herr Bentürk gibt dies wie folgt wieder.)

Herr Bentürk (Dolmetscher): Ich möchte hier zwei Punkte ansprechen, was die Lebensqualität angeht. Der erste Punkt bezieht sich darauf, dass sich innerhalb des ersten Jahres die Lebensqualität tatsächlich stabilisiert. Wenn Sie sich die Zweijahresdaten, das heißt, die Daten per Woche 96, anschauen, so gibt es einen leichten Rückgang, was die Lebensqualität angeht. Trotzdem sollte das im Kontext gesehen werden, nämlich, dass die Patienten im natürlichen Krankheitsverlauf bis dahin eigentlich so gut wie alle ihre Fähigkeiten eingebüßt hätten. Wie also Dr. Schulz gesagt hat, zeigt die Tatsache, dass wir auch zwei Jahre später noch beobachten können, dass es eine Stabilisierung der

Motorfunktion bei den meisten Patienten gibt, eben auch den dramatischen Wirkungseffekt dieses Medikaments in diesem Bereich.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Jetzt kommt Herr Dr. Jain.

(Herr Dr. Jain [BioMarin] trägt auf Englisch vor. – Herr Bentürk gibt dies wie folgt wieder.)

Herr Bentürk (Dolmetscher): Ich möchte noch hinzufügen, dass die PedsQL-Daten eine numerische Verbesserung im ersten Jahr gezeigt haben – als Proxy-Report im klinischen Versuch wurde das festgestellt –, und dann gab es einen Rückgang im zweiten Jahr. Aber ich glaube, das ist alles innerhalb des MCID und auch innerhalb der Elemente dessen, die es dann signifikant machen. Die Ergebnisse, die mit den verschiedenen Instrumenten, die hier beispielsweise verwendet wurden, wie die CLN2 Quality of Life Scales und das PedsQL -Modul, ermittelt wurden, sind allesamt hinsichtlich der Stabilisierung immer konsistent gewesen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Frage beantwortet? – Okay. – Frau Teupen. – Oder wollen Sie ergänzen, Frau Nickel? Ich habe gerade gesehen, Sie zuckten.

Frau Nickel (UKE): Ergänzend würde ich gerne sagen, dass es zur Lebensqualität natürlich keine Vergleichsdaten gibt. Ganz objektiv gesehen: Aus unseren natürlichen Vergleichskindern -Kindern aus der Gruppe des natürlichen Verlaufs- gibt es dort zur Lebensqualität keine Vergleichsdaten. Wenn man sich aber vorstellt, dass man quasi innerhalb von eineinhalb bis zwei Jahren ein vollbehindertes Kind mit allem Drum und Dran hat, rollstuhlpflichtig, in 24-Stunden-Pflege versorgt, im Vergleich zu einem Kind, das vielleicht, je nachdem, in welchem Stadium es in die Studie eingeschlossen wurde, zwar Beeinträchtigungen hat, aber durchaus in die Schule gehen kann und auch ganz andere Fähigkeit noch besitzt, dann ist das meines Erachtens einerseits eine Frage von Vergleichsdaten auf dem Papier, während andererseits sicherlich, wenn die Erhebung der Lebensqualität in einer anderen Form von den Eltern geschehen würde – das wissen sicherlich auch Patientenvertreter –, dies doch wahrscheinlich ein anderes Bild zeichnen würde.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Frau Teupen, Sie haben sich gemeldet.

Frau Teupen: Noch einmal der Hinweis: Es geht jetzt eigentlich um das Register, um die Registerdaten aus dem DEM-CHILD. Hier wird beschrieben, dass nicht davon auszugehen ist, dass diese Patienten eventuell repräsentativ oder vergleichbar sind, also eine hohe Verzerrung vorhanden ist, so zum Beispiel, dass der ML-Score 6, glaube ich, in der historischen Kohorte nicht gemessen wurde. Vielleicht können Sie noch einmal genau erläutern und etwas dazu sagen, wie wir dieses Register aus Ihrer Perspektive bewerten sollen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Es antwortet jetzt Frau Schulz.

Frau Dr. Schulz (UKE): Ein solches Register lässt sich nur an Kindern führen, die die Diagnose haben. Das heißt, wir können erst ab dem Moment anfangen, Daten zu sammeln, da wir die Diagnose gestellt haben. Der Anteil der Datensammlung, die auf die Zeit vor Diagnosedstellung zurückblickt, ist also eine sogenannte retrospektive Datensammlung. Ich glaube aber, Herr Kohlschütter wird bestätigen, dass das Scoring-System, das wir benutzen, bewusst so entwickelt wurde, dass es eben auch für einen retrospektiven Anteil in der Lage ist, gut Daten zu sammeln. Das heißt, wenn man Eltern fragt, wann welcher Punkteverlust eingetreten ist, dann wissen sie das teilweise wirklich auf den Tag genau, weil das solch einschneidende Erlebnisse sind.

Natürlich haben wir, da leider in den meisten Ländern die Diagnose erst bis zu über 20 Monate nach Symptombeginn gestellt wird, keine Kinder, die wir prospektiv in der Regel mit einem Score von 6 beurteilen, also noch ohne Verlust von Sprache und Motorik. Aber wir können die Eltern relativ genau fragen: Wann ist was passiert? Wann hat das Kind begonnen, immer wieder zu stolpern? Wann war das Kind vielleicht sogar rollstuhlpflichtig und konnte in keinerlei Weise mehr alleine laufen? Das sind so prägnante Punkte, keine detaillierten neurologischen Untersuchungen, die wir da durchführen, sondern das sind wirklich relativ grobe Dinge, die wir erfragen, die aber den Vorteil in sich haben, dass man von den Eltern auch retrospektiv eine relativ genaue Antwort dazu bekommen kann. Deswegen bin ich überzeugt, dass es sehr belastbar ist, was wir da an Daten sammeln konnten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Kohlschütter, Sie sind angesprochen worden. Wollen Sie ergänzen? – Frage von mir aus: Stammt die Hamburg-Skala eigentlich von Ihnen?

Herr Prof. Dr. Kohlschütter (Oberarzt iR UKE): Ich glaube, man kann sagen, ja.

(Vereinzelt Heiterkeit)

Ich würde gerne zum einen bestätigen, was Frau Dr. Schulz eben über die verhältnismäßig grob erscheinende Vorgehensweise bei diesem Scoring gesagt hat. Das sind aber sehr harte Daten, die jeder und jede von Ihnen sofort nach kurzem Training bestätigen könnte. Da gibt es keine Ambiguitäten, ein solches Kind zu beurteilen. Insofern ist das viel genauer als eine differenzierte neurologische Untersuchung.

Aber zum anderen noch ergänzend zu der Frage der historischen Vergleichsdaten: Ich verfolge diese Krankheit seit weit über 30 Jahren, und es gibt in meinen Augen keinerlei Hinweise, dass diese Krankheit innerhalb der ersten Jahre ihrer Symptomatik seit den 90er-Jahren bis jetzt irgendwie den Charakter geändert hätte. Es gibt eine relativ gute Erfassbarkeit von solchen Dingen: Wann hat denn Ihr Kind plötzlich nicht mehr normal laufen können? Wenn man das relativ kurzfristig retrospektiv erfragt, war das immer – das wurde durch verschiedene Untersucher überprüft – bei der retrospektiven Analyse recht genau reproduzierbar.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Nickel.

Frau Nickel (UKE): Ergänzend möchte ich zu der Frage, wie repräsentativ das DEM-CHILD-Register ist, Folgendes sagen: Das sind ja nicht nur deutsche Kinder, sondern wir haben auch international den Vergleich, wie diese Krankheit verläuft. Es gibt ein großes Zentrum in den USA, in Weill Cornell, das mit einem ähnlichen Scoring-System dieselben Daten erhoben hat. Man muss einfach sagen, dass diese Krankheit auch in dieser großen internationalen Kohorte, die rein aus US-amerikanischen Kindern besteht, den exakt selben Krankheitsverlauf wie bei den Kohorten hier aus Deutschland, Europa und dem Sprachraum zeigt, sodass wir durchaus im Rahmen dieses Registers nicht nur eine rein deutsche Kindergruppe im Vergleich haben, sondern durchaus auch andere Nationalitäten vertreten haben, so dass man meines Erachtens durchaus sagen kann, dass dies für die Krankheit sehr repräsentativ ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Marx, Sie hatten sich gemeldet; dann Frau Müller.

Herr Marx: Ich habe auch noch eine Frage zu dem historischen Register. Aus unserer Sicht ist dort eine gewisse Unklarheit in den Unterlagen vorhanden. Wenn wir nämlich in die Nutzenbewertung schauen, sehen wir auf Seite 59 in der Tabelle in den Daten, die zu den verschiedenen Registern Hamburg und Verona zusammengestellt werden, dass dort keine Patienten mit einem HML-Score von 6

vorhanden sind. Wenn wir jetzt aber in Ihr Statement hineinschauen, finden wir dort in Tabelle 6 zwei Patienten, die in der Studie 190-901 eingeschlossen wurden, die einen HML-Score von 6 aufweisen. Daher ist unsere Frage: Wie kommt diese Diskrepanz zustande bzw. inwiefern konnte jetzt doch ein Patient mit einem HML-Score von 6 in die Vergleichsgruppe mit eingeschlossen werden?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet? – Ja, bitte.

Herr Dr. Schnorpfel (BioMarin): Das hängt letztlich einfach damit zusammen, dass die deskriptiven Daten zum Zeitpunkt der Diagnose abgebildet worden sind. Da hatten die Patienten bei Studieneinschluss tatsächlich einen Score von 5. Dann ist man aber bei diesen einzelnen Patienten faktisch retrospektiv zurückgegangen und hat einfach, um die Patienten im Matching zuordnen zu können, diesen Patienten sozusagen einen Wert zugewiesen, der vor der eigentlichen Diagnose lag, aber mit der Zielsetzung, dass man wirklich zwei Patienten mit identischem Alter auch vergleichen und matchen konnte. Dadurch kam es bei einem bzw. bei zwei Patienten zu Veränderungen zwischen dem Wert zum Zeitpunkt der Diagnose und dem späteren Wert, der für die Analyse verwendet worden ist. Das hat offenbar ein bisschen zu Verwirrungen bei der Nutzenbewertung geführt, lässt sich aber erklären.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wurde das ausreichend plausibel gemacht, Herr Marx? – Okay. – Dann habe ich jetzt Frau Müller, Frau Teupen und anschließend noch einmal Frau Bartz. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Frage zum Gesamtüberleben. Wir haben hier eine Erkrankung mit einer infausten Prognose. Sie haben im Rahmen Ihrer Studie das Gesamtüberleben, wenn ich das richtig verstanden habe, nicht als eigenständigen Endpunkt, sondern im Rahmen der Safety-Population erfasst – bitte korrigieren Sie mich, wenn das so nicht stimmt –, und bei der historischen Kontrolle, also im DEM-CHILD-Register, wurden diese Daten nicht erhoben. So habe ich das als Begründung zumindest verstanden. Da es eine infauste Prognose ist, würde ich erwarten, dass das Gesamtüberleben ein ganz wichtiger Endpunkt ist, der erst einmal als Endpunkt in der Wirksamkeitspopulation und dann auch in einem Register erhoben wird. Das ist ja wichtig. Können Sie dazu vielleicht etwas sagen?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Schulz.

Frau Dr. Schulz (UKE): Ich kann etwas zum Register sagen. Wir haben durchaus in dem Register Daten dazu erhoben, wie lange Kinder überlebt haben. Das heißt, wir haben Todeszeitpunkte erhoben und sind in der Lage, entsprechend die Kaplan-Meier-Kurven etc. zu erstellen, und wir haben dies auch in einem Manuskript, das gerade noch bei der Zeitschrift *Lancet Neurology* zur Begutachtung vorliegt, mit eingepflegt.

Zu den Punkten, was die Studie und die Protokollentwickler angeht, würde ich gerne an BioMarin weitergeben. Ich glaube, man kann sagen, wir haben momentan in der Studie von den Patienten her – ich bin internationale Studienleitung, sodass ich die Daten kenne – kein Kind, das bisher an der Krankheit oder an Nebenwirkungen durch das Studienmedikament verstorben ist, und wir sprechen jetzt über einen Zeitraum von fast vier Jahren. Sicherlich muss man da noch länger gucken, aber wir kommen jetzt bei manchen Kindern langsam in das Alter von acht bis zehn oder bis zwölf Jahre, in dem sie unter natürlichem Verlauf unbehandelt in unserer Registerstudie verstorben sind.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Kohlschütter, müssten Sie aus Ihrer Erfahrung etwas dazu sagen?

Herr Prof. Dr. Kohlschütter (Oberarzt iR UKE): Ja, zu der Gesamtüberlebenszeit möchte ich durchaus etwas sagen. Während ich vorhin sagte, dass die ersten Jahre der Krankheit, soweit wir zurückblicken können, immer gleich verlaufen sind, ist das für die Gesamtüberlebenszeit sicherlich nicht so. Da gibt es historische Unterschiede, die ziemlich einfach damit zu erklären sind, dass a) die Methoden der palliativen Medizin sich seither entwickelt haben und b) sie intensiver angewandt werden.

Es zeigt sich seit längerer Zeit in der medizinischen Fachliteratur über solche Leiden, dass die Gesamtüberlebenszeit als sehr ungenauer Parameter anzusehen ist, weil es extrem davon abhängig ist, wie man sich um ein völlig hilflos gewordenes Kind, das keine stärkeren humanen Fähigkeiten demonstriert und das sich nicht mehr ernähren kann, kümmert und inwieweit man es künstlich am Leben erhält; das hat enorm zugenommen. Das ist ein durchaus problematischer Bereich der Medizin, auf den ich nicht weiter eingehen möchte. Aber er erklärt, weshalb wir aus meiner Sicht auf die Gesamtüberlebenszeit als wissenschaftlichen Parameter keinen Wert gelegt haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Look, Sie haben so halb die Hand gehoben.

Herr Look (BioMarin): Ich möchte das gerne noch ergänzen. Es ist ja schon viel Wichtiges dazu gesagt worden. Geht man zu dem Zeitpunkt zurück, als wir diese Studie geplant haben, so war nicht geplant, dass dies eine Zulassungsstudie sein würde; zudem waren wir auch über den Effekt des Medikamentes am Menschen noch nicht wirklich so im Bilde. Wir hatten gehofft, dass dabei etwas Positives herauskommt. Aber diese Studie war zu Anfang eben als Phase-I-II-Studie geplant und hat daher nicht an den Endpunkt Mortalität gedacht, zumal diese Kinder im Schnitt relativ jung waren, als sie eingeschlossen wurden, und wir aus den Natural-History-Daten von Weill Cornell und DEM-CHILD wussten, dass das durchschnittliche Sterbealter irgendwo im Bereich der frühen zweiten Lebensdekade liegt. Von daher war die Beobachtungsdauer initial gar nicht so lang angelegt, dass wir darauf gehofft hätten, irgendetwas zu sehen. Da wir nun aber wissen, was wir aus dieser Studie wissen, nämlich dass das Medikament tatsächlich offensichtlich etwas Hilfreiches im Gehirn bei den Kindern tut, ist diese Studie jetzt bis 2020 verlängert worden, sodass wir eventuell in den nächsten Jahren das Thema noch einmal neu diskutieren und mehr dazu sagen können, was das Thema Mortalität angeht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, schönen Dank für die Ergänzung. – Frau Teupen und dann Frau Bartz. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Ich habe eine kleine Nachfrage zu Ihrer Antwort von vorhin zu dem Register. Wie ist das mit der Frage Begleitmedikation, Vortherapien, Vorerkrankungen und Geschlechterverteilung? Ist das aus Ihrer Perspektive irgendetwas, was man noch einmal bedenken sollte? Es geht auch darum, ob die Scores richtig erhoben wurden, weil das auch als Kritik geäußert wurde, um die Verzerrung und die Vergleichbarkeit der Daten zu interpretieren.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Nickel.

Frau Nickel (UKE): Ich glaube, bezüglich der Begleitmedikation hält sich das seit anno dazumal bei den üblichen Antikonvulsiva. Es sind keine anderen Begleitmedikationen, auch aus der natürlichen Verlaufskohorte; da haben wir sie sicherlich auch abgefragt, aber natürlich nicht so quantifizierbar. Aber da gibt es aus meiner Sicht in den Medikationen, die die Kinder in der Vergleichskohorte bekommen haben, keine großen Unterschiede zu denjenigen, die unter der Therapie sind.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Es ergänzt jetzt Frau Schulz.

Frau Dr. Schulz (UKE): Ich möchte noch zur Geschlechterverteilung ergänzen. Ich denke, auch zur Verteilung des genetischen Hintergrundes können wir durchaus sagen, dass das, was wir in der Studienkohorte sehen, mit dem vergleichbar ist, was wir im Register haben. Ich denke, wir haben ungefähr einen guten Ausgleich zwischen männlich/weiblich. Das Gleiche gilt auch für den genetischen Hintergrund, wie häufig wir eben gerade Kinder mit den häufigen Mutationen präsent haben, aber eben auch Kinder mit anderen Mutationen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Frau Bartz. – Pardon, Sie wollen ergänzen.

Herr Dr. Schnorpfeil (BioMarin): Noch eine kurze Ergänzung: Wir hatten auch in der Stellungnahme die Subgruppenanalysen hinsichtlich Alter, Geschlecht und Genotyp vorgenommen und konnten im Rahmen dieser Subgruppenanalysen keinerlei Unterschiede feststellen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, danke; das war eine wichtige Ergänzung. – Frau Bartz.

Frau Bartz: Eine Nachfrage noch zu Ihren Daten, die Sie zu dem historischen Vergleich nachgereicht haben. Da ist jetzt aufgefallen, dass es sich nur um 21 gematchte Paare und nicht mehr um 22 solcher Paare handelt. Nichtsdestotrotz sind die Kriterien für die Paarbildung gleich geblieben. Die Paarbildung basiert auf den 42 Patienten, die ausgewertet werden konnten. Nichtsdestotrotz haben wir jetzt hier unterschiedliche Zahlen. Vielleicht könnten Sie hierzu noch einmal Stellung nehmen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer kann die Differenz klären? – Herr Schnorpfeil? – Herr Dr. Olaye.

(Herr Dr. Olaye [BioMarin] trägt auf Englisch vor. – Herr Bentürk gibt dies wie folgt wieder.)

Herr Bentürk (Dolmetscher): Der Unterschied kam daher, dass es bei einem der Patienten keinen entsprechenden Match-Partner mehr gab, weil der Match aus dem Arm des natürlichen Krankheitsverlaufs nicht entsprechende Daten vorweisen konnte. Aber in unserer Sensibilitätsanalyse haben wir ein Many-to-one-Matching durchgeführt, und es wurde deutlich, dass die Ergebnisse sehr ähnlich waren. Auch der dramatische Effekt konnte hier noch einmal demonstriert werden. Wir haben noch eine weitere Sensitivitätsanalyse mit 1.000 Simulationen durchgeführt. Es wurde deutlich, dass in 98 Prozent der Fälle die Behandlung mit Cerliponase den Vorzug erhalten sollte bzw. den entsprechenden Vorteil gezeigt hat.

Ich möchte noch hinzufügen, dass eine Patientin in der Gruppe des natürlichen Krankheitsverlaufes ihr entsprechendes Einverständnis zurückgezogen hat, sodass sie im Follow-up nicht mehr berücksichtigt werden konnte. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Jain möchte ergänzen.

(Herr Dr. Jain [BioMarin] trägt auf Englisch vor. – Herr Bentürk gibt dies wie folgt wieder.)

Herr Bentürk (Dolmetscher): Die EMA und die FDA haben Veränderungen in der zu bewertenden Population erfragt. Von der ursprünglichen Population wurden sieben Patienten aus der klinischen Studie, der 201-Studie, entfernt, und acht Patienten wurden hinzugefügt. Es waren auch diese Veränderungen, die sich entsprechend ausgewirkt haben; sie haben dann auch zu Veränderungen bei den gematchten Patientenpaaren geführt. Deswegen gab es zum Schluss diese 21 gematchten Paare mit dem einen ausgeschlossenen Patienten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Ergänzend jetzt Herr Schnorpfel.

Herr Dr. Schnorpfel (BioMarin): Folgendes vielleicht als Ergänzung, weil mir das gerade ein Übersetzungsfehler zu sein schien: Also, es war nicht der Fall, dass aus der Cerliponase-Studie Patienten entfernt worden sind, sondern die Tatsache war wirklich die, dass aus der Natural-History-Studie, aus der ursprünglichen Population, zu Anfang sieben Patienten in die 201-Studie gewechselt sind. Das heißt, sie sind bei den Zentren aufgeschlagen, erfüllten die Einschlusskriterien und wurden in die Studie 201 aufgenommen. Dadurch hat sich der ursprüngliche Datensatz des DEM-CHILD-Registers verändert. Es kamen dann auch im Laufe der Zeit zusätzliche Patienten in das Register hinzu: Weil die EMA und die FDA sich nicht auf die 48-Wochen-Daten bezogen haben, sondern auf die 72-Wochen-Daten, war es notwendig, ein Update der Natural-History-Population vorzunehmen.

Diese beiden Populationen, sozusagen die Natural-History-Populationen, die für den 48-Wochen-Vergleich herangezogen worden sind, unterscheiden sich tatsächlich von derjenigen Natural-History-Population, die für den 72-Wochen-Datenschnitt herangezogen worden ist. Das ist auf Anforderung der FDA und der EMA zustande gekommen. Die DEM-CHILD-Daten sind sehr genau geprüft worden. Wir haben auch in der Stellungnahme noch einmal dargelegt, dass sozusagen zwischen den beiden Natural-History-Populationen, der ursprünglichen und dem Update, keinerlei Unterschiede existieren. Aber das führt tatsächlich zur Verwirrung auch dahingehend, weil in der 48-Wochen-Population 22 gematchte Paare analysiert worden sind und dann später mit der neuen Natural-History-Population nur noch 21 Paare tatsächlich gematcht werden konnten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, gut. – Nachfrage?

Frau Bartz: Das ist mir noch nicht ganz klar, ehrlich gesagt. Hätten dann nichtsdestotrotz 22 gematchte Paare – – Aus Ihren Unterlagen wird ersichtlich, dass Sie für den Vergleich den 3. Juni 2016 als Datenschnitt der einarmigen Studie herangezogen haben und August 2016 für die historische Kontrolle. Das heißt, wir haben einen Patientenpool von 42 Patienten, von denen bereits zum Datenschnitt dieses Integrated Summary of Efficacy am 15. Juni 2016 – das war der gleichen Datenschnitt, auf den sich der letzte Integrated Summary of Efficacy bezieht – ebenfalls 42 Patienten die Grundgesamtheit waren und von denen 22 gematcht wurden. Jetzt ist es die gleiche Grundgesamtheit wie vorher; allerdings sind es nur 21 Paare, und mir ist nicht ganz klar, wie diese Divergenz zustande kommt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Also, wo ist der eine Patient geblieben?

Frau Bartz: Ein Paar.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Es antwortet Herr Dr. Jain.

(Herr Dr. Jain [BioMarin] trägt auf Englisch vor. – Frau Zweyrohn gibt dies wie folgt wieder.)

Frau Zweyrohn (Dolmetscherin): Wie erwähnt wurde, hat sich die Population ja verändert. Verschiedene Patienten sind in dann in die 201-Studie aufgenommen worden; sie waren ursprünglich von den 41. Sie sind aber entfernt worden. Acht Patienten wurden hinzugefügt, und von diesen Patienten gab es sechs der neuen Patienten mit mehr klinischen Daten aus dem DEM-CHILD. Als diese Paarbildung und die Methodologie dann noch einmal neu bewertet wurden, hatten wir 21 Patienten, die als Paare gematcht wurden, und nur sieben Patienten von den zwei ursprünglich gematchten Paaren sind dann auch noch entsprechend solche Paare geblieben. Die anderen 40 wurden unterschiedlich gematcht als

Paare. Dr. Olaye hat es ja schon gesagt; er hat die Analyse erwähnt. Unabhängig davon sind die Ergebnisse jedoch kohärent.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Olaye, versuchen Sie es noch einmal. Ich habe jetzt die Zahlen 21, 22, 41 und 42. Also, irgendwie kriege ich es nicht zusammen. Versuchen Sie noch einmal die Differenz zwischen 21 und 22 zu klären.

(Herr Dr. Olaye [BioMarin] trägt auf Englisch vor. – Frau Zweyrohn gibt dies wie folgt wieder.)

Frau Zweyrohn (Dolmetscherin): Uns liegen ja die Daten von Oktober 2015 als Basis vor. Das war die ursprüngliche Einreichung bei der EMA, und das basierte auf den 48-Wochen-Daten; hier hatten wir 22 im Verhältnis eins zu eins gematchte Paare. Als die EMA dann unsere eingereichten Unterlagen noch einmal neu bewertete, baten sie uns um längerfristig angelegte Daten. Dann haben wir am 3. Juni weitere Daten eingereicht, ebenso im August; das haben Sie ja gerade erwähnt. Hierbei hatten wir 21 gematchte Paare, weil eines der vorab gematchten Paare im natürlichen Verlauf keine Daten in Bezug auf die 72 Wochen vorliegen hatte. Wenn Sie sich das also in Bezug auf die 22 Patienten der 48 Wochen anschauen, so hatten wir da im Vergleich zu den 72 Wochen ausreichend langfristig angelegte Daten vorliegen, um ein Matching durchzuführen. Da hatten wir nur 21 mit ausreichend Daten, um überhaupt ein Matching, also eine Paarbildung, vornehmen zu können. Genau das ist der Unterschied zwischen der 21 und der 22. – Ich hoffe, ich habe Ihre Frage damit beantworten können.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Erklärt ist es ja. Die Frage ist im Grunde genommen, wo das Paar geblieben ist. Offenbar ist es im Verlauf irgendwie verloren gegangen. Okay. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe das jetzt richtig verstanden, denke ich, dass die Ergebnisse zu dem einen Paar sozusagen später nicht mehr da waren, weil in der historischen Kontrolle keine entsprechenden Daten vorhanden waren. Ist das richtig? Oder ist das falsch verstanden?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): So habe ich das verstanden. – Frau Schulz.

Frau Dr. Schulz (UKE): Vielleicht darf ich noch etwas hinzufügen. Auch wenn ich sicherlich nicht an diesem Matching detailliert beteiligt war, weise ich nur auf Folgendes hin: Die Daten aus dieser DEM-CHILD-Datenbank stammen aus einer fortlaufenden Sammlung von Daten, die unabhängig – – Das mag sich 901 von BioMarin genannt haben. Das ist ein unabhängiges Projekt. Das heißt, es kommen laufend neue Patienten hinein, es gehen aber auch Patienten vielleicht in eine Therapiestudie und sind damit aus dieser Sammlung heraus, und die Datensammlung zum natürlichen Krankheitsverlauf stoppt. Wir hatten tatsächlich Kinder, wie schon gesagt, sieben Kinder, die dann in die Therapiestudie gegangen sind. Wir hatten auch den Fall, den ich sicher von einer Patientenfamilie weiß, dass sie sich nach einiger Zeit bewusst dagegen entschieden haben, dass ihre Daten als Vergleichsdaten genutzt werden, und die ihre Einwilligung dazu zurückgezogen haben, wodurch wir auch BioMarin bitten mussten, diese Daten ab sofort nicht weiter zu verwenden. Wo das in diesen Zahlensachen mit drin ist, weiß ich nicht; aber es ist tatsächlich so, dass eine Familie aktiv ihre Einwilligung zurückgezogen hat.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Klingt plausibler, so, wie ich es gesagt habe: Ein Pärchen ist verloren gegangen. – Okay, gut. – Frau Müller und anschließend Herr Marx, und dann sollten wir sehen, dass wir zu einem gewissen Ende kommen. – Frau Müller, Sie sind dran. Dann kommt Herr Marx.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Frage an die drei Kliniker. Der pharmazeutische Unternehmer plädiert ja hier auf einen erheblichen Zusatznutzen wegen der dramatischen Effekte bei den Morbiditätsparametern. Jetzt haben wir ein bisschen das Problem, dass wir normalerweise gucken, womit diese Vorteile bei der Safety vielleicht erkaufte werden. Hier haben wir aber eben Safety-Daten nur von dem investigativen Produkt, aber nicht aus dem DEM-CHILD-Register, weil der natürliche Verlauf erhoben wurde und man normalerweise Nebenwirkungsdaten dann erhebt, wenn man irgendeine Intervention macht. Jetzt ist meine Frage an die Kliniker: Wie schätzen Sie das ein? Ich kann mit diesen rohen Daten jetzt nicht so viel anfangen. Wie schätzen Sie aus klinischer Sicht das Sicherheitsprofil ein? Ich frage dies, weil wir dazu leider keine vergleichenden Daten haben. Es ist ja auch eine recht invasive Prozedur. Dazu würde ich gerne noch etwas hören.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer möchte antworten? – Frau Schulz.

Frau Dr. Schulz (UKE): Darauf möchte ich gerne antworten. Ich muss gestehen, als wir die ersten Kinder mit dem Enzym behandelt haben, haben wir uns alle durchaus große Gedanken um die Sicherheit gemacht. Das ist nicht umsonst immer auf der Intensivstation in voller Alarmbereitschaft geschehen. Wir müssen wirklich sagen – da ich internationale Studienleitung bin, weiß ich, dass es an den anderen Zentren weltweit ähnlich gewesen ist; von den 24 Kindern sind zwölf bei uns, also 50 Prozent der Kinder bei uns in Hamburg behandelt worden –: Wir haben tatsächlich bei keinem Kind eine schwere allergische Nebenwirkung gesehen. Das war so die eine große Sorge, die man hatte, dass Kinder eben auf diese Substanz allergisch reagieren, zum Beispiel im Sinne einer anaphylaktischen Reaktion oder vielleicht auch einer Art enzephalitischen Reaktion. Das haben wir nicht gesehen.

Was wir lediglich bei einigen Kindern gesehen haben, war, dass sie vielleicht ein low-grade fever so um die 38°C, vielleicht 38,5°C in den Stunden nach der Infusion entwickelt haben, was sich aber sehr gut behandeln ließ und dann auch nicht wieder auftrat, manchmal ein bisschen Übelkeit. Aber tatsächlich, wenn wir die Kinder antiallergisch vorbehandelt haben, trat das nicht wieder auf. Bisher ist es immer – toi, toi, toi – wirklich bei diesen sehr milden Reaktionen geblieben.

Die zweite große Sorge, die man natürlich hat, wenn man auf diese Weise ein Medikament appliziert, betrifft die Infektion. Wir haben in Hamburg jetzt mittlerweile wohl über 1.500 Infusionen durchgeführt. Wir haben 28 Kinder in Therapie und hatten bisher eine einzige Infektion vor drei Jahren und haben seitdem nichts mehr gehabt. Ich glaube, wenn man die entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen ernst nimmt und sehr, sehr steril arbeitet, hat man gute Chancen, das sehr sicher durchzuführen. Bei dem einen Kind, bei dem wir vor drei Jahren eine Infektion hatten, war es tatsächlich so, dass wir sie sehr früh erkannt haben. Das Kind hatte als einziges Symptom eine leichte Übelkeit. Wir hatten aber sofort den Liquorbefund vorliegen und konnten quasi, bevor es überhaupt symptomatisch wurde, schon entsprechend eingreifen. Auch dieses Kind hat keine Medikamentengabe verpasst, sondern die Kapsel konnte zügig ausgetauscht werden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Schulz. – Herr Marx.

Herr Marx: Ich habe noch eine Frage zum dramatischen Effekt; ihn konnten Sie ja in der Time-to-Event-Analysis zeigen. Was jetzt aber fehlt, ist die Antwort auf folgende Frage: Inwiefern können Sie darlegen, dass die Voraussetzungen, um das Cox-Model anzuwenden, nämlich proportionale Hazards und auch die Gründe und die Häufigkeiten der Zensierungen, dargestellt bzw. gegeben wurden?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer kann antworten? Wer möchte antworten? – Herr Dr. Olaye.

(Herr Dr. Olaye [BioMarin] trägt auf Englisch vor. – Frau Zweyrohn gibt dies wie folgt wieder.)

Frau Zweyrohn (Dolmetscherin): Ja, im Hinblick auf die Cox proportional-hazards haben wir das kontrolliert, für den Baseline ML-Score – das ist der Bewegungs- und Sprach-Score – und auch für das Alter. Wie wir bereits zuvor gesagt haben, haben wir ein Matching, eine Paarbildung im Verhältnis eins zu eins. Das wurde auf Grundlage der Baseline ML und des Alters durchgeführt. Im Grunde genommen haben wir das also bei der Eins-zu-eins-Paarbildung bereits kontrolliert, und genau so können wir das entsprechend garantieren. – Danke schön.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, gut. – Jetzt schaue ich in die Runde. Noch Fragebedarf? – Ja, bitte.

Frau Bartz: Noch eine Frage, und zwar noch einmal zu der historischen Kontrolle. Zu den 42 Patienten, die die Grundlage für das Matching waren, haben Sie uns bisher noch keine Unterlagen hinsichtlich der Baseline-Charakteristik eingereicht, sodass wir gucken könnten, inwieweit sie mit der einarmigen Studie vergleichbar sind.

(Widerspruch bei Vertretern von BioMarin)

– Für die 49 Patienten ja; aber von den 49 sind, so wie ich Sie verstanden habe, noch einmal sieben nicht für das Matching geeignet gewesen, weil sie in die Interventionsstudie eingeschlossen wurden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Schnorpfeil.

Herr Dr. Schnorpfeil (BioMarin): In der Tat, wir haben Ihnen die Daten für die 49 Patienten geliefert. Wenn Sie eine vergleichbare Analyse für die 42 Patienten benötigen, können wir sie Ihnen gerne nachliefern.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wie schnell geht das?

(Herr Dr. Olaye [BioMarin] trägt auf Englisch vor. – Frau Zweyrohn gibt dies wie folgt wieder.)

Frau Zweyrohn (Dolmetscherin): Ich möchte nur noch kurz hinzufügen, dass wir das im Hinblick auf die 42 Patienten auch im Anhang eingereicht haben. Die sieben Patienten sind hier jedoch ausgenommen. Dort sehen Sie die Baseline-Merkmale dieser 42 Patienten, die in der Tat ähnlich sind, im Vergleich zu den 23 Patienten in der Studie. – Danke schön.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das kann ich jetzt nicht beurteilen. – Nachfrage? Das scheint nicht vorhanden zu sein. – Herr Schnorpfeil, machen wir es einfach ganz kurz. Frage: Können Sie nachliefern? Wenn ja, wie schnell?

Herr Dr. Schnorpfeil (BioMarin): Ja, gerne. Wir können sie gerne innerhalb dieser Woche nachliefern.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das wäre gut. Okay. – Gibt es noch weitere Fragen? Ich schaue einmal in die Runde. – Das ist nicht der Fall? – Doch; Entschuldigung.

Herr Dr. Ermisch: Eine relativ kurze und eine praktische Frage. Nehmen Sie die 14-tägige Verabreichung in der Ambulanz vor? Müssen Sie die Kinder hospitalisieren? Wie ist an dieser Stelle der Ablauf?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Schulz.

Frau Dr. Schulz (UKE): Es ist zurzeit so, dass wir eine gemischte Patientenpopulation haben. Wir haben sowohl 20 Kinder, die noch im Rahmen von Studien bei uns behandelt werden, sowohl die neue Studie als auch die Fortsetzungsstudie von den initial behandelten Kindern. Wir haben mittlerweile auch acht Kinder, die nach Zulassung des Medikamentes behandelt werden.

Im Zulassungstext ist nicht dargestellt, ob das während eines stationären Aufenthaltes erfolgen muss oder ob man es auch tagesklinisch machen könnte. Rein technisch bin ich überzeugt, dass es auch tagesklinisch gehen würde, sodass die Kinder also morgens kommen und am späten Nachmittag, gegen Abend, wieder gehen könnten. Allerdings haben wir bei uns eben auch einen großen Anteil Studienpatienten, die wir laut Studienprotokoll noch 24 Stunden überwachen müssen.

Ich kann nur für unsere Uniklinik sprechen. Wir haben gesagt, wir möchten keinen Unterschied in der Patientenbehandlung machen. Bei uns sollen sich alle gleich überwacht fühlen und auch überwacht werden. Deswegen behandeln wir zurzeit noch alle gleich, 24 Stunden stationär. Das mag an anderen Zentren durchaus teilweise anders durchgeführt werden. Das hat bei uns sicherlich den Hintergrund, dass wir eben eine große Studienpopulation haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, Frage beantwortet. – Noch einmal in die Runde geschaut: Es gibt keine weiteren Fragen mehr. Okay, gut. – Herr Look, es ist so üblich, dass der pharmazeutische Unternehmer ganz zum Schluss die Gelegenheit hat, wenn er denn möchte, noch einmal kurz resümierend Stellung zu nehmen. Sie hätten jetzt die Gelegenheit. Meine Bitte wäre nur, jetzt nicht alles zu wiederholen, sondern ein kurzes Fazit zu ziehen.

Herr Look (BioMarin): Danke, Herr Vöcking. – Erst einmal danke ich Ihnen für die vielen Fragen, die Sie gestellt haben. Ich hoffe, wir konnten sie für Sie so beantworten, dass Ihnen jetzt klar geworden ist, dass die DEM-CHILD-Register-Kohorte tatsächlich darstellt, wie dramatisch der Krankheitsverlauf bei nicht behandelten CLN2-Kindern ist, und dies auch tatsächlich für alle Altersgruppen vollständig erfasst, dass wir die Erfahrungen in der behandelten Gruppe mit etwas vergleichen, was für die Krankheit repräsentativ ist und dass wir auch die Paarbildung so gemacht haben, dass tatsächlich Äpfel mit Äpfeln verglichen wurden, bezogen auf den gleichen Punkt in der Krankheitsprogression auf der Hamburg Motor & Language Skala und natürlich auch in Bezug auf das Alter, was die beiden wichtigsten prognostischen Faktoren für den Verlauf dieser Krankheit sind.

Die Wirkung in Bezug auf den primären Endpunkt auf der Hamburg Motor & Language Skala, die wir sehen, ist tatsächlich so stark, dass wir in den Sensitivitätsanalysen gesehen haben, dass die Ergebnisse für alle Paare – egal, ob eins zu eins oder one to many oder mit den 1.000 Simulationen verglichen – immer robust waren und einen deutlichen Vorteil für die Cerliponase-Gruppe gezeigt haben, was wir auch in den Kaplan-Meier-Kurven sehen, dass tatsächlich die Gruppe der Behandelten einen deutlichen Vorsprung hat, was den Erhalt der Geh- und Sprechfähigkeit angeht, und tatsächlich eine vollständige Responderrate bei einem geringeren als einem Zwei-Punkte-Verlust auf dieser Skala im Behandlungszeitraum definiert ist, in dem Wissen, dass die nicht behandelten Kinder in diesem Zeitraum in aller Regel bettlägerig wären, nicht mehr sprechen könnten und rund um die Uhr pflegebedürftig wären.

Ich glaube, es ist intuitiv verständlich, dass dies auch einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität hat, den wir tatsächlich in der Skala jetzt nicht sehr gut ausgeprägt sehen und wozu in der Natural History gar keine Messungen vorliegen, ebenso, dass jemand, der rund um die Uhr im Bett liegt und gepflegt werden muss, weniger Lebensqualität hat. – Frau Dick nickt auch. Also, das ist meines Erachtens etwas, was der gesunde Menschenverstand uns anerkennen lässt.

Vor diesem Hintergrund möchte ich noch einmal zusammenfassend darum bitten, den erheblichen Zusatznutzen für Cerliponase alfa anzuerkennen und diesen Kindern eine faire Chance auf eine gute Behandlung zu ermöglichen. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Look. – Ich kann dazu sagen: Das lassen wir jetzt alles einmal sacken, um es dann in die betrachtende Bewertung einzubeziehen.

Ich bedanke mich jedenfalls bei BioMarin dafür, dass Sie hier waren und uns Rede und Antwort gestanden haben. Ich bedanke mich ausdrücklich bei Herrn Dr. Jain und Herrn Dr. Olaye dafür, dass sie insbesondere das Thema der Zweisprachigkeit gut gemanagt haben. Ich finde es sehr gut, dass Sie in gewissen Intervallen die Möglichkeit gegeben haben zu übersetzen. Herzlichen Dank, dass Sie so kooperativ waren. – Ich bedanke mich auch bei den Klinikern.

Ich schliesse damit die Sitzung und wünsche Ihnen alles Gute.

Schluss der Anhörung: 14.22 Uhr