

# Mündliche Anhörung



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

## **hier: Wirkstoff Elosulfase alfa**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 22. Januar 2018  
von 13.53 Uhr bis 15.02 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Jain  
Herr Dr. Jarrett  
Herr Look  
Frau Schröder

Angemeldete Teilnehmerin des **Endokrinologikums Frankfurt:**

Frau Dr. Karabul

Angemeldete Teilnehmerin der **Helios Dr. Horst Schmidt Kliniken Wiesbaden:**

Frau Dr. Lampe

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

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 13.53 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Zunächst einmal herzlichen Dank dafür, dass wir etwas früher beginnen können. Die vor Ihnen geplante Anhörung verzögert sich, weil die Teilnehmer mit dem Flieger nicht pünktlich angekommen sind. Da wir Ihre Anhörung vorziehen konnten, haben wir die Möglichkeit, ein paar Minuten gutzumachen.

Herzlich willkommen zur frühen Nutzenbewertung von Elosulfase alfa, eine Orphan-Bewertung, für die bekanntermaßen die gesetzliche Fiktion eines Zusatznutzens gilt. Als Basis für die heutige Anhörung haben wir die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 15. Februar 2017, zu der Stellung genommen haben einmal: BioMarin International Ltd. als verantwortlicher pharmazeutischer Unternehmer; dann als Sachverständige der Praxis Dr. Nesrin Karabul und Dr. Christina Lampe, die als Studienärztin auch in der Studie MOR-004/001 tätig war.

Ich muss zunächst für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten da sein: Herr Dr. Jain – der ist da –; dann Herr Jarrett – ist auch da –; dann Herr Look – ist auch da –; dann Frau Dr. Schröder – ist auch da –; dann als Sachverständige aus der Praxis Frau Dr. Karabul – ist auch da –; dann Frau Dr. Lampe – ist auch da –; dann Herr Rasch und Herr Werner vom vfa – sind gerade eilfertig hereingekommen –; dann sind noch zwei Dolmetscher anwesend, die namentlich auch für das Protokoll erfasst werden. – Herzlich willkommen!

Wir führen Wortprotokoll. Sie kennen das schon, weil Sie ja nicht zum ersten Mal hier sind. Deshalb bitte bei Wortmeldungen jeweils Namen, Institution bzw. entsendendes Unternehmen nennen.

Ich werde gleich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit zur einleitenden Stellungnahme geben.

Wir sollten uns in der kommenden Stunde auf alle Fälle auch über die Frage unterhalten, wie vergleichbar die Studienpopulation aus der Studie MOR-004/005 und die Population der historischen Kontrollkohorte sind; dann über die Frage, wie relevant und valide messen der 3-Minuten-Treppensteige-Test, also der 3MSCT, und der MPS-HAQ die körperliche Belastbarkeit bzw. die Lebensqualität der Patienten; dann würde uns eine Diskussion über die Frage interessieren, wie die Endpunkte in der MOR-001 erhoben worden sind. Für uns bleibt die Erhebung weiterhin unklar, da auch in den schriftlichen Stellungnahmen keine Beschreibung der Operationalisierung eingereicht worden ist; das ist ein relativ relevanter Punkt, über den wir auf alle Fälle sprechen müssen. Dann sollten wir über die Frage sprechen, wie der fehlende Unterschied in der Veränderung der Lungenfunktionsparameter, also hier EV1, von behandelten und unbehandelten Patienten zu deuten ist. Da gibt es noch einige Unklarheiten, die auf alle Fälle diskutiert werden sollten.

Ich würde zunächst dem pU die Gelegenheit geben, einleitend und zusammenfassend zu der Dossierbewertung Stellung zu nehmen. Wer möchte das übernehmen? – Herr Look, bitte schön.

**Herr Look (BioMarin):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren des Gemeinsamen Bundesausschusses! Sehr geehrte Patientenvertreter! Sehr geehrte geladene Gäste! Ich möchte zunächst unsere Gruppe von BioMarin vorstellen:

Herr Mohit Jain, Leiter der Abteilung Market Access für Europa in London; Herr James Jarrett neben mir, Mitarbeiter der Abteilung Market Access bei Herrn Jain in London; zu meiner Linken Frau Claudia Schröder, Market Access Managerin für BioMarin in Deutschland, verantwortlich für die Erstellung des Dossiers für Elosulfase alfa. Ich bin Christian Look, Geschäftsführer der GmbH in Deutschland.

Wir sind heute hier, um mit Ihnen über Elosulfase alfa und den Wert in der Behandlung von MPS IVA oder auch Morquio A zu sprechen. Dies ist die zweite Bewertung der Substanz, mit der wir unser Versprechen einlösen, mit dem G-BA die Langzeitergebnisse zu teilen.

Warum haben wir einen beträchtlichen Zusatznutzen für Elosulfase alfa gefordert? Die Antwort ist einfach und wichtig. Wir sehen einen signifikanten, klinisch relevanten und langanhaltenden Behandlungseffekt. Morquio A ist eine genetisch bedingte Erkrankung, die aufgrund des fehlenden Enzyms rhGALNS zu einer Anhäufung des Glykosaminoglykans Dermatansulfat in den Lysosomen der Zellen führt. Dies führt zu einer Funktionseinschränkung oder zum Untergang der betroffenen Zellen in nahezu allen Organsystemen des Körpers. Die Krankheit führt zu schwerwiegenden Einschränkungen, Behinderungen und zu einem frühzeitigen Tod, wenn sie unbehandelt bleibt.

Elosulfase alfa ist eine rekombinante Form des fehlenden Enzyms. Der Ersatz durch eine wöchentliche i.v.-Infusion über vier Stunden führt zu einer Verlangsamung oder zum Stillstand des Fortschreitens der Symptomatik. Die Effekte und die Sicherheit sind bereits in der ersten Bewertung 2014 anhand der Zulassungsstudie MOR-004 erläutert worden, wo sich eine signifikante Verbesserung während des 6-Minuten-Gehtests zeigte, die klinisch bedeutsam ist.

Heute diskutieren wir die Effekte auf den 6-Minuten-Gehtest in der Verlängerungsstudie MOR-005, die Verbesserung der Lungenfunktion und die signifikanten Effekte auf die Lebensqualität anhand von Gehhilfen und allen Subdomänen im MPS-HAQ-Fragebogen aus derselben Studie.

Bei der Bewertung der Ergebnisse macht es Sinn, auf die Modified-per-Protocol-Gruppe abzielen, obwohl auch die ITT-Populationen sehr ähnlich ausfallen. Da die Erkrankung mit vielen notwendigen Operationen einhergeht, um zum Beispiel eine Entlastung des Rückenmarks zu erreichen oder eine Kniekorrektur durchzuführen, fallen zehn Patienten aus der ITT-Population heraus, da deren Ergebnisse in allen Beobachtungen das Ergebnis verzerren. Für die anderen 41 Patienten, die im primären Endpunkt, 6-Minuten-Gehtest ohne Operation, die volle Zeit jede Woche Elosulfase alfa erhielten, zeigte sich eine Verbesserung von Baseline beim 6-Minuten-Gehtest von 39,9 Metern. Im Vergleich dazu hat sich die Natural-History-Vergleichsgruppe über die zwei Jahre um 19,4 Meter verschlechtert.

Angesichts einer dokumentierten Stabilisierung der Krankheit durch die Behandlung mit Elosulfase alfa, die notwendig ist, um den Patienten eine hoffnungsvolle Perspektive zu geben, bitten wir Sie, uns in der Gewährung eines beträchtlichen Zusatznutzens zu folgen.

Wir freuen uns, jetzt mit Ihnen im Detail darüber zu sprechen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Herr Kulig, bitte.

**Herr Kulig:** Wir haben zuerst einmal drei Fragen zu drei Endpunkten. Ich denke, es ist sinnvoll, sie nacheinander durchzugehen.

Erst einmal eine Frage zu dem Funktions-Questionnaire, also den MPS HAQ, Mukopolysaccharidose Health Assessment Questionnaire. Den hatten wir schon in der ersten Bewertung als nicht ausreichend validiert angesehen. Wir haben aber auch in der neuen Dossiereinreichung keine neue Evidenz gesehen. Es war ein Poster dabei – Poster oder Abstract –, das wir aber nicht als ausreichende Evidenz heranziehen.

Dann war noch die Erwähnung von einer Publikation, von Skrinar, die aber nicht beigelegt war. Das scheint aber auch laut Abstract nur zur Fragebogenentwicklung eine Arbeit, aber nicht zur Validierung zu sein. Deswegen meine Frage: Was ist hier wirklich neu oder eine zusätzliche Evidenz, die den Fragebogen validieren könnte? Wir haben dazu nichts gesehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Jain, bitte.

**Herr Dr. Jain (BioMarin):** (Dolmetscher Herr Bentürk) Vielen Dank. – Vielen Dank auch für die Frage. Ich würde gerne folgenden Punkt ansprechen. Der MPS HAQ hat auch eine Inhaltsvalidierung, die auf dem Poster wiederzufinden ist, und zwar zur Relevanz der verschiedenen Domänen. Darauf aufbauend haben wir in den klinischen Studien klargestellt, dass die verschiedenen Domänen des MPS HAQ mit den klinischen Ergebnissen korrelieren. Dadurch haben wir eine konstruktive Validierung im parallelen Verfahren belegt, was die klinischen Ergebnisse anging. Zusätzlich gibt es ein Poster von der englischen Natural Global Study. Dort wird gezeigt, dass die Veränderungen im MPS HAQ den Veränderungen der Lebensqualität in dem anderen Fragebogen EQ-5D entsprechen. Auch die Veränderungen bei den Schmerzempfindungen werden deutlich gemacht und mithilfe des Back-to-Pressur-Indexes erfasst. Die Gesamtheit der Daten zeigt, dass es eine starke konstruktive Validierung gibt für den MPS HAQ als Instrument für Morquio A.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kulig, eine Nachfrage.

**Herr Kulig:** Ja. Das heißt, außer dieser Poster-Präsentation ist keine wirkliche Validierungsstudie greifbar oder publiziert. Diese Korrelationswerte sind ja auch relativ niedrig, auf die Sie referenziert haben. Wenn das von den Daten so ist, habe ich keine weitere Nachfrage zu dem MPS.

Der zweite Endpunkt ist noch zur Verwendung von Gehhilfen und Rollstuhl. Da wird zum Beispiel im Originalfragebogen in fünf Kategorien nach der Rollstuhlbenutzung gefragt; also nein, dann kommen vier Abstufungen, wie häufig der Rollstuhl benutzt wird. Da ist uns nicht ganz klar, wie Sie die Fragen kategorisiert haben – wir haben als Antwort: gelegentlich und ständig. Wie kamen Sie von den fünf auf die drei Kategorien? Was ist die Rationale dahinter, was hat diese Kategorisierung gesteuert? Wir haben, wie gesagt, keine Rationale gesehen, die Kategorisierung so zu machen. Es hätte, wenn man anders kategorisiert hätte, gegebenenfalls auch andere Ergebnisse gegeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Wieder Herr Jain.

**Herr Dr. Jain (BioMarin):** (Dolmetscher Herr Bentürk) Vielen Dank für die Frage. Aufgrund der Zahl der Patienten in den einzelnen Kategorien und um bei den Patienten hinsichtlich der fünf verschiedenen Fragen sozusagen den Schweregrad der Veränderung zu zeigen, ob die Patienten einen Rollstuhl mehr als 50 Prozent der Zeit verwenden oder weniger als 50 Prozent der Zeit verwenden. Es war für uns sinnvoll, diese so zusammenzuführen, damit die bedeutenden Veränderungen wirklich deutlich werden.

Der Fokus liegt darauf, die Veränderung herauszustellen bei Patienten, die jetzt nicht mehr auf einen Rollstuhl angewiesen sind im Vergleich zu denjenigen, die eventuell einen Rollstuhl weniger häufig brauchen. Wir haben in der klinischen Studie, in den vorliegenden und präsentierten Daten, festgestellt, dass es signifikante Veränderungen bei der Reduzierung der Verwendung eines Rollstuhls und auch anderer Gehhilfen gab; Patienten hängen also insgesamt weniger von diesen Hilfsmitteln ab. Das entspricht der entsprechenden Reduzierung von Schmerz. Ebenso korrelieren erhöhte Ausdauer und verbesserte Lungenfunktion. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kulig, bitte.

**Herr Kulig:** Eine kurze Nachfrage. Habe ich es richtig verstanden, dass diese Kategorisierung jetzt nicht a priori stattfand, dass Sie diese vier Kategorien, welche Sie eben beschrieben haben, auf zwei

zusammengefasst haben? Wir haben im Protokoll nicht gefunden, dass es für die Auswertung schon zu Studienbeginn so festgelegt wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Jain, bitte.

**Herr Dr. Jain (BioMarin):** (Dolmetscher Herr Bentürk) Ja, das wurde nach der Studie so durchgeführt. Das ist eine Post-hoc-Analyse.

Zu Beginn der Studie hatten wir das Verständnis für die Relevanz und die Wichtigkeit der Verwendung von Rollstühlen oder anderen Hilfsmitteln für das Gehen noch nicht vollständig erfasst. 2014 hatten wir dann ein entsprechendes Paper veröffentlicht, in dem noch einmal deutlich geworden ist, dass die Verwendung des Rollstuhls, die wohl am stärksten korrelierenden klinischen Ergebnisse hinsichtlich der Lebensqualität zeigen. Vielleicht kann Frau Dr. Lampe noch etwas mehr darüber sagen, weil Sie Teil des Studienteams war.

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

**Frau Dr. Lampe (Helios Kliniken Wiesbaden):** Ich war als Subinvestigator Teil der natürlichen Verlaufsbeobachtungsstudie, der MorCAP, und dann auch der MOR-004, der Zulassungsstudie. Ich betreue im Moment 15 Patienten mit Morquio A unter Enzymersatztherapie.

Es ist in der Tat so, dass die Patienten in ihrem Alltag weniger Hilfsmittel benötigen. Natürlich nicht alle. Es gibt immer Patienten, die aufgrund von schweren Krankheitskomplikationen nicht in der Lage sind, aus dem Rollstuhl herauszukommen; aber die Patienten, die den Rollstuhl teilweise benutzen haben oder die älter werden, die eigentlich laut den natürlichen Verlaufsbeobachtungsstudien im Rollstuhl sitzen würden, brauchen in der Tat weniger Hilfsmittel und auch weniger den Rollstuhl.

Ich denke, das hat auch viel damit zu tun, dass die Patienten sich insgesamt viel fitter und aktiver fühlen. Die extreme Müdigkeit und Schlappeheit, die ohne Therapie auftritt, ist unter Therapie nicht mehr vorhanden. Ich glaube, das ist auch ein wesentlicher Punkt, warum die Patienten sozusagen aktiver, fitter sind, sich mehr bewegen. Ich habe Patienten, die vorher fast vollständig an den Rollstuhl gebunden waren. Da ist eine Patientin aus Österreich – ich glaube, die haben wir auch als Fallbericht publiziert –, die an der Zulassungsstudie teilgenommen hat, und die jetzt ohne Rollstuhl auskommt. Für lange Strecken benutzt sie natürlich einen Rollstuhl, aber im alltäglichen – – Sie hat auch eine Arbeit gefunden. Ich kann also bestätigen, dass die Patienten in der Tat weniger Hilfsmittel benötigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kulig.

**Herr Kulig:** Zu dem dritten Endpunkt: Die anthropometrischen Parameter, also sprich, die Wachstumsverbesserung, haben Sie im Dossier nicht dargestellt. Dazu würde ich gerne von Ihnen als Unternehmer, aber auch von den klinischen Expertinnen noch einmal etwas hören, weil die Begründung in der Stellungnahme war, dass es nur Sinn machen würde, solange die Wachstumslücken der Knochen noch nicht geschlossen wären. Das Studieneinschlussalter ist ja ab fünf Jahre, im Median elf Jahre. Meines Wissens sind in einem solchen Alter die Wachstumslücken noch nicht geschlossen, sodass es also durchaus Sinn machen könnte, das zu betrachten. Dazu wollte ich Ihre Einschätzung wissen, bitte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte beginnen? – Herr Jain beginnt, und dann die beiden Experten.

**Herr Dr. Jain (BioMarin):** (Dolmetscher Herr Bentürk) Es gibt ein veröffentlichtes Paper von der pädiatrischen Studie MOR 007. Hier wurde gezeigt, dass es über zwei Jahre eine Wachstumsverbesserung bei den Patienten gab, gemessen mithilfe des Z-Scores. Nach zwei Jahren der Messung ist diese Verbesserung nicht signifikant, hat aber einen p-Wert von 0,7. Was wir beobachten, ist, dass das Wachstum tatsächlich stattfindet. Das ist einer der Punkte, den wir detaillierter untersuchen möchten. Aber wir finden auch, dass in der langen Frist ein Vergleich mit den Daten des natürlichen Verlaufs schwierig zu ziehen ist, weil wir entsprechend weniger Patientendaten über diesen langen Verlauf zur Verfügung haben. Vielleicht möchten Frau Dr. Lampe oder Frau Dr. Karabul noch mehr über den Aspekt des Wachstums sprechen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Karabul, Sie machen sich bereit.

**Frau Dr. Karabul (Endokrinologikum Frankfurt):** Ja, das Wachstum spielt eine große Rolle. Ich war auch Subinvestigator bei der Zulassungsstudie. Bei der Aufklärung war der größte Wunsch der Eltern und auch der Kinder, zu wachsen, weil viele in den letzten zwei Jahren gar nicht gewachsen sind. Wir führen alle in Deutschland diese Wachstumskurven, die man in den Vorsorgeheften auch gut nachvollziehen kann. Das beste Ergebnis sehen wir bei zwei Kindern. Der eine kam mit fünf oder sechs Jahren auf die Therapie, er ist noch einmal gut 13 Zentimeter in den ersten zwei Jahren unter Therapie gewachsen. Er war vorher der Kleinste in seiner Gruppe. An seiner Wachstumskurve hatte man gesehen, dass er in den letzten zwei Jahren gar nicht gewachsen war.

Dann hatten wir einen Adoleszenten, der unter Therapie, ich glaube, 13, 14 Zentimeter in 18 Monaten gewachsen ist, obwohl jeder gesagt hat, der wächst nicht mehr. Wachstum ist natürlich sehr variabel auch bei – in Führungszeichen – normalen Kindern. Das ist abhängig von der Elterngröße, das ist multifaktoriell abhängig. Deshalb ist das ein positiver Faktor. Wir haben auch erwachsene Patienten, die mit 24 auf Therapie gekommen sind. Die haben auch geäußert, dass sie gerne wachsen würden. Da waren wir absolut ehrlich und sagten: Wissen Sie, wir glauben nicht, dass Sie noch wachsen. Da muss man auch ganz bei denen sein. Natürlich gibt es einige 17-, 18-Jährige, bei denen die Wachstumsfugen auch noch nicht verschlossen sind. Dann hat man noch Kapazitäten. Das kann man ganz gut mit dem Handröntgen untersuchen und dementsprechend die Wachstumskapazität plus/minus berechnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Lampe, haben Sie noch Ergänzungen?

**Frau Dr. Lampe (Helios Kliniken Wiesbaden):** Morbus Morquio A ist eine seltene Erkrankung, das heißt, das ist keine Riesenpopulation, die untersucht wurde. Die Kinder waren im Median elf Jahre alt, aber es war ein weites Spektrum. Man weiß ja, dass Kinder nicht linear, sondern auch in Schüben wachsen. Von daher ist die von uns angegebene Nachbeobachtungszeit relativ kurz.

Aus klinischer Erfahrung kann ich sagen: Ja, die Patienten wachsen in der Tat. Sie wachsen natürlich nicht auf Normalgröße; aber wir reden ja von Kindern, die so deutlich unter der dritten Perzentile liegen, dass ein Sprung in den normalen Wachstumsbereich fast unmöglich ist. Wenn wir bei den Morquio A-Patienten sehen, dass sie parallel zu der dritten Perzentile weiterwachsen, ist das ein Riesenerfolg. Wie wir festgestellt haben, macht es einen Riesenunterschied im alltäglichen Leben aus, ob man einen Meter groß ist oder 1,20 Meter. Mit einem Meter ist es nahezu unmöglich, allein auf die Toilette zu gehen, Türen zu öffnen usw. Mit 1,20 Meter ist es wirklich deutlich besser. Das wissen wir auch von MPS VI, einer ähnlichen Erkrankung mit Wachstumsstörungen, dass die Patienten wirklich für jeden Zentimeter dankbar sind, weil es das Leben erleichtert. Das haben wir ganz gut gesehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Nachfrage von Herrn Dr. Vöcking.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Können Sie sagen, an welchem Perzentil die Kinder vorher und nachher gelegen haben? Ist das gemessen worden?

**Frau Dr. Lampe (Helios Kliniken Wiesbaden):** Die Kinder kommen in der Regel normal groß zur Welt, irgendwas um die 50. Perzentile, und fallen im Alter von zwei bis drei Jahren unter die dritte Perzentile ab. Wann die Diagnose gestellt wird, ist sehr variabel: bei schweren Verlaufsformen ungefähr mit drei, vier Jahren; bei leichteren, milden Verlaufsformen, die auch eine Wachstumsretardierung haben, die natürlich leichter ist und nicht unter die dritte Perzentile fällt, sodass erst im späteren Alter, im Vorschulalter, wirklich offensichtlich wird, dass das Kind langsamer wächst. Aber wir sehen schon, dass die Kinder sich zumindest auf dem Level stabilisieren, wo sie waren bzw. dann parallel zu der Perzentile wachsen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kulig.

**Herr Kulig:** Noch eine kurze Nachfrage. – Ich habe dem entnommen, dass ein Großteil der Kinder, bei denen die Wachstumsfugen noch nicht geschlossen sind, wächst, und daher das Argument, das vorher angebracht worden ist, vielleicht nicht unbedingt zählt.

Sie hatten nach der Zeit gefragt. 120 Wochen sind hier in der Studie beobachtet worden. Sie haben gesagt, für Wachstumsbeobachtungen müsste man eine ausreichende Zeit haben. Was würden Sie denn als ausreichend betrachten, um wirklich zu sehen, ob es im Wachstum anschlägt? 120 Wochen sind ja gute zwei Jahre.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Lampe.

**Frau Dr. Lampe (Helios Kliniken Wiesbaden):** Das ist eine ganz schwierig zu beantwortende Frage, weil die Kinder, wie gesagt, in Schüben wachsen. Sie haben einen großen Wachstumsschub in der Grundschulzeit, dann wachsen die Kinder weniger, haben aber noch einmal einen Pubertätswachstumsschub. Wo man die Kinder dann abfängt, und wo man anfängt zu rechnen, ist natürlich unheimlich schwer. – Frau Karabul?

**Frau Dr. Karabul (Endokrinologikum Frankfurt):** Ich denke, 120 ist zu wenig, um das einschätzen zu können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann frage ich zur Vergleichbarkeit der Studienpopulation. Das hatte ich eingangs in meinem Einleitungsstatement adressiert.

Wir stellen hier fest, dass wir einen Vergleich mit der historischen Kontrolle zum natürlichen Verlauf der Erkrankung, also Studie MOR-001, haben, und es eigentlich an genauen Aussagen zur Vergleichbarkeit bei der Population versus der historischen Kontrollkohorte fehlt, oder wir jedenfalls Probleme mit der Frage haben, ob es so möglich ist, da die Kontrolldaten zu einigen relevanten Baseline-Charakteristika und zu möglichen prognostischen Faktoren fehlen.

Vielleicht können Sie aus Sicht der an der Studie beteiligten Ärztinnen dazu zwei Takte sagen, oder Sie als pharmazeutischer Unternehmer, weil das doch eine sehr entscheidende Frage ist, mit der wir uns noch einmal auseinandersetzen müssen.– Herr Jain, bitte.

**Herr Dr. Jain (BioMarin):** (Dolmetscherin Frau Zweyrohn) Die Daten der natürlichen Kohorte und der MOR-004/005-Studie waren durch ein Matching, durch eine Paarbildung, vergleichbar. Es gab eine

Paarbildung der Einschlusskriterien. Die erste Paarbildung wurde durchgeführt. Die Patienten wurden im Hinblick auf Einschlusskriterien und Alter gematcht. Hier hatten wir 171 Patienten in der natürlichen Historie und 97 Patienten, die gematcht wurden im Hinblick auf die Trial-Population. Das ist die ITT-Population. Es gab eine weitere Paarbildung, um verzerrende Merkmale auszuschließen; denn dadurch könnte die Messung der klinischen Endpunkte irgendwie verändert werden, insbesondere im Fall der Ausdauer.

Also wurden die Patienten, die eine orthopädische Operation mitgemacht hatten, aus der Kohorte der natürlichen Verlaufsform und aus der klinischen Trial-Kohorte ausgeschlossen. Dann waren noch 79 Patienten in der natürlichen Verlaufskohorte verglichen. Das wurde mit der modifizierten Population in der klinischen Studie. Zwischen den beiden Studien betrug die Zahl der orthopädischen operationellen Eingriffe 19 Prozent in der klinischen Studie und 22 Prozent in der natürlichen Verlaufsstudie.

Ich hoffe, das Gesagte konnte das erläutern. Vielleicht darf ich den Klinikerinnen noch das Wort übergeben für weitere Kommentare.

**Herr Look (BioMarin):** Vorher möchte Frau Schröder noch etwas ergänzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich haben es schon gesehen. – Frau Schröder, bitte.

**Frau Schröder (BioMarin):** Ich möchte ergänzen, dass wir in unserer Stellungnahme unseres Wissens nach alle fehlenden Baseline-Charakteristika nachgereicht haben. Hier hat sich gezeigt, dass es geringfügige Differenzen gab zwischen der MOR-001-Studie und der 005-Studie, und das war in Bezug auf die Patienten, die zu Baseline eine Gehstrecke unter 200 Metern hatten. Das waren nämlich 54 Prozent in der 001-Studie gegenüber 37 Prozent in der 005-Studie.

Dieser Unterschied mag Auswirkungen haben auf die Ergebnisse, weswegen wir in den ANCOVA-Analysen die Baseline-Gehstrecke auch als Adjustierungsvariable immer mit eingeschlossen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Sie haben das in der Tat vorgelegt. Ich wollte Ihnen die Gelegenheit geben, diese Baseline-Charakteristika hier noch einmal darzustellen.

Jetzt die beiden Praktikerinnen. Bitte schön, Frau Dr. Karabul.

**Frau Dr. Karabul (Endokrinologikum Frankfurt):** Wenn man den natürlichen Verlauf der Erkrankung betrachtet: Diese Kinder haben häufig Infektionen, schwere Infektionen der Luftwege und auch Lungenentzündungen. Das sind fatale Parameter, die manchmal auch zum Tod führen können.

Wir hatten Patientinnen, die 24 Stunden lang beatmet worden waren und gar nicht gelaufen sind, also komplett rollstuhlgebunden waren, schlechte Lungenfunktion hatten und nicht viele Aktivitäten im alltäglichen Leben zeigen konnten, und auch gar nicht am Berufsleben teilgenommen hatten. Unter Therapie sind natürlich nicht alle Patienten; aber die Patienten, die sehr gut auf die Therapie reagiert haben, hatten weniger Infektionen. Besonders die Kinder waren deutlich gesünder, deutlich fitter. Manche Mütter haben gesagt: Die haben jetzt so viel Ausdauer, ich möchte auch ein bisschen Enzyersatztherapie für mich selber, damit ich auch ein bisschen mehr Power habe.

Der 6-Minuten-Gehtest ist natürlich variabel, er ist auch altersabhängig. Wenn die Kinder fit sind, können die natürlich besser laufen und sind belastbarer. Wenn man den Test am Nachmittag macht, wo die Kinder vorher bei Herzuntersuchungen waren oder beim MRT gewartet haben oder einfach keine Lust mehr hatten, dann kann der Test auch einmal schlechter ausfallen. Der Test ist also stark beeinflussbar.

Zur Beatmungsdauer würde ich von der klinischen Erfahrung her als prognostischen Wert sagen – Ich weiß die einzelnen Werte, die mit den Jahren herausgekommen sind, jetzt nicht auswendig, die mit den Jahren herausgekommen sind: Diese eine 24-Jährige war tagsüber nicht mehr an der Beatmung, war deutlich aktiver, konnte einzelne Stufen laufen. Für die Familie war ganz wichtig, dass sie plötzlich selbstständig ihre Alltagsaufgaben erledigen konnte, dass sie selber ihre Toilettengänge machen konnte, sich selbst ein Glas Wasser aus der Küche holen konnte. Das war sehr entlastend für die gesamte Familie. Es gibt auch immer Geschwisterkinder, die etwas zurückfallen. Das waren zum Beispiel solche Effekte, die die Geschwister gut aufgenommen haben, die sagten, die kann mir jetzt auch einmal ein Glas bringen, und vorher musste ich ihr immer irgendetwas bringen. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wenn ich daran vielleicht anschließen darf. Sie haben gerade auf die Wichtigkeit der Lungenprobleme hingewiesen. Wie ist denn aus Ihrer Sicht der fehlende Unterschied in der Veränderung der Lungenfunktionsparameter FEV1 von behandelten und nicht behandelten Patienten zu erklären? Das war jetzt eine rationale Frage, die wir uns gestellt hatten. Wenn Sie sagen, es gibt da so signifikante Unterschiede. Wieso sieht man das jetzt hier nicht?

**Frau Dr. Karabul (Endokrinologikum Frankfurt):** Ich glaube, weil das so anfällig ist. Bei der Lungenfunktion müssen Sie kurz anhalten, dann feste pusten, und die haben teilweise auch ihre skeletalen Fehlbildungen. Ich glaube, da ist das Problem, richtig gute, objektive Parameter zu bekommen. Oft müssen sie drei-, viermal hintereinander pusten, dann gibt es einen mittleren Wert, der bei der Studie angegeben wurde. Ich glaube, das ist einer der Hauptfaktoren, dass das nicht so gut erfasst worden ist, besonders bei diesem medianen Alter von elf. Manche Kinder pusten nur ganz leicht, dann sagt man ihnen, dass sie es ordentlich machen möchten und jetzt machen wir es noch einmal. Ich glaube, das richtig gut zu erfassen, ist einer der Hauptfaktoren. Auch bei Gesundenkontrollen war es immer wieder schwierig, die anzuhalten, richtig zu pusten und auch lange genug auszuatmen, damit diese Kurve gut berechnet werden kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Eyding, bitte.

**Herr Eyding:** Ich habe Fragen zu MOR-005 und zum Vergleich und zu MOR-001. Ich fange mit dem Vergleich an und der MOR-005.

Die erste Frage ist, warum Sie in dem Vergleich die Kohorte der Patienten, die vom Placebo auf die zugelassenen Dosierungen eingestellt worden sind, nicht mit aufgenommen haben. Diese Kohorte hat einen perfekten Baseline-Wert nach dem Ende der Placebobehandlung, passt altersmäßig besser zu der MOR-001, die etwas älter ist, und ist von der Behandlungs- und Beobachtungsdauer viel besser zu der Kontrollgruppe gematcht als die Patienten aus der ursprünglichen aktiv behandelten Gruppe der MOR-004-Studie. Die hätte ich gerne in die Auswertung eingeschlossen gesehen. Das wäre die eine Frage zum Vergleich.

Dann gibt es einige Daten, die nicht berichtet worden sind aus der MOR-005. In der ersten Phase haben Sie die Placebo-Patienten noch einmal randomisiert auf die zugelassene Dosis und die niedrigere Dosis. Dazu haben wir keine Daten, obwohl die Patienten mindestens 36 Wochendaten liefern müssten. Da QOW, also die nicht zugelassene Dosis, in der Zulassungsstudie überhaupt keinen Effekt gezeigt hat, sollte man hier einen Unterschied erwarten zwischen der zugelassenen Dosis und der niedrigeren Dosis. Dazu haben wir keine Informationen. Das könnten Sie vielleicht noch berichten.

Dann die gleiche Frage im Anschluss daran: Wie ist der Verlauf der Patienten, die aus der QOW, also aus der nicht zugelassenen Dosierung nach Phase 1, auf die QW-Dosierung umgesetzt worden sind?

Da sollte man eigentlich auch eine Verbesserung erwarten, vorausgesetzt, dass QOW tatsächlich so schlecht ist, wie es sich in der MOR-004 gezeigt hat.

Das wären die Daten, die Sie vielleicht aus 005 berichten könnten und die Beantwortung der Frage zum Vergleich. Danach hätte ich noch eine Frage zu 001. Aber erst einmal so weit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte das machen? – Herr Jarrett, bitte.

**Herr Jarrett (BioMarin):** (Dolmetscherin Frau Zweyrohn) Im Hinblick auf die verschiedenen Kohorten der Patienten in der Studie ist es so, dass alle Patienten schließlich die wöchentliche Dosis bekommen haben, also die korrekte Dosis. Als wir die Daten dargelegt haben, haben wir versucht, dass so wenig verzerrt wie möglich darzustellen, das heißt, die am wenigsten verzerrte Population zu nutzen. Im Hinblick auf Placebo jede zweite Woche hatten wir auch die einmal wöchentliche Dosis als Veränderung. Das ist also in der Placebo QW mit inbegriffen.

**Herr Dr. Jain (BioMarin):** (Dolmetscher Frau Zweyrohn) Vielleicht kann ich noch etwas hinzufügen: Die Veröffentlichung der Hundert-Wochen-Daten, diese Publikation enthält die verschiedenen Kohorten und die Veränderung in den verschiedenen Stadien der Patienten. Hier gibt es eine Verbesserung bei den Patienten, die nur alle zwei Wochen die Dosis erhalten haben. Dann gab es eine Veränderung im Behandlungsarm oder auch von Placebo in dem Behandlungsarm. Diese Veränderungen entsprechen auch den Beobachtungen der Base-klinischen Studien.

Zusätzlich haben wir neue Daten vorliegen aus einer britischen Kohorte im Hinblick auf das Managed Access Agreement Großbritanniens. Diese naiven Patienten, die dann eine Behandlung erlangt haben, zeigen auch kohärente Ergebnisse entsprechend der klinischen Studienergebnisse.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Eyding, Sie hatten noch eine Nachfrage dazu.

**Herr Eyding:** Vielleicht habe ich mich nicht klar genug ausgedrückt. Ich wollte eigentlich wissen, warum die Kohorte aus dem Placeboarm – Sie haben ja den Placeboarm am Ende der 004 randomisiert auf die zugelassene Dosis einmal wöchentlich und auf die nicht zugelassene Dosis alle zwei Wochen. Das Ergebnis davon habe ich noch nicht gehört. Vielleicht habe ich nicht verstanden, was Sie gerade gesagt haben. Gibt es da einen Unterschied zwischen den beiden Dosierungen? Es ist ja ein guter randomisierter Vergleich, der mindestens 24 oder sogar 36 Wochendaten, vielleicht sogar für die meisten Patienten 48 Wochendaten hat. Wenn die nicht zugelassene Dosis tatsächlich so ist, wie man das aus MOR-004 sieht, dass sie wie Placebo läuft, sollte man einen Unterschied sehen. Dieser ist vielleicht nicht so groß wie zu Placebo, aber man sollte einen Unterschied sehen. Das ist die eine Frage: Wie ist dieses Ergebnis im Vergleich?

Die andere Frage ist: Warum haben Sie die Kohorte, die auf die hohe Dosis gesetzt worden ist, also die randomisiert worden ist auf die zugelassene Dosis, nicht mit in den Vergleich der Kohorte eingeschlossen, also warum haben Sie die Kohorte nicht vergrößert? Sie haben nur die Patienten genommen aus der 004, die anfangs auf die zugelassene Dosierung randomisiert worden sind. Die haben zufälligerweise vielleicht nur eine Verbesserung um die 36,5 Meter, und diese Placebo-Kohorte, die ja eigentlich genau die gleiche Wirksamkeit bzw. den gleichen Effekt zeigen sollte, zeigte gar keinen Effekt. Aber die haben Sie rausgelassen, obwohl diese Kohorte eigentlich gut reinpassen würde in den Vergleich mit der MOR-001.

Das heißt, das ganze Modell hätte aus meiner Sicht mit dieser Kohorte gerechnet werden müssen, um ein Gesamtbild von dieser Situation zu bekommen. Wir befinden uns ja ohnehin im Beobachtungsstudienbereich, insofern haben wir sowieso einen verzerrten Vergleich a priori. Aber Sie haben

hier einfach Daten weggelassen, die im Grunde genommen das gleiche Ergebnis zeigen müssten wie bei den Patienten, die Sie ursprünglich in die MOR-004-Studie randomisiert haben in den aktiven Arm. Wieso haben Sie das nicht getan?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Jain, bitte.

**Herr Dr. Jain (BioMarin):** (Dolmetscherin Frau Zweyrohn) Die Daten wurden publiziert als Teil der ersten Veröffentlichung. Der Grund, warum wir den Schwerpunkt bei dieser Zurverfügungstellung der Daten auf Folgendes gelegt haben, nämlich auf die Population, bei der wir einen klaren Behandlungseffekt zeigen können, bei der es aber keine Verzerrung gab, da ging es um die indizierte Dosis. Was wir hier sehen, ist eine Veränderung bei den Outcomes in Abhängigkeit davon, wie lange die Patienten auf der indizierten Dosis, die sie erhalten haben, waren.

Es gibt also eine Anzahl verschiedener Verzerrungen in der Gesamtpopulation. Es gibt eine Verzerrung in der Länge der Zeit, um die indizierte Dosis zu erhalten. Sie haben es ja schon erwähnt: Beim Übergang der Patienten von Placebo hin zur indizierten Dosis sehen wir einen klinischen Vorteil, einen klinischen Effekt. Auch bei den Patienten, die die Dosis alle zwei Wochen kriegen und sich dann verändern auf die Dosis, die wöchentlich verabreicht wird, sehen wir eine Veränderung.

Dann gibt es noch eine dritte Kohorte mit einer Veränderung von Placebo bis hin zur zweiwöchentlichen Verabreichung der indizierten Dosis. Ich denke, was wir hier machen können, ist: Wir können die Ergebnisse der drei Kohorten zu dem Nutzen zur Verfügung stellen, und wir können sie Ihnen vorlegen. Ich bin mir nicht sicher, was Sie jetzt mit der höheren Dosis konkret meinten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Eyding, bevor Sie zum dritten Mal nachfragen, möchte ich Frau Schröder die Gelegenheit geben. – Bitte schön.

**Frau Schröder (BioMarin):** Ich möchte ergänzen. Ihre Frage zielte besonders darauf ab, warum wir es nicht im Dossier dargestellt haben. Da war ursprünglich der Gedanke, dass wir die Population abbilden wollten, die von Anfang an die Dosis hatte und die dem Label entsprach bzw. im Label vorgeesehen war.

Die Placebo-QW-Population – da haben Sie recht – würde auch passen. Allerdings hatte sie 24 Wochen weniger die Medikation erhalten. Wir wollten hier die längsten Daten präsentieren, die wir auf der Therapie haben, deswegen haben wir uns auf diese Population fokussiert.

Sie haben ja die Daten aus dem Studienbericht herausgezogen, die auch im G-BA-Bericht enthalten sind. Falls da noch Lücken sind, reichen wir gerne noch weitere Daten dazu nach.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Also die Rationale war: Hätten wir es akzeptiert, wenn Sie da mit einer Vergleichsgruppe gekommen wären, die 24 Wochen weniger Behandlungsdauer gehabt hätte? – Herr Eyding, bitte schön.

**Herr Eyding:** Das ist nicht korrekt, dass die Studienpatienten kürzer behandelt worden wären als in der Vergleichsstudie. Die Patienten aus dem Placebo-QW-Arm passen besser zu den Patienten aus der MOR-001-Studie, weil die 48 Wochen in MOR-005 mit der aktiven Medikation behandelt worden sind. Sie hätten eine sehr gut ausgewählte Kohorte, wo Sie alle Patienten überführen nach dem Placebo-Stopp auf die aktive Dosierung, und hätten die 48 Wochen oder 96 Wochen behandelt, wenn Sie Zweijahresdaten nehmen. Das passt viel besser zu den Einjahres- und Zweijahresdaten aus der MOR-001, währenddessen Sie für die Patienten aus der ursprünglichen Dosisgruppe 72 Wochen mit 52 Wochen vergleichen bzw. 120 Wochen mit 104 Wochen. Das heißt, die sind weiter auseinander.

Sie hätten eigentlich mit dieser Placebo-QW-Kohorte eine bessere Kohorte, was die Zeit angeht, um einen Vergleich zu ziehen. Ich finde, insofern zieht Ihr Argument nicht. Sie können sowieso keine Daten vorlegen, die länger als die zwei Jahre sind, zumindest keine validen Daten. Insofern ist das eigentlich gar kein Argument.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Schröder.

**Frau Schröder (BioMarin):** Ich kann nur hinzufügen, dass die QW-QW-Populationen von vornherein auch Basis der Publikation sind, worauf wir unsere Analysen stützen. Es ist durchaus gerechtfertigt zu sagen, dass man sich auch die Placebo-QW-Gruppe hätte angucken können. Das haben wir in dem Fall jetzt nicht gemacht. Wir können dazu gerne noch Daten nachreichen, falls das gewünscht ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Jain, bitte.

**Herr Dr. Jain (BioMarin):** (Dolmetscher Herr Bentürk) Wir können Analysen präsentieren, in denen ganz deutlich wird, dass es eine Auswirkung der verschiedenen Zeitverläufe gibt, wenn es darum geht, dass es eine QW-Dosierung gibt. Es gibt hier eine deutliche Auswirkung auf die Ergebnisse hinsichtlich dieser Zeitdauer für die Patienten, die die indizierte Dosis erhalten haben; diese Daten können wir Ihnen gerne vorlegen.

Hinsichtlich der längerfristigen Daten: Wir haben auch längerfristige Daten. Wir haben Daten aus der ersten Kohorte für MOR-002. Das ist die Phase 1 und 2 Studienkohorte. Wir haben diese Daten von neun Patienten, die ein Achtjahres-Follow-up haben. Diese Patienten haben die Behandlungsvorzüge oberhalb der Baseline auch für die Ausdauer beibehalten. Es gab 41 Prozent Verbesserung bei der Lungenfunktion und 31 Prozent Verbesserung bei der FEV1. Auch für das Managed Access Agreement gab es eine entsprechende Verbesserung; das wird in Kürze veröffentlicht werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Eyding, bitte.

**Herr Eyding:** Erst einmal danke ich dafür. Ich hatte noch eine Frage zur MOR-001, also zu Ihrer historischen Kontrolle. Ich habe unterschiedliche Angaben dazu gefunden, wie groß die Studie überhaupt ist. Einmal wird von 325 Patienten gesprochen nach Tabelle 4.29 im Dossier und im Text sind es 353 auf Seite 84 im Dossier. Es ist mir nicht klargeworden, wie groß die Studie eigentlich ist.

Dann ist mir nicht klar, wieso Sie eigentlich so wenige Daten haben aus dieser Studie. Wenn ich es richtig verstanden habe, ist die Studie 2008 gestartet. Im Dezember 2009 ist sie auf eine longitudinale Studie umgesetzt worden mit bis zu zehn Jahren Nachbeobachtung der eingeschlossenen Patienten. Dann kam der Schnitt 2014. Warum ist das da passiert und nicht später? Es müsste ja noch laufen, wenn es zehn Jahre sein sollen. Das wäre dann ja frühestens 2019 zu Ende. Weshalb sind dennoch, also trotz dieser mindestens vier Jahre Dauer von 2010 bis 2014 nur Daten von 184 von den 353 Patienten mit Einjahresdaten bzw. von 78 Patienten mit Zweijahresdaten vorhanden? Das ist die eine Frage zu der Kohorte selber.

Dann sind Sie so vorgegangen, dass Sie Patienten selektiert haben nach den Ein- und Ausschlusskriterien. Nein, Sie haben erst gesagt, Sie haben Patienten mit Langzeitdaten, das waren 184 Patienten. Dann haben Sie die Ein- und Ausschlusskriterien angewendet von der Studie 004, um eine halbwegs gematchte Population hinzukriegen zu der 004/005-Studie. Danach waren 97 Patienten übrig. Wie kommt es, dass Sie auch für den Einjahreszeitpunkt maximal von 79 Patienten Daten haben, wenn doch Langzeitdaten für diese Patienten da gewesen sein müssen? Für den MPS HAQ fehlen Ihnen 18 Patienten von diesen 97. Für den 6-Minuten-Gehtest fehlen Ihnen 20, für den Stufentest fehlen

Ihnen 25, 26 sind es bei den Lungenfunktionen, die fehlen. Wieso haben Sie so viele Drop-outs, obwohl das eigentlich ein Einschlusskriterium für diese Gruppe war? Das ist mir nicht klar. Sie haben also eine hohe Drop-out-Rate.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Jain, bitte.

**Herr Dr. Jain (BioMarin):** (Dolmetscher Herr Bentürk) Vielleicht kann ich auf die erste Frage antworten. Zu der zweiten Frage können dann die klinischen Kollegen vielleicht noch Stellung beziehen.

Die Studie begann mit 325 Patienten in der 001-Studie. Das muss hier also tatsächlich ein Tippfehler sein, wenn Sie irgendwo 353 gelesen haben.

Nach dieser Studie hatten wir einige Patienten, die in die klinische Studie übergegangen sind. Einige Patienten wurden weiter beobachtet. Nach der Zulassung gab es sehr viele Patienten, die dann in Behandlung gegangen sind. Die Daten aus MOR-001 wurden integriert, und die klinischen Studien wurden in die langfristige Observationsregistrierung eingebunden.

Das heißt, wir haben das Ziel, langfristige Beobachtungsdaten für alle Patienten zu haben, ganz gleich, wann sie mit der Behandlung angefangen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Eine Nachfrage, Herr Eyding.

**Herr Eyding:** Eine direkte Nachfrage dazu: Das heißt, dass aus der Studie 001 von Patienten, die Sie initial eingeschlossen haben, Patienten in andere Studien überführt worden sind, die dann eine Behandlung bekommen haben, irgendwo randomisiert worden sind usw. Das heißt, es ist gar kein Komplettsatz von nicht behandelten Patienten zum natürlichen Verlauf, sondern es ist ein bestimmtes Subset von Patienten, von denen wir hier Daten sehen, die eben nicht in andere Studien eingeschlossen worden sind. Ist das richtig? Sind das Patienten, die zum Beispiel auch in 004 eingeschlossen worden sind?

**Herr Dr. Jain (BioMarin):** (Dolmetscher Herr Bentürk) Im Kontext von Morquio A als sehr seltene Erkrankung ist es so, dass bei der MorCAP-Studie – das ist MOR-001– 10 Prozent der global geschätzten Gesamtpopulation abgebildet werden. Um mehr Patienten für klinische Studien zu finden, braucht man entsprechende Einschlusskriterien; das ist sehr schwierig. Einige Patienten sind in die klinische Studie überführt worden. Die Patienten, die für die langfristige Beobachtung übrig geblieben sind, wurden dann entsprechend gematcht, und dann wurden die Inklusions- und Exklusionskriterien entsprechend der klinischen Studie angewendet. Wir haben so die vergleichbare Population von 97 übrig behalten; das ist die 002-Vergleichspopulation zur ITT-Population. Sodann wurden die Patienten entfernt, die orthopädische chirurgische Eingriffe erhalten hatten, damit wir es mit einer geringeren Verzerrung in der Patientenpopulation zu tun hatten. Schließlich haben wir 79 Patienten, die verglichen wurden mit der modifizierten Per-Protocol-Population.

Der Beweggrund dafür, dass die Zahlen so zurückgegangen sind, liegt daran, dass einige Patienten die entsprechenden Tests nicht durchführen können. Einige Patienten konnten sie vielleicht nicht im entsprechenden Zeitraum absolvieren. Das Ziel bestand darin, die Population kompakt zu gestalten, damit so geringe Verzerrungen wie möglich auftreten. Das sind also Echtweltdaten. In diesem Kontext müssen diese Daten dann auch entsprechend gesehen werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Eine Nachfrage, Herr Eyding.

**Herr Eyding:** Noch eine Nachfrage zu der Auswertepopulation. Sie haben nach meinem Verständnis noch einmal diese MPP-Reduzierung vorgenommen. Ich weiß nicht, ob ich da richtig liege, Herr Kulig. Aber auch für die ITT-Population gab es in der MOR-001 erhebliche Drop-outs bezogen auf die 77 bzw. 79 Patienten. Wenn das Eingangskriterium das Vorhandensein von Langzeitdaten war, warum gibt es dann für alle Endpunkte keine vollständigen Daten, die zum Zeitpunkt eines Jahres berichtet worden sind? Zum Zeitpunkt zwei Jahre ist sowieso nichts mehr da, aber auch zum Zeitpunkt ein Jahr gibt es höchstens 79 Patienten in der Auswertung, für den 6-Minuten-Gehtest waren es 77, für andere waren es noch weniger in der ITT-Population. Das habe ich nicht verstanden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Schröder.

**Frau Schröder (BioMarin):** Sie erinnern sich vielleicht daran, dass wir auch erzählt haben, dass einige Patienten im Rollstuhl saßen. Diese Patienten können von Grund auf einfach keinen 6-Minuten-Gehtest machen. Bei anderen Patienten lag es daran, dass Beobachtungen entweder nicht in dem entsprechenden Fenster gemacht wurden, sodass man vergleichbare Daten hatte, oder es ist aus anderen körperlichen Gründen nicht möglich gewesen, diesen Test durchzuführen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Eyding, Sie hatten noch eine Frage.

**Herr Eyding:** Das Eingangskriterium war doch 30 bis 325 Meter Gehstrecke. Wenn die Patienten zu dem Zeitpunkt ein Jahr das nicht mehr machen konnten, dann hätten sie auf null gesetzt werden müssen, aber nicht fehlen; die Daten fehlen ja. Wenn ich Ihre Auswertestrategie richtig verstanden habe, haben Sie für Patienten, die den Gehtest nicht mehr machen konnten, eine Null eingesetzt, aber Sie haben jetzt einfach für eine erhebliche Zahl von Patienten gar keine Daten berichtet, auch keine Null. Das wäre ja das Relevante gewesen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Jain, bitte.

**Herr Dr. Jain (BioMarin):** (Dolmetscher Herr Bentürk) Ich glaube, es ist wichtig für den Kontext der Abnahme der Patientenzahlen in dem Arm mit dem natürlichen Krankheitsverlauf: Die geschätzte Abnahme von Patienten über diese zwei Jahre war beispielsweise dann auf der Grundlage von einer Abnahme von 40 Metern oder 14 Prozent beim 6-Minuten-Gehtest.

Einige Patienten haben also einen entsprechenden Rückgang gezeigt. Die haben dann einen entsprechend niedrigeren 6-Minuten-Gehtest-Ergebniswert als die anderen Teile der vergleichbaren Population. In der Population zum natürlichen Verlauf geht es um einen Rückgang von durchschnittlich 7 Meter pro Jahr bei diesem 6-Minuten-Gehtest. Das ist ein weiterer Grund für den Rückgang der Zahlen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Eyding? – Okay. Herr Kulig, Sie hatten sich eben noch gemeldet.

**Herr Kulig:** Eine kurze Nachfrage: Ein klassisches Matching, wie Sie es beschrieben haben, hat ja nicht stattgefunden. Sie sagten vorhin, Sie haben versucht, aus der MOR-004/005 die Kontrolldaten anzupassen nach den Einschlusskriterien, also Plural. Aber Sie haben lediglich, sage ich jetzt einmal, zwei Kriterien benutzt, wenn wir das richtig verstanden haben. Also die Altersklasse, dass die Kinder älter als fünf Jahre sein mussten, und dass die durchschnittliche Gehstrecke des 6-Minuten-Gehtests entsprechend den Einschlusskriterien angepasst wurde. Andere Faktoren wurden nicht angepasst? Das frage ich Sie, da Sie vom Matching der Einschlusskriterien sprachen. Wie gesagt, es war kein

klassisches Matching, sondern es wurden aus dem Pool der Längsschnittkohorte die Kinder mit diesen zwei besonderen Daten herausgesucht.

Die andere Frage ist noch folgende: Warum haben Sie die Daten wie diese Baseline-Daten oder auch Daten zur Verwendung von Rollstuhl und Gehhilfen nicht ursprünglich mit dem Dossier eingereicht, sondern erst jetzt mit der Stellungnahme? Bei der Nutzenbewertung haben wir gerade diese Daten zur Baseline zur Vergleichbarkeit sehr vermisst.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Jain, bitte.

**Herr Dr. Jain (BioMarin):** (Dolmetscher Herr Bentürk) Das Matching wurde durchgeführt, um die Zahl der Patienten entsprechend zu gewichten und auszubalancieren. Dafür war das sehr wichtig. Es ging darum, eine vergleichbare Kohorte an Patienten im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf zu haben, damit es dann einen Vergleich mit der klinischen Studie geben kann.

Das ist auch die Grundlage für einen Großteil der Hauptfaktoren, die tatsächlich zu einer Verzerrung der Daten hätten führen können. Dadurch, dass dann die entsprechend mit Operationen auftretenden Patienten entfernt wurden, wurde der Vergleich insgesamt gestärkt, indem ein maßgeblicher Verzerrungsfaktor reduziert wurde.

Um diesen Vergleich noch robuster zu gestalten, gab es einen Fokus auf die QW-QW-Populationen, das heißt, sie haben im Verlauf der 120 Wochen immer die entsprechend indizierte Dosierung erhalten, damit der Verzerrungsfaktor wegfällt, der sonst auftritt, wenn es einen Zeitverlauf hin zur indizierten Dosierung gibt.

Bei den anderen Verzerrungsfaktoren sind wir davon ausgegangen, dass sie eine geringere Auswirkung auf die Gesamtergebnisse haben würden im Vergleich zur Reduzierung der vergleichbaren Patientenkohorten, die sonst auf sehr geringe Zahlen zurückgegangen wären.– Dann würde ich die Klinikerinnen bitten, ob sie vielleicht noch ein Wort zur Vergleichbarkeit der Daten sagen könnten.

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

**Frau Dr. Lampe (Helios Kliniken Wiesbaden):** Ich habe die MOR-001-Studie an der Universität Mainz damals mit durchgeführt. Wir haben etwa 50 Patienten – ich habe es nicht genau im Kopf –, 49 der 50 Patienten damals eingeschlossen. Man muss dazusagen, dass das als Langzeitstudie geplant war, und die Patienten zum ersten Besuch auch sehr motiviert und engagiert gekommen sind. Aber für die Langzeit jedes Jahr zu Untersuchungen zu kommen für eine Studie, bei der keine direkte Therapie gemacht wird, war für die Patienten relativ schwierig. Ich denke, dass wir einige Patienten bzw. Patientendaten verloren haben, weil die Patienten nicht so motiviert waren, ein zweites, drittes, viertes Mal zu kommen. – Das noch einmal zu den Daten.

Zum anderen: Wenn ich die Daten der Patienten, die ich gesehen habe, vergleiche mit den Patienten unter Therapie im natürlichen Verlauf, erkennt man in der Tat eine Verbesserung auch der Lungenfunktion. Das erscheint hier vielleicht in Zahlen relativ wenig, aber für die Patienten bedeutet eine Verbesserung der Lungenfunktion, dass sie einen Satz sprechen können, ohne zwischendrin atmen zu müssen, dass sie eine normale Konversation führen können und nicht ständig außer Atem sind, dass die Patienten weniger beatmet werden müssen. Das hat Frau Dr. Karabul schon berichtet. Da haben wir zwei Patienten, bei denen ganz eindeutig ist, dass die Beatmungszeiten zurückgegangen sind.

Es ist natürlich schwer. Die Patienten haben durch den disproportionierten Minderwuchs, oft einen unheimlich kleinen steifen Thorax. Die Lunge, von der wir wissen, dass Ablagerungen stattfinden –

das ist auch publiziert – gerade bei Morquio A, so weit zu verbessern, dass man auf eine normale Lungenfunktion kommt, ist unheimlich schwierig.

Nichtsdestotrotz sind die Patienten jedenfalls vom klinischen Aspekt her, wenn ich vergleiche, welche Patienten ich vorher kannte – ich habe vorher auch in Langzeit diese Patienten ohne Therapie behandelt, also seit 2008 arbeite ich mit Morquio-Patienten und jetzt unter Therapie –, da sieht man schon klinisch, dass sich die Patienten deutlich bessern.

Vielleicht muss man eines dazusagen bzw. bei Morquio A verdeutlichen: Das ist eine fortschreitende Erkrankung. Jegliche Stabilisierung der Erkrankung ist für uns Mediziner ein großer Erfolg, weil sich die Gesundheit der Patienten eigentlich kontinuierlich verschlechtert. Soweit sich die Gesundheit der Patienten stabilisiert, ist das für uns einfach großartig.

Ich möchte noch einen Nachtrag zum Wachstum machen. Sie hatten gefragt: Wie lange muss man Patienten beobachten? Das ist für mich eine wirklich schwer zu beantwortende Frage. Ich habe Vergleiche bzw. Langzeitdaten zu anderen Mukopolysaccharidosen. Da ist es so, dass man bei vier Jahren schon Unterschiede oder auch ein deutliches Wachstum sieht. Da gibt es auch Daten zu MPS I, VI und II, die von den Symptomen der Erkrankung her vergleichbar sind, also Langzeitdaten über zehn Jahre, wo man deutlich sieht, dass die Patienten im Wachstum ein Benefit haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Lampe. – Frau Rissling.

**Frau Rissling:** Ich habe noch eine Frage zur Operationalisierung der Endpunkte. So liegt bei der MOR-005-Studie ein sogenanntes Study Reference Manual vor, wo die Durchführung der Tests genau beschrieben worden ist. Bei der MOR-001-Studie findet sich immer nur ein Verweis im Protokoll auf das Study Reference Manual. Es liegen aber keine Informationen vor, wie vergleichbar die Durchführung der Tests im Vergleich zur MOR-005-Studie durchgeführt worden sind. Können Sie etwas zur Operationalisierung der Endpunkte in der MOR-001-Studie sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? Frau Lampe? Oder Frau Karabul? Ich will niemanden zwingen. Es müsste nur irgendeiner etwas sagen.

**Frau Dr. Lampe (Helios Kliniken Wiesbaden):** Wenn ich Ihre Frage richtig verstanden habe, und zwar, ob die Durchführung der Tests in der MOR-005 übereinstimmte mit der in der MOR-004, dann kann ich das bestätigen. Für den 6-Minuten-Gehtest wurde ein bestimmter Flur in der Klinik bestimmt, der eine definierte Länge hatte, wo die Patienten gelaufen sind. Die Bedingungen zum 6-Minuten-Gehtest sind standardisiert, die wurden auch so genutzt, ebenso beim Rennen und beim Treppentest. Questionnaires sind natürlich Fragebögen, die ganz normal in beiden Gruppen gleich durchgeführt werden.

Was die Lungenfunktion betrifft, kann ich das nur von der Universität Mainz sagen, wo ich gearbeitet habe, da wurde die Lungenfunktion in der natürlichen Verlaufsbeobachtung und auch in der MOR-004 in derselben Abteilung mit denselben Mitarbeitern durchgeführt. Wir hatten relativ große Populationen. Wie ich bereits erwähnte, kann man sagen, dass die Daten vergleichbar sind und auch die Durchführung der Tests absolut miteinander vergleichbar ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Beantwortet das Ihre Frage, Frau Rissling? – Ja.– Weitere Fragen? – Herr Jain.

**Herr Dr. Jain (BioMarin):** (Dolmetscherin Frau Zweyrohrn) Ich wollte etwas hinzufügen: Die klinischen Aspekte bei MOR-001 entsprechen auch der 004 und der 005; das heißt, es gibt eine Kohärenz der Messungen, die durchgeführt wurden. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen? – Keine. Dann würde ich Ihnen die Gelegenheit geben, aus Ihrer Sicht die wesentlichen Punkte der letzten Stunde zusammenzufassen. Wer macht das? – Herr Look, bitte.

**Herr Look (BioMarin):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken, danke für die Moderation, danke für die Fragen zum Bereich der klinischen Studien, die wir jetzt diskutiert haben, insbesondere der MOR-005-Studie und der Vergleichskohorte aus der MOR HAQ 001, der Natural History Study. Ich hoffe, dass wir die Fragen haben so beantworten können, dass es bei Ihnen zu mehr Klarheit geführt hat, weil das ja das Ziel war, weswegen wir heute zusammensaßen.

Ich bin dankbar, dass die beiden Ärztinnen aus ihrer klinischen Sicht und Erfahrung erläutert haben, wie die Therapie tatsächlich für die Patienten in einzelnen Lebensbereichen hilft, die Krankheit zu stabilisieren und daraus eine verbesserte Lebensqualität zu ziehen, die sich darin widerspiegelt, dass die Patienten mehr Energie haben, was dazu führt, dass sie weniger Gehhilfsmittel brauchen, insbesondere weniger rollstuhlgebunden sind.

Für die Kinder und auch die Jugendlichen und Erwachsenen ist die Lebenssituation mit ihrer Grunderkrankung natürlich extrem einschränkend, wie Sie verstehen, was bei den Eltern zunächst dazu führt, dass diese natürliche Angst um die Zukunft ihrer Kinder haben. Soweit die Kinder alt genug werden und heranwachsen, kriegen sie auch Zweifel daran, wie sich ihr eigenes Leben weiterentwickelt, ob sie eine Perspektive haben, eine Ausbildung zu machen, eine Arbeit zu finden, ihr eigenes Leben gestalten zu können, eine Partnerschaft zu planen. All die Dinge, die wir aus dem MPS-VI-Bereich über eine etwas längere Zeit, in der wir jetzt therapieren, sehen, zeigen, dass aus Hoffnung eine positive Realität werden kann. Das ist eben der Sinn, warum Firmen im Bereich von sehr seltenen Krankheiten Medikamente entwickeln, die am Anfang natürlich immer auf der Grundlage sehr kleiner Datensätze zugelassen werden.

Ich verstehe, dass dies immer wieder zu vielen Fragezeichen und zu Unsicherheit in der Bewertung führt, ob das überhaupt etwas bringt. Aber ich denke, es ist ganz wichtig, dass die beiden Ärztinnen hier sind und haben erläutern können, dass es in der Realität etwas bringt und für die Menschen einen großen Unterschied macht, weil sie basierend auf einer besseren Perspektive und Einschätzung, wie sich ihre Krankheit entwickelt oder eben nicht fortentwickelt, sondern auf einem gewissen Stand stabilisiert werden kann, sich damit Chancen auf Hoffnung ergeben, die vorher so nicht da gewesen wären.

Ich danke Ihnen für die angeregte Diskussion. Ich hoffe, dass wir Sie inspirieren konnten, dem Medikament einen größeren Zusatznutzen zuzusprechen als vor drei Jahren oder jetzt fast vier Jahren. Wenn keine weiteren Fragen sind, danke ich Ihnen für Ihre Teilnahme.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung und auch für das Beantworten der Fragen. Ob es dann zur Inspiration führt, werden wir danach beraten.

Herzlichen Dank, dass Sie da waren. Damit ist diese Anhörung beendet. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 15.02 Uhr