

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Vestronidase alfa**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 12. Februar 2019  
von 14.48 Uhr bis 15.42 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)**:

Herr Anton  
Frau Richter

Angemeldete Teilnehmerin für das **Endokrinologikum Frankfurt**:

Frau Dr. Karabul

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Ultragenyx Germany GmbH**:

Herr Benkenstein  
Frau Gibson  
Herr Pulles  
Herr Schulze

Angemeldeter Teilnehmer der **Universitätsmedizin Mainz**:

Herr Prof. Dr. Beck

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Angemeldete Teilnehmerin für das **Zentrum für Seltene Erkrankungen Wiesbaden (ZSE Wiesbaden)**:

Frau Dr. Lampe

Beginn der Anhörung: 14:48 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlich willkommen, meine sehr geehrten Damen und Herren! Es geht jetzt um Vestronidase alfa, Mepsevii, zur Behandlung nicht-neurologischer Krankheitsanzeichen der MPS VII, hier konkret: Sly-Syndrom. Wir haben es mit einem Orphan zu tun, deshalb gibt es eben auch keine zweckmäßige Vergleichstherapie. Wenn man sich die Patientenzahl weltweit anschaut, stellt man fest, dass wir es sogar mit einem Ultra-Orphan zu tun haben. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Ultragenyx Germany GmbH Stellung genommen hat. Des Weiteren haben als klinische Sachverständige Dr. Nesrin Karabul, Dr. Christina Lampe und Herr Professor Dr. Beck sowie der vfa und der BPI dazu Stellung genommen.

Bevor ich die Anwesenheit feststelle – das muss ich tun, da wir Wortprotokoll führen –, weise ich darauf hin, dass Sie bitte gleich das Mikrofon benutzen und Ihren Namen, das entsendende Unternehmen oder die Institution nennen, damit das entsprechend im Protokoll vermerkt werden kann. Es müssten für den pharmazeutischen Unternehmer hier sein: Herr Benkenstein, Frau Gibson, Herr Pulles und Herr Schulze. Dann müssten anwesend sein Herr Professor Beck von der Universität Mainz, Frau Dr. Karabul vom Endokrinologikum Frankfurt, Herr Anton vom BPI, Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner vom vfa und Frau Dr. Lampe vom Zentrum für Seltene Erkrankungen. Jetzt habe ich alle aufgerufen.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte seines Dossiers und der Dossierbewertung einzugehen. Danach haben wir eine Reihe von Fragen, die wir mit Ihnen und den klinischen Experten erörtern. Aber zunächst würde ich gerne hören, wie Sie das zusammenfassend sehen. Wer möchte das machen? – Herr Schulze, bitte.

**Herr Schulze (Ultragenyx):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Mein Name ist Rüdiger Schulze. Ich bin Geschäftsführer der deutschen Niederlassung der Firma Ultragenyx. Mit mir sind heute hier: Herr Tom Pulles aus unserem europäischen Hauptsitz in Basel, wo er der medizinische Leiter ist, Frau Lydia Gibson von der Firma SKC, die in unserem Auftrag das Dossier zur Nutzenbewertung verfasst hat, und Herr Benkenstein aus unserer medizinischen Abteilung in Deutschland.

Ich möchte aufgrund der knappen Zeit auf eine Vorstellung unseres Unternehmens verzichten und direkt zum Thema kommen – Mukopolysaccharidose Typ VII – und zu der Bewertung der von uns vorgelegten Evidenz für Vestronidase alfa zur Behandlung dieser Erkrankung. Sie haben sich ja in diesem Kreis schon häufiger mit Medikamenten zur Behandlung seltener Erkrankungen beschäftigt. MPS VII gehört sicherlich zu den seltensten Erkrankungen, die hier jemals behandelt worden sind; denn weltweit sind derzeit nur 74 Patienten bekannt. Ich erwähne dies deswegen, da die extreme Seltenheit dieser Erkrankung und auch ihr patientenindividuell sehr unterschiedlicher Verlauf die Gewinnung medizinischer Evidenz besonders erschweren.

MPS VII ist eine in jedem Fall sehr schwere und progredient verlaufende Erkrankung. Die Anhäufung von Intermediaten des Glykosaminoglykan-Katabolismus führt zu der für diese Erkrankung charakteristischen Ausscheidung dieser Substanzen im Urin und beschädigt zahlreiche Organe, was sich für die Patienten in sehr belastenden Symptomen äußert. So leiden die meisten Betroffenen unter schweren Knochendeformationen, die die Beweglichkeit einschränken. Oft sind die Patienten schon als Kinder auf Gehhilfen oder einen Rollstuhl angewiesen. Die eingeschränkte Lungenfunktion erfordert in vielen Fällen eine künstliche Sauerstoffzufuhr und beeinträchtigt die Beweglichkeit der Patienten zusätzlich. Viele Patienten leiden unter Entwicklungsstörungen somatischer und neurologischer Natur,

also unter Kleinwüchsigkeit und kognitiven Einschränkungen. Die Sehfähigkeit ist durch Hornhautein-  
trübung bei den meisten Patienten eingeschränkt, ebenso das Gehör. Herzbeschwerden sind sehr häu-  
fig und zählen zu den häufigsten Todesursachen bei MPS VII. Viele Patienten versterben schon als  
Kleinkind; die Lebenserwartung ist gering.

Sie erkennen an der Vielzahl der oft sehr schwer ausgeprägten Manifestationen, dass MPS VII die  
Patienten und ihre Angehörigen in einem extremen Ausmaß belastet. Mit Vestronidase alfa stellen wir  
diesen Patienten jetzt erstmals eine spezifische Therapie zur Behandlung dieser seltenen Erkrankung  
zur Verfügung. In unsere Studien haben wir mehr als 30 Prozent aller weltweit bekannten Patienten  
eingeschlossen. Die zulassungsbegründende Phase-III-Studie hat nicht nur eine hundertprozentige bi-  
ologische Ansprechrate nachgewiesen, sondern auch positive klinische Ergebnisse und ein günstiges  
Sicherheitsprofil.

Ich möchte insbesondere den Multi Domain Responder Index, MDRI, hervorheben, den wir als sekun-  
dären Endpunkt gewählt haben, um der Verschiedenartigkeit der Symptome von Patienten mit MPS VII  
Rechnung zu tragen. Darin liegt ein Unterschied zu Ihnen vielleicht bekannten Zulassungsstudien für  
andere Enzyersatztherapien, die für andere Mukopolysaccharidosen zugelassen sind. Der G-BA hat  
den MDRI als Endpunkt zurückgewiesen, weil darin zwei Domänen enthalten sind, die nach Ansicht  
des G-BA als nichtpatientenrelevant einzuschätzen sind. Aus diesem Grund haben wir eine Neube-  
rechnung des MDRI vorgelegt, in der wir auf die zurückgewiesenen Domänen verzichtet haben. Die  
Ergebnisse sind signifikant. Das Intention-to-Treat-Prinzip wurde konsequent umgesetzt, eine ergeb-  
nisgesteuerte Berichterstattung liegt nicht vor.

Wir sind davon überzeugt, dass das von uns gewählte anspruchsvolle und auch von den Zulassungs-  
behörden akzeptierte Zulassungsdesign die bestmögliche Evidenzqualität hervorgebracht hat, die man  
bei diesem Krankheitsbild erreichen kann. Es konnte nicht bei jedem Patienten jeder Endpunkt erhoben  
werden, zum Beispiel waren einige Patienten nicht gehfähig, sodass kein Six-Minute-Walk-Test durch-  
geführt werden konnte. Andere Patienten konnten infolge kognitiver Beeinträchtigung bestimmte Tests  
nicht absolvieren. Umso positiver sind die Ergebnisse zu bewerten: In jeder Domäne wurde mindestens  
eine Stabilisierung im Vergleich zur Baseline des Patienten festgestellt, was bei einer chronisch pro-  
gredient verlaufenden Erkrankung als Erfolg anzusehen ist und auch in der Fachinformation von Mep-  
sevii als Erfolg definiert wird. Das Ausmaß der Verbesserung, das wir im Six-Minute-Walk-Test und im  
BOT-2 nachweisen konnten, ist mindestens ebenbürtig mit den Ergebnissen von Enzyersatzthera-  
pien für anderen Mukopolysaccharidosen.

Wie bedeutend diese Verbesserungen für das tägliche Leben von Patienten sein können, würde ich  
Ihnen gerne anhand eines Beispiels eines 14-jährigen Mädchens mit MPS VII, das an unserer Phase-  
III-Studie teilgenommen hat, veranschaulichen. Diese Patientin war schwer betroffen und litt an einer  
ausgeprägten Beeinträchtigung des Bewegungsapparats. Dazu zählten unter anderem Kleinwüchsig-  
keit, Kyphose, Skoliose, Hüftdysplasie, multiple Gelenkkontrakturen, Entwicklungsverzögerungen, Atem-  
und Herzbeschwerden. Nach 24 Wochen Behandlung verbesserte sich diese Patientin im Six-Minute-  
Walk-Test um 83 Meter, was einer Steigerung um mehr als 25 Prozent entspricht. Zur Baseline ent-  
sprachen die motorischen Fähigkeiten dieser 14-jährigen Patientin denen eines vierjährigen Kindes.  
Sie erreichte im BOT-2 in der Grobmotorik eine Verbesserung um vier Punkte. Was dieser abstrakte  
Wert nach Aussage der Mutter dieses Mädchens bedeutete, war, dass sie dazu in die Lage versetzt  
wurde, selbstständig vom Boden aufzustehen, sich alleine die Schuhe zubinden konnte, keine Knie-  
schmerzen mehr verspürte und auch mehr Ausdauer hatte. Das stimmt mit den Beobachtungen über-  
ein, der im Echo nachgewiesenen Steigerung der linksventrikulären Ejektion und einer reduzierten Fati-  
gue.

Wir sind heute hier, um die vorliegende Evidenz zu bewerten und über den zu erwartenden Nutzen einer Enzymersatztherapie mit Vestronidase alfa zu diskutieren. Ich möchte Ihnen vorschlagen, dabei ein besonderes Augenmerk auf die klinische Anwendung und die Perspektive der betroffenen Familien zu legen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Ich schaue einmal in die Runde. Herr Kulig von der Fachberatung Medizin, bitte schön.

**Herr Dr. Kulig:** Wir haben ein paar Fragen, unter anderem zur statistischen Auswertung des Parallelgruppenvergleichs. Wir sehen – Sie haben es ja auch gesagt –, dass es ein Ultra-Orphan ist und es natürlich nicht so viele Patienten gibt. Es ist daher erst einmal anzuerkennen, dass Sie sich überlegt haben, doch noch einen Gruppenvergleich zu machen.

Zunächst einmal möchte ich wissen, ob wir Ihr Modell, Ihr Vorgehen, so weit richtig verstanden haben; ich möchte auch auf zwei, drei Kritikpunkte unsererseits eingehen. Dieses Generalized-Estimating-Equation-Modell, das Sie benutzt haben, kann man sowohl für intraindividuelle Vergleiche als auch für Parallelgruppenvergleiche anwenden. Normalerweise ist es ja so, dass dieses Modell einen gemittelten Unterschied zwischen den beiden zu vergleichenden Gruppen über alle Messzeitpunkte macht. Wir hatten den Eindruck, dass Sie bei den Ergebnissen dieser Parallelgruppenvergleiche immer nur diesen einen Messzeitpunkt, also bis Woche 8 oder Woche 16, und nicht die Mittelung über alle Messzeitpunkte gemacht haben. Das ist meine erste Frage.

Aber das eigentliche Problem ist, dass die Beobachtungen der Patienten nicht wirklich unabhängig sind. Sie vergleichen die Wirkung von Vestronidase bei 12 Patienten und machen einen Parallelgruppenvergleich mit einem Placebo. Letztendlich sind es aber dieselben Patienten, die nur zu einem späteren Zeitpunkt Vestronidase bekommen. Sie schreiben zwar, dass Sie eine Kovarianzstruktur für die korrelierten Daten verwendet haben; aber eigentlich ist diese Kovarianzstruktur bei diesem Modell wegen der Messhäufigkeiten, also wegen der vielen Messzeitpunkte, nötig. Es ist nicht vorgesehen, dass Patienten doppelt gezählt werden. Deswegen ist die Frage: Wie kommen Sie zu der gewählten symmetrischen Kovarianzstruktur? Wie ist Ihre Einschätzung: Denken Sie, dass Sie mit diesem Modell überhaupt adäquat diese Doppelbewertung, Doppelzählung der Patienten adressiert haben? Und wie valide und aussagekräftig schätzen Sie aufgrund dieser Problematik Ihre Ergebnisse ein?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte die Frage beantworten? – Bitte schön, Frau Gibson.

**Frau Gibson (Ultragenyx):** Wir gehen davon, dass das Modell durchaus valide war, um diese Effekte entsprechend nachzuweisen. Das Modell enthält einen Term, der auch die Gruppenzugehörigkeit der Patienten mit modelliert. Zusätzlich ist zu sagen, dass wir es mit einer doch recht kleinen Stichprobe von 12 Patienten zu tun haben. Das heißt, einen extra Term in das Modell aufzunehmen, hätte uns vor das Problem eines Overfit gestellt, was wir natürlich vermeiden wollten. Speziell für unseren primären Endpunkt, die Reduktion in der Ausscheidung der GAGs, haben wir eine so hohe statistische Power erreichen können und die Effekte sind so solide, dass man davon ausgehen kann, dass, auch wenn man noch einen extra Term hinzugenommen hätte, wir trotzdem die Effekte entsprechend hätten nachweisen können. Aber richtig ist: Wir haben einen Term, der die Gruppenzugehörigkeit berücksichtigt.

**Herr Dr. Kulig:** Sie sprechen von diesem großen Effekt oder p-Wert, wie auch immer. Wenn Sie doppelt korrelierte Daten nehmen, kann es natürlich auch sein, dass, wenn die Varianz klein ist, Sie auch aufgrund dessen zu einer besseren statistischen Signifikanz kommen. Für mich reicht das jetzt noch nicht

ganz als Begründung Ihrer Einschätzung, das Modell als gut und robust zu betrachten. Das ist das eine.

Zum anderen. Haben wir das richtig verstanden, dass Sie nicht die gemittelten Werte aus den 8, 16, 24 Wochen – Sie haben das Modell ja zu drei Zeitpunkten gerechnet – genommen haben, sondern immer nur die Werte zu dem Zeitpunkt 0, zwischen 0 bis 8, 0 bis 16 und 0 bis 24 Wochen? Daran anschließend die Frage: Warum haben Sie diese Berechnung erst post hoc für patientenrelevante Endpunkte gemacht und nicht von Anfang an geplant, also nicht nur für uGAG, sondern auch für die anderen jetzt nachgereichten Endpunkte?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Bitte schön, Frau Gibson.

**Frau Gibson (Ultragenyx):** Ich möchte zunächst die Frage nach dem Aufbau des Modells beantworten. Es stimmt: Wir haben das Modell so konzipiert, dass wir für jeden Zeitpunkt innerhalb der ersten vier Wochen einen Wert generiert haben, ohne über alle Zeitpunkte zu mitteln.

**Herr Pulles (Ultragenyx):** Wenn ich Sie richtig verstanden habe, war Ihre Frage, warum die patientenrelevanten Endpunkte ausgenommen sind. Primärer Endpunkt war uGAG, sekundär waren es MDRI-Parameter. In den tertiären waren die patientenrelevanten. Wir haben eine primäre und sekundäre Analyse gemacht, und nachher haben wir die tertiären analysiert.

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

**Herr Dr. Kulig:** Meine Frage zielt auf die Auswahl. Es war ja eine Post-hoc-Analyse der patientenrelevanten anderen Endpunkte. Es gab noch weitere sekundäre Endpunkte. Wieso fiel die Auswahl gerade auf diese? Und wieso wurde nicht vorher festgelegt, dass dieses Modell nicht nur für den einen Endpunkt, den Laborwertendpunkt, sondern auch für andere Endpunkte gemacht wird? Warum diese Auswahl, und wieso post hoc?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schulze.

**Herr Schulze (Ultragenyx):** Sie fragen, wie die Auswahl der sekundären Endpunkte zustande gekommen ist. Fasse ich so Ihre Frage richtig auf?

**Herr Dr. Kulig:** Sie versuchen ja, einen Parallelgruppenvergleich zu machen, haben aber wesentlich mehr als diese zwei Endpunkte, für die sie diesen Parallelgruppenvergleich gemacht haben. Wir fragen uns: Warum haben Sie ausgerechnet diese beiden, die post hoc festgelegt wurden, genommen und nicht andere? Weil die Ergebnisse am besten waren – sage ich jetzt im Nachschub einmal salopp –, oder warum? Das wurde ja nicht a priori festgelegt. Wie gesagt: Es geht um die Auswahl.

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

**Frau Gibson (Ultragenyx):** Wir haben es mit dem Problem zu tun, dass wir eine sehr geringe statistische Power haben. Deswegen, um die Aussagekraft zu gewährleisten, waren diese ganzen Parallelgruppenvergleiche a priori nur für den primären Endpunkt geplant, für den auch eine statistische Power von 100 Prozent erreicht werden konnte. Die weiteren Parallelgruppenanalysen wurden im Zuge der EMA-Zulassung post hoc durchgeführt. Aber auch da wurde anerkannt, dass die Aussagekraft dieser Parallelgruppenvergleiche aufgrund der geringen Patientenzahl und der geringen statistischen Power eher beschränkt ist.

**Herr Dr. Kulig:** Danke. – Ich übergebe für zwei weitere Fragen an meine Kollegin.

**Frau Dr. Rissling:** Zu dem Parallelgruppenvergleich habe ich noch eine Frage, und zwar: Wie vergleichbar waren die Baseline-Werte zwischen der Placebogruppe und der Interventionsgruppe? Wir konnten sowohl in den Studienunterlagen und im Dossier als auch in den schriftlichen Stellungnahmen dazu leider keine Informationen finden. Eine weitere Frage ist: Wie war der Baseline-Zeitpunkt in der Placebogruppe definiert?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schulze.

**Herr Schulze (Ultragenyx):** Dazu muss ich vielleicht noch einmal grundsätzlich anmerken, wie unsere Phase-III-Studie aufgebaut war. Sie enthielt keine Placebogruppe im eigentlichen Verständnis. Vielmehr hat jeder Patient auch Verum bekommen, und zwar für unterschiedliche Zeiträume. Es hat also eine Randomisierung auf vier verschiedene Gruppen stattgefunden, von denen jeweils drei Patienten zu unterschiedlichen, vorher definierten Zeitpunkten in die Verum-Behandlung wechselten, natürlich ohne zu wissen, wann. Deswegen kann man hier eigentlich nicht von einer Placebogruppe sprechen. Vielmehr waren praktisch die Baseline-Werte die Vergleichsgröße.

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

**Frau Dr. Rissling:** Welchen Baseline-Wert haben Sie denn aus der Placebobehandlung genommen? Haben Sie alle Werte genommen, die Sie ermittelt haben, oder haben Sie den letzten Wert der Placebobehandlung genommen?

**Frau Gibson (Ultragenyx):** Die Baseline für die Placebobehandlung war der Mittelwert der Screening-Visiten, und der Baseline-Wert für die Behandlungsphase war der letzte Wert, der unter Placebo gemessen wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Weitere Fragen?

**Frau Dr. Rissling:** Ich habe noch eine Frage zu der Operationalisierung der Endpunkte. Sie haben uns das Study Manual im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zugeschickt, so konnten wir die Operationalisierung für bestimmte Endpunkte nachvollziehen. In dem Study Manual wird aber für bestimmte Endpunkte wie den Sechs-Minuten-Gehstreckentest oder auch für den BOT-2 auf ein Clinical Evaluator Manual verwiesen, das wir in den Unterlagen nicht identifizieren konnten. Deswegen meine Frage, ob Sie die Operationalisierung noch einmal erläutern könnten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? Wieder Frau Gibson? – Ja.

**Frau Gibson (Ultragenyx):** Habe ich das richtig verstanden, dass Sie die Durchführung einfach gerne noch einmal erläutert haben möchten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja.

**Frau Gibson (Ultragenyx):** Das Wichtige dabei ist, glaube ich, dass es dieses Manual gab, das heißt, es war ein standardisiertes Verfahren. Die Prüfärzte und durchführenden Physiotherapeuten wurden entsprechend geschult, wie dieser Test durchzuführen war. Jeder Patient wurde instruiert, einen vorher abgemessenen Korridor entlangzugehen. Da wir es mit einer recht jungen Population zu tun hatten, durften die Durchführenden dabei auch motivierende Worte verwenden. Dann wurde gemessen, wie

viele Meter jeder Patient innerhalb von sechs Minuten gehen konnte. Nach zwei Minuten wurde ein Zwischenwert gemessen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay? – Ja. – Dann eine Frage an die Kliniker, Herr Professor Dr. Beck, Frau Dr. Lampe, Frau Dr. Karabul: Wie ist die Relevanz des hier in Rede stehenden Wirkstoffs in der Praxis? Wie erleben Sie das? Haben Sie überhaupt schon Patienten gesehen – ich weiß es nicht; das ist keine böartige Frage –, die unter dieser Behandlung stehen? Wie ist der Unterschied zu den klassischen Therapieregimen? Ich frage das, damit wir dafür ein bisschen ein Gefühl bekommen; wobei „Gefühl“ natürlich nicht der Gradmesser unserer Bewertungen ist. Es geht eher um eine Abrundung zu dem, was der pharmazeutische Unternehmer gesagt hat. – Herr Professor Dr. Beck.

**Herr Prof. Dr. Beck (Universitätsmedizin Mainz):** Ich kenne zwei Patienten noch aus der Zeit vor Beginn der Therapie und konnte mir einen Eindruck verschaffen, wie schwer sie von der Krankheit betroffen sind. Das ist unterschiedlich: Bei den einen steht die Skelettveränderung im Vordergrund, bei anderen die kognitiven Defizite. Ich kenne auch einige Fälle aus der Literatur. Wir haben im Labor noch mehr Patienten diagnostiziert, die ich aber nicht alle gesehen habe. Die Ergebnisse halte ich für klinisch deutlich relevant, weil sie zu einer Verbesserung führen. Eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität wird man sicherlich erst nach vielen Jahren sehen können. Ich glaube, Frau Dr. Lampe hat dazu auch noch einiges zu sagen.

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

**Frau Dr. Lampe (ZSE Wiesbaden):** Der Sechs-Minuten-Gehstreckentest wird bei fast allen Enzymer-satztherapie-Zulassungsstudien als Ausdauertest genutzt. Der Test hat seine Schwächen, das habe ich auch in meiner Stellungnahme dargelegt. Wenn man kardiale Probleme hat, hat man natürlich eine schlechtere Ausdauer, genauso bei einer pulmonalen Beteiligung oder bei Gelenkkontrakturen oder wenn man an diesem Tag Schmerzen hat. Bei diesem Test müssen Kinder sechs Minuten laufen, und zwar kontinuierlich und möglichst gleichmäßig. Das ist nicht so einfach. Allerdings hat sich auch in anderen Zulassungsstudien bei Patienten mit Mukopolysaccharidosen gezeigt, dass es in der Tat ein Test ist, mit dem die Ausdauer gemessen werden kann und der Veränderungen aufzeigt. Wir benutzen den Test auch im klinischen Alltag, und zwar alle sechs Monate, um ein klinisches Follow-up zu haben. Warum sich die Ergebnisse des Tests verändern, zum Guten oder zum Schlechten, ist an uns Ärzten, herauszufinden. Es ist ein Test, der im klinischen Alltag tatsächlich angewendet wird und ein gutes Maß der Ausdauer angibt, trotz Schwächen, die man nennen muss.

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

**Frau Dr. Karabul (Endokrinologikum Frankfurt):** Ich möchte gerne etwas zur Belastung der Familie sagen. Im Englischen sagt man: „A burden of the family“, also die Belastung der Familie. Ich verweise besonders auf das 14-jährige Mädchen, das sich plötzlich seine Schuhe binden konnte. Viele Eltern, auch bei den internationalen Patienten, haben nach Woche 8 oder Woche 16 ganz klar gesagt, dass es zu einer unglaublichen Entlastung geführt hat. Auch die Schulterbeweglichkeit – später wurde sie herausgenommen; das hat mich überrascht, und ich persönlich finde es schade – ist wichtig; denn es ist ein Unterschied, ob ein Kind oder ein Adoleszenter ein Glas aus dem Regal holen kann und sich selber Wasser einschenken kann oder nicht. Das ist ein immenser Fortschritt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kulig, haben Sie eine Nachfrage dazu oder eine allgemeine Frage?



**Herr Dr. Kulig:** Das würde hier ganz gut passen.

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

**Herr Dr. Kulig:** Da wir jetzt bei dem klinischen Erscheinungsbild der Krankheit sind, stelle ich noch einmal die Frage: Wie lange wäre es nach Ihrer Einschätzung wichtig, die Patienten zu beobachten, um bei der Anwendung des neuen Wirkstoffs Vestronidase einen Effekt zu sehen? Dass man anhand der Urinausscheidung gegebenenfalls relativ schnell etwas sieht, kann ich noch verstehen, aber bei den anderen ist mir das nicht so klar. Ab wann könnten, nach Ihrer Einschätzung, Effekte überhaupt sichtbar werden?

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

**Frau Dr. Lampe (Zentrum für seltene Erkrankungen):** Es gibt so wenige Patienten, dass ich gestehen muss, dass ich auf Erfahrungen mit MPS-VII-Patienten nicht rückschließen kann. Aber MPS VII ist sehr ähnlich zu MPS II und MPS I; ich behandle etwa hundert Patienten mit diesen Krankheiten. Ich habe also Erfahrung mit dem Krankheitsbild an sich. Man muss sagen: Die Größe von Organen wie Leber und Milz verändert sich sehr schnell. Mit der Enzymersatztherapie kann man bei Organvergrößerungen sehr schnell einen Effekt sehen. Ob die Leber oder die Milz kleiner sind, hat natürlich auf die Lebensqualität des Patienten erst einmal keinen großen Einfluss. Aber schlecht durchblutete Organe oder Gelenke, Hornhaut usw. brauchen natürlich eine gewisse Zeit, bis ein Effekt zu sehen ist. Auch kardial weiß man von anderen Enzymersatztherapien bei Mukopolysaccharidosen, dass es zum Teil zwei bis drei Jahre dauert, bis man einen Effekt sieht. Man darf nicht vergessen: Schäden, die irreversible sind, sind nicht mehr rückgängig zu machen. Das heißt, das, was wir hoffen können zu erreichen, ist eine Stabilisierung und kein Fortschreiten der Erkrankung. Ich denke, aufgrund der Erfahrung bei anderen MPS-Formen, dass man zumindest ein bis zwei Jahre braucht, um in vielen Bereichen einen Erfolg zu sehen. Möglicherweise kann Professor Beck dazu noch etwas sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Beck.

**Herr Prof. Dr. Beck (Universitätsmedizin Mainz):** Ich möchte ergänzen: Das wird von Patient zu Patient unterschiedlich sein. Vor vielen Jahren ist eine Publikation erschienen, in der ein kleiner Junge beschrieben wird, der auf Basis von Compassionate Use das Enzym bekommen hat. Er hatte eine schwere Lungenerkrankung. Innerhalb weniger Monate war der Sauerstoffbedarf rückläufig. Das heißt, es wird Patienten geben, deren Lunge schnell reagieren wird, bei anderen das Skelett. Dass die Lebensqualität insgesamt messbar besser wird und sich alle Funktionen verbessern, das wird – ich habe es schon gesagt – eine längere Zeit dauern. Das gilt für alle. Aber es kann von Patient zu Patient unterschiedlich sein, wie sie auf das Medikament reagieren. Das ist eben in der Heterogenität der Patienten implementiert.

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

**Frau Teupen:** Sie hatten ja schon etwas zu dem Sechs-Minuten-Gehstreckentest gesagt und zu dessen Wichtigkeit. Können Sie noch weitere Aussagen zu den anderen Endpunkten, über die wir gerade diskutiert haben, zum Beispiel zum MDRI, treffen? Ich frage auch nach der Relevanz der uGAG, die primärer Endpunkt war. Können Sie etwas zur Korrelation sagen? Gibt es noch andere Endpunkte – Schulterbeweglichkeit war auch wichtig, wie ich gehört habe –, zu denen Sie etwas ausführen können?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann dazu etwas ausführen?

**Herr Pulles (Ultragenyx):** Als kombinierte Endpunkte haben wir MDRI zusammengestellt. Wir haben die anderen MPS Clinical Trials, die schon stattgefunden haben, angeschaut. Aufgrund der Heterogenität der Krankheit haben wir alles zusammengenommen und aus der entsprechenden Literatur die sechs Domänen zusammengestellt. Was wir bei den anderen MPS, I, II und VI, gesehen haben, ist, dass sie zusammengenommen klinisch relevant sind, auch wenn sie bei den anderen MPS-Patienten andere primäre Endpunkte genommen haben. Deswegen haben wir das zusammengenommen. Das Studiendesign war ohne spezielle Patientenkriterien. Wegen der Heterogenität haben wir mehrere Domänen eingeschlossen. Wir haben die klinische Relevanz der anderen Studien mit einbezogen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Pulles. – Frau Teupen noch einmal.

**Frau Teupen:** Ich richte die Frage nach der Relevanz des Endpunkts uGAG auch noch einmal an die Experten.

**Herr Prof. Dr. Beck (Universitätsmedizin Mainz):** Dazu kann ich sagen: Die Ausscheidung von Glykosaminoglykanen ist ja ein Biomarker. Wenn man nur die Biomarker nehmen würde, wäre es ganz leicht, für alle klinischen Studien eine Zulassung zu bekommen; aber es ist eben ein Biomarker.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Eben.

**Herr Prof. Dr. Beck (Universitätsmedizin Mainz):** Die Zulassungsbehörden fragen nach klinischer Relevanz. Die Glykosaminoglykan-Ausscheidung ist bei allen klinischen Studien ganz schnell zurückgegangen. Auch bei anderen Studien, zu Morbus Fabry usw., sind die Biomarker die empfindlichsten Marker, die immer ganz schnell auf die Behandlung reagieren. Es wäre toll, wenn das bei der Zulassung anerkannt würde. Aber gut, es ist kein klinischer Parameter. Zur Relevanz: Es zeigt ganz klar eine klinische Wirksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Karabul.

**Frau Dr. Karabul (Endokrinologikum Frankfurt):** Von den Urin-GAGs wissen wir, dass sie sogar teilweise nach der ersten Infusion schon reduziert sind. Das haben wir ganz oft untersucht. Wir sehen natürlich den positiven klinischen Wert nicht sofort nach der ersten Enzymersatztherapie. Deshalb ist auch das, was Ihr Kollege eben angesprochen hat, richtig: Man braucht schon ein bis zwei Jahre, um den Effekt zu sehen, besonders am Skelett oder an der Lunge. Bei jemandem, der sehr schwer an der Lunge betroffen ist, sieht man auch sehr schnell den klinischen Effekt. Aber wenn jemand milde betroffen ist, braucht es ein Jahr, um eine Normalisierung zu sehen.

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

**Frau Dr. Müller:** Ich wollte eigentlich das Gleiche fragen wie Frau Teupen, hätte aber zu zwei Punkten noch detaillierte Nachfragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, machen Sie.

**Frau Dr. Müller:** Einmal zur Glykosaminoglykan-Konzentration im Urin. Sie haben sich schon dazu geäußert und gesagt, dass das ein Laborparameter ist. Jetzt ist die Frage: Wird er ansonsten, in der Diagnostik oder auch zur Prognosestellung, in irgendeiner Art und Weise in der Praxis verwendet? Das ist meine erste Frage. Danach kommt noch eine zweite.

**Herr Prof. Dr. Beck (Universitätsmedizin Mainz):** Das kann ich beantworten. Früher, also vor 30, 40 Jahren, war die Glykosaminoglykan-Ausscheidung die einzige Möglichkeit zur Diagnose. Inzwischen ist es eine Screeningmethode, um festzustellen: Ist das überhaupt eine Mukopolysaccharidose? Eine weitere Diagnostik erfordert natürlich die Enzymbestimmung. Heutzutage wird das durch die Genanalyse ergänzt. Ob es eine Korrelation gibt zwischen der Ausscheidung von Glykosaminoglykanen und der Schwere der Erkrankung, wird immer wieder untersucht. Das wurde für die MPS-VI-Erkrankung ganz gut belegt. Für MPS VII fehlen einfach die Zahlen, um es vernünftig korrelieren zu können. Aber – das kann man sagen –: Die Ausscheidung ist bei allen Patienten signifikant erhöht. Ein normaler Wert der Glykosaminoglykan-Ausscheidung spricht schon grundsätzlich gegen eine Mukopolysaccharidose. Bei Morbus Morquio ist es bei erwachsenen Patienten etwas anders; aber bei MPS VII werden vermehrt Glykosaminoglykane ausgeschieden.

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

**Frau Dr. Müller:** Ich fasse noch einmal zusammen: Es ist heutzutage Teil der Diagnosestellung zusammen mit dem Gentest. Früher war es der Diagnoseparameter. Bei einer verwandten, etwas häufigeren Form der Erkrankung, nämlich MPS VI, sehen Sie eine Korrelation mit der Prognose; aber hier gibt es zu wenig Patienten insgesamt, um überhaupt eine Aussage treffen zu können.

**Herr Prof. Dr. Beck (Universitätsmedizin Mainz):** Ganz genau.

**Frau Dr. Müller:** Es ist aber Teil der Diagnostik.

**Herr Prof. Dr. Beck (Universitätsmedizin Mainz):** Ein Teil, genau.

**Frau Dr. Müller:** Das war meine erste Frage. Ich habe noch eine Frage zu zwei weiteren Endpunkten. Hier wurde schon nach der multidimensionalen klinischen Symptomatik gefragt. Ich frage jetzt zu einem Teil davon, nämlich zu der forcierten Vitalkapazität oder auch zu FEV1. Welche Relevanz sehen Sie in dieser Indikation, gerade auch vor dem Hintergrund, dass Probleme mit der Lungenfunktion durchaus zum Tode führen können? Der zweite Punkt betrifft das Wachstum. Es gibt – das haben Sie berichtet – große Probleme beim Wachstum, also Wachstumsstörungen. Wie sehen Sie die Patientenrelevanz von Wachstum in dieser Indikation?

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

**Frau Dr. Karabul (Endokrinologikum Frankfurt):** Von anderen Enzyersatztherapien wissen wir, dass, wenn die Enzyersatztherapie vor dem 12. Lebensjahr beginnt, das heißt, bevor die Wachstumsfugen verschlossen sind, die Kinder gut wachsen können und ihre altersspezifischen Perzentile erreichen. Aber wenn die Kinder ab dem 12. Lebensjahr, mit Beginn der Pubertät, auf die Enzyersatztherapie eingestellt werden, stagniert diese. Als wir die Patienten gefragt haben: „Was wünscht ihr euch denn von der Enzyersatztherapie?“, war die Antwort der erwachsenen Patienten: Wachstum, normale Größe. – Darauf konnten wir ganz klar sagen: Bei einem 24-Jährigen, der 1,40 Meter groß ist, können wir nichts erreichen. – Ich möchte noch ergänzend etwas zu den Urin-GAG sagen: Es ist ganz klar bei allen MPS-Arten so, dass, wenn initial eine erhöhte uGAG-Ausscheidung vorliegt – das ist ja eine Speicherung dieser komplexen Zucker –, auch der Schweregrad der Erkrankung größer ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Müller.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank für die Auskunft. Sie haben jetzt gesagt, dass das Wachstum für die Patienten relevant ist, sie wünschen sich das von der Enzyersatztherapie am allermeisten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das tue ich auch.

**Frau Dr. Müller:** Das ist eine wichtige Information. Bis wann Wachstum noch möglich ist – danach hätte ich jetzt nicht gefragt –, ist logisch: Wenn die Wachstumsfugen geschlossen sind, ist es zu spät, um noch etwas aufzuholen. Könnte jemand noch etwas zur Lungenfunktion sagen, zur Vitalkapazität oder zu FEV1, der auch Teil des kombinierten Endpunktes ist?

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

**Frau Dr. Lampe (ZSE Wiesbaden):** Wir wissen von MPS-VII-Patienten, dass eine pulmonale Beteiligung da ist. Wir hatten schon gehört, dass kardiopulmonale Komplikationen die häufigste Todesursache sind. Kinder mit Mukopolysaccharidosen und auch MPS-VII-Patienten leiden an schweren Infekten der Atemwege und an Einschränkungen der Lungenfunktion durch Ablagerungen im Skelettgerüst, das heißt, der Brustkorb ist nicht ausreichend dehnbar. Es treten auch Ablagerungen in der Lunge auf. Das heißt, es gibt eine pulmonale Beteiligung. Die einzige Möglichkeit, die wir haben, um nachzuweisen, dass sich eine Verbesserung einstellt, ist zum einen, nach der Infekthäufigkeit zu fragen, das tun wir auch. Wir wissen, dass unter der Enzyersatztherapie die Infektrate abnimmt. Die Kinder können vermehrt am sozialen Leben teilnehmen, sie können häufiger in den Kindergarten gehen. Das ist der eine positive Effekt.

Zum anderen sind Verbesserungen anhand einer Lungenfunktion messbar, die natürlich, wie auch der Gehtest, Einschränkungen und Nachteile hat. Es ist ein Test, bei dem das Kind oder derjenige, der den Test macht, mitarbeiten muss. Das ist erst ab einem gewissen Alter möglich. Man braucht sozusagen einen gesunden Zustand, um die Lungenfunktion gut testen zu können, während eines Infekts ist diese natürlich eingeschränkt. Es ist ein Test, der sicherlich anfällig ist, aber tendenziell in allen Zulassungsstudien benutzt wurde und den wir auch regelmäßig in der Klinik benutzen. Wir machen alle sechs Monate Lungenfunktionstests mit den Patienten. Wir starten im Alter von vier Jahren, um die Patienten daran zu gewöhnen. Ab fünf Jahren testen wir die echte Lungenfunktion, und das zeigt uns schon, wie die pulmonale Situation der Patienten ist.

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

**Herr Dr. Nell:** Ich habe eine Frage zur Antikörperbildung. Laut EPAR wurden 6 von 10 Patienten positiv auf neutralisierende Antikörper getestet. Welche Relevanz hat das nach Ihrer Einschätzung auf die Pharmakodynamik?

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

**Herr Prof. Dr. Beck (Universitätsmedizin Mainz):** Die Bildung von Antikörpern ist sehr gut bekannt bei allen Enzyersatztherapien, nur die klinische Bedeutung dieser Antikörper ist völlig unklar. Nur bei einigen Krankheiten, bei Morbus Fabry, hat man nachweisen können, dass bei einer sehr hohen Anzahl von Antikörpern die Nierenfunktion schlechter wird. Das mag in Einzelfällen so sein. Von den anderen wissen wir, gerade bei MPS I wurde das untersucht, dass die Anzahl der Antikörper ohne klinische Bedeutung war. Aber meines Wissens wurde bei MPS VII nicht beobachtet, dass die Anzahl der neutralisierenden Antikörper so hoch ist, dass die Glykosaminoglykan-Ausscheidung wieder steigt und die

klinische Wirksamkeit nachlässt. Das ist auch nicht überraschend; das kennt man auch von anderen Enzyersatztherapien. Die Bedeutung dieser Antikörper ist noch völlig unklar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Beck. – Ergänzend dazu, Herr Benkenstein.

**Herr Benkenstein (Ultragenyx):** In der Phase-III-Studie zeigten 7 von 12 Patienten neutralisierende oder auch nichtneutralisierende Antikörper. Es wurde kein Nachlassen der Effizienz festgestellt. Ab Woche 24 ist der Titer der Antikörper auch wieder gesunken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Nell, okay? – Ja. – Frau Wenzel- Seifert.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich habe eine Nachfrage an Frau Karabul zur Schulterbeweglichkeit. Sie sagten, sie hätten sich gewundert, dass das herausgenommen wurde. Uns erscheint es auch einleuchtend, dass die Schulterbeweglichkeit für den Patienten durchaus relevant ist. Kann man irgendwie quantifizieren, ab wann eine Beweglichkeitsverbesserung für den Patienten spürbar ist? Oder würden Sie sagen, dass schon kleinste Verbesserungen relevant sind?

**Frau Dr. Karabul (Endokrinologikum Frankfurt):** Auch kleinste Verbesserungen der Beweglichkeit sind relevant. Was ich an dieser Studie ganz gut fand, ist der intraindividuelle Vergleich, das heißt, jeder Patient war seine eigene Baseline. Es gibt natürlich Patienten, die bei Diagnosestellung schon massive Kontrakturen haben, sie können kaum die Schulter bewegen. Man kann einmal die Gradeinteilung messen und objektiv quantifizieren, aber auch den Patienten fragen: Hast du Schmerzen? Tut es weh bei der Bewegung? Welche Bewegungen sind möglich?

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

**Herr Gehrman:** Ich habe eine Frage zum Crossover-Design. Es gab drei Crossover-Gruppen, die mit Placebo anfangen und dieses jeweils unterschiedlich lang einnahmen. Dann wurde das Verum gegeben. Es gibt ja auch immer eine Art Studienverlaufseffekt – darin sehe ich eine gewisse Problematik – ; also alleine dadurch, dass die Patienten an der Studie teilnehmen, kann es, durch Betreuung oder Kommunikation, Verbesserungen geben. Bei diesem Design wäre es so, dass immer das Verum profitieren würde, weil es sozusagen später drankommt. Das ist dann im Grunde analytisch gar nicht mehr trennbar von einem Studienverlaufseffekt. Bei einem klassischen Crossover-Design würde man in beide Richtungen gehen: eine Gruppe würde erst Placebo, dann Verum, die andere erst Verum, dann Placebo bekommen und dann umgekehrt. Warum sind Sie das nicht so angegangen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte das beantworten? – Herr Schulze.

**Herr Schulze (Ultragenyx):** Ich kann Ihre Anmerkungen nicht entkräften. Das wäre sicherlich wünschenswert gewesen. Das von uns gewählte Studiendesign ist der geringen Zahl überhaupt verfügbarer Patienten geschuldet sowie auch der Tatsache, dass man natürlich keinen Patienten nur mit Placebo abspeisen wollte angesichts des hohen ungedeckten medizinischen Bedarfs. Ich bin kein Statistiker und weiß nicht, ob ein Crossover-Design eine höhere Qualität des Ergebnisses gebracht hätte. – In Ergänzung dazu, Frau Gibson.

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

**Frau Gibson (Ultragenyx):** Zu dem Studieneffekt-Design oder der Dauer der Studie oder zu der Tatsache, dass die Patienten in der Studie sind: Es ist ja so, dass wir in der Regel auch Baseline-Vergleiche herangezogen haben. Wir haben schon gehört: Die Parallelgruppenanalysen waren nur beschränkt möglich. Wir haben als Baseline immer das Ende der Placebophase genommen, das heißt, damit haben wir im Studienverlauf ein Stück weit eine konservativere Baseline verwendet. Damit können wir Ihren Einwand ein bisschen entkräften. Darüber hinaus ist auch wichtig, zu sagen, dass wir wirklich sehr junge Patienten hatten. Wir wollten allen Patienten die Behandlung mit Vestronidase alfa ermöglichen, auch über eine längere Zeit. Wir haben eben dieses neuartige Blind-Start-Crossover-Design für diese spezifische Erkrankung neu entwickelt, um der Heterogenität der jungen Population Rechnung zu tragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Eine Nachfrage? – Bitte schön.

**Herr Gehrman:** Ich verstehe, dass es in diesem speziellen Fall wirklich schwierig war, ein Crossover-Design in beide Richtungen zu machen. Sie haben das zum Teil durch die spätere Placebokorrektur analytisch berücksichtigt, aber zum Teil bleibt die Frage offen, würde ich sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich finde den Einwand, der jetzt gebracht wurde, schon wichtig, ohne das an dieser Stelle zu diskutieren wollen. Man hat als Aufsetzpunkt das Ende der Placebophase genommen und damit mögliche Studieneffekte in die Betrachtung einbezogen. Ich stelle mir ein Crossover von Verum in Placebo bei der langen Ansprechzeit, also bis sich Effekte zeigen, außerordentlich schwierig vor. Wenn man dann zu Placebo wechselt, treten möglicherweise noch nachgelagerte Effekte auf, obwohl wir eben gehört haben, dass wir über mögliche Halbwertszeiten gar nicht zu reden brauchen. Das Zurückschalten wäre dann sicherlich sehr komplex. Das wollte ich nur erwähnen, ohne jetzt hier eine methodische Diskussion führen zu wollen. – Frau Lampe.

**Frau Dr. Lampe (ZSE Wiesbaden):** Ich möchte noch anmerken, dass es im MPS-Bereich nicht viele Studien gibt über Patienten, die Enzymersatztherapien abbrechen. Aber es gibt einige Publikationen darüber, und wir wissen, dass es nach vier bis sechs Wochen zu einer deutlichen Verschlechterung des Allgemeinzustandes kommt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja.

**Frau Dr. Lampe (ZSE Wiesbaden):** Ich glaube, es ist unethisch, Kindern bei einer fortschreitenden Erkrankung zuzumuten, ein Medikament abzusetzen, wissend, dass es bei ähnlichen Formen mit ähnlicher Multisystembeteiligung und Glykosaminoglykan-Ablagerungen zu Verbesserungen gekommen ist, nur um eine Studie umzumünzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Die ethischen Gesichtspunkte hatte ich jetzt gar nicht im Kopf.

**Frau Dr. Lampe (ZSE Wiesbaden):** Ja, Entschuldigung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Für mich geht es einfach gegen den gesunden Menschenverstand. Wenn es dann zu Verschlechterungen käme, wäre das ja ein super Effekt für den Verum-Arm; denn in dem Moment, wo es bei der Placebogruppe eine Verschlechterung gäbe, hätten wir wieder einen Vergleich, bei dem wir sagen müssten: Das kann man nicht machen. – Also, das Berücksichtigen der ethischen Argumente ist selbstverständlich. – Frau Schütt.

**Frau Dr. Schütt:** Ich würde gerne auf die Diagnose und Therapiesteuerung mithilfe der uGAG zurückkommen. Sie hatten ja vorhin erwähnt, wenn ich Sie richtig verstanden habe, dass die uGAG unter anderem bei der Diagnosestellung verwendet wird. Hat dieser Wert auch eine Relevanz in der Therapiesteuerung, das heißt, hat die Höhe der gemessenen uGAG nachher Einfluss auf den Verlauf der Therapie mit Vestronidase?

**Herr Prof. Dr. Beck (Universitätsmedizin Mainz):** Wir messen unter der Therapie bei allen Enzyersatztherapien regelmäßig die Glykosaminoglykan-Ausscheidung; der Wert bleibt dann normalerweise stabil. Wenn der Wert auf einmal ansteigen würde, könnte es sein, dass die Patienten das Medikament nicht regelmäßig nehmen oder dass eben eine unglaublich hohe Anzahl an Antikörper vorhanden sind. Wir nehmen das als Parameter für die Verlaufsbeobachtung, nicht nur Glykosaminoglykan, sondern auch die anderen Biomarker bei anderen Speicherkrankheiten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Schütt, okay? – Ja. – Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Ich habe nur noch eine kurze Frage zu den Sicherheitsdaten des Arzneimittels. Können Sie etwas zu Therapieabbrüchen sagen? Ich habe zwar vernommen, dass es wohl keine gibt, aber vielleicht können Sie noch kurz etwas dazu sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Her Schulze.

**Herr Schulze (Ultragenyx):** Dazu kann ich sagen, dass es bis heute keine gegeben hat und dass alle Patienten, die an den klinischen Studien, die wir bisher durchgeführt haben, teilgenommen haben, noch am Leben sind und bis heute keine weiteren schwerwiegenden Ereignisse aufgetreten sind.

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

**Herr Dr. Kulig:** Ich habe eine kurze Nachfrage zu dem zusammengesetzten Endpunkt MDRI, der hier mehrmals angesprochen wurde. Sie haben dazu ja Nachreichungen geliefert. Wir haben ihn nicht als patientenrelevant eingeschätzt. Zur statistischen Analyse: Sie haben ihn ja in einen Ordinal Score umgewandelt – Informationsverlust in einer nicht mehr normalverteilten Skala – und haben einen t-Test angewandt. Ich habe dazu zwei Fragen. Erstens: War dieser t-Test verbunden? Hat er die Verbundenheit der Daten berücksichtigt? Das war für uns nicht klar. Im Dossier wurde nur von einem t-Test gesprochen. Und zweitens: Warum haben Sie keinen nichtparametrischen Test durchgeführt, der für diese ordinalskalierten Daten adäquat gewesen wäre?

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

**Frau Gibson (Ultragenyx):** In diesem Fall haben wir uns für einen Einstichprobentest gegen null entschieden. Einen nichtparametrischen Test haben wir in dem Fall nicht durchgeführt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Warum?

**Frau Gibson (Ultragenyx):** Das haben wir gemacht, um für die Nachreichung die gleichen Analysen zu verwenden, die wir auch in den a priori geplanten Analysen hatten, damit wir hier eine Konsistenz haben und entsprechend zeigen können, dass die Werte konsistent sind. In diesem Fall ist der t-Test auch die konservativere Variante als ein nichtparametrischer Test. Aufgrund der Homogenität der Analysen haben wir uns weiterhin für diesen Test entschieden.

**Herr Dr. Kulig:** Danke. Das lassen wir einmal so dahingestellt. – Meine Kollegin Frau Rissling hat zu den Baseline-Werten eine Nachfrage.

**Frau Dr. Rissling:** Ich habe eine Nachfrage zu den Baseline-Werte im Parallelgruppenvergleich. Uns ist nach wie vor nicht ganz klar, wie vergleichbar die Baseline-Werte zwischen der Placebophase und der Behandlungsphase sind. Es wäre schön, wenn Sie uns im Nachgang dazu etwas nachreichen könnten. Sie haben ja auch die Ergebnisse der statistischen Analyse für die anthropometrischen Parameter nachgereicht. Könnten Sie das auch für den Parallelgruppenvergleich machen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Können Sie das machen? – Frau Gibson.

**Frau Gibson (Ultragenyx):** Wir reichen die Daten zum Vergleich der Baseline-Werte gerne nach. Hierzu möchte ich auch sagen, dass wir trotzdem alles Mögliche versucht haben, zum Beispiel durch eine vernünftig durchgeführte Randomisierung, um die Gruppen möglichst gleich zu halten. Dass sich dann aufgrund der geringen Patientenzahlen natürlich auch Unterschiede zwischen den Gruppen ergeben haben, bleibt leider nicht aus.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich sehe keine Fragen mehr. Möchte Herr Schulze oder jemand anderes kurz zusammenfassen, was aus Ihrer Sicht wichtig war? – Bitte schön, Herr Schulze.

**Herr Schulze (Ultragenyx):** Vielen Dank. – Die heutige Diskussion hat, glaube ich, noch einmal sehr drastisch verdeutlicht, vor welche großen Herausforderungen MPS uns als Hersteller gestellt hat, aufgrund der extremen Seltenheit dieser Erkrankung und ihres patientenindividuell unterschiedlichen Verlaufs. Wir haben diese Herausforderungen angenommen und den Nachweis erbracht, dass Vestronidase alfa den Krankheitsverlauf dieser Patienten stabilisieren kann und bei vielen Patienten eine relevante Verbesserung der Morbidität bewirkt. Ich möchte den G-BA bitten, bei der Beschlussfassung die Besonderheiten dieses außergewöhnlichen Krankheitsbildes zu berücksichtigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für die Beantwortung unserer Fragen und die spannende Diskussion in der letzten guten Stunde. Wir werden das in unserer Bewertung zu gewichten haben, was hier diskutiert worden ist. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ihnen einen guten Heimweg! Danke schön, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 15.42 Uhr