

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

hier: Wirkstoff Nusinersen (D-614)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. April 2021
von 14:00 Uhr bis 15:15 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Biogen GmbH**:

Frau Patel
Frau Gleißner
Herr Dr. Schmid
Frau Dr. Schneller

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

Frau Sturm
Herr Fecker

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN)**:

Herr Prof. Dr. Hagenacker
Frau Prof. Dr. Walter

Angemeldeter Teilnehmer für die **Arbeitsgruppe Neugeborenenenscreening in der Gesellschaft für Neuropädiatrie e. V. (DGNS)**:

Herr Prof. Dr. Müller-Felber

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

Frau Prof. Schara-Schmidt
Herr Prof. Dr. Kirschner

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses am Dienstag nach Ostern. Heute haben wir einen kleineren Anhörungsmarathon, der morgen fortgesetzt wird. Wir sind jetzt bei Nusinersen, Neubewertung nach Überschreiten der 50-Millionen-Grenze als Orphan. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 25. Februar dieses Jahres, zu der zum einen Biogen GmbH als pharmazeutischer Unternehmer Stellung genommen hat, zum anderen als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Neurologie, die Gesellschaft für Neuropädiatrie, Herr Professor Wolfgang Müller-Felber von der Arbeitsgruppe Neugeborenencreening in der Gesellschaft für Neuropädiatrie, Novartis Gene Therapies und Roche Pharma AG sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Da wir wieder Wortprotokoll führen, muss ich zunächst die Anwesenheit feststellen. Für Biogen müssten Frau Patel, Frau Gleißner, Herr Dr. Schmid und Frau Dr. Schneller anwesend sein – jawohl. Für Roche müssten Frau Sturm und Herr Fecker da sein – ja –, für die Deutsche Gesellschaft für Neurologie Herr Professor Hagenacker und Frau Professor Dr. Walter – ja –, für die Arbeitsgruppe Neugeborenencreening in der Gesellschaft für Neuropädiatrie Herr Professor Müller-Felber – er fehlt noch; da machen wir ein Fragezeichen dran –, für die Gesellschaft für Neuropädiatrie Frau Professor Schara-Schmidt und Herr Professor Dr. Kirschner – ja –, und für den vfa ist wieder Herr Rasch anwesend. Ist noch jemand dabei, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Somit würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung des IQWiG vom 25. Februar vorzutragen, und dann würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für Biogen? – Frau Patel, wie immer. – Dann fangen Sie an, Frau Patel; Sie haben das Wort.

Frau Patel (Biogen): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren des Unterausschusses Arzneimittel! Wir sind jetzt in der zweiten Bewertung von Nusinersen. Die erste Bewertung basierte auf zwei Phase-III-Studien, die randomisiert, schein kontrolliert und doppelblind waren, also eine sehr gute Evidenz für ein Orphan Drug. Beide Studien wurden damals vom G-BA anerkannt, weil sie dem deutschen Versorgungskontext entsprachen, und zwar die Einschlusskriterien, die Endpunkte und auch die Operationalisierung. Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig eingestuft. Das erste Verfahren ergab auch einen erheblichen und beträchtlichen Zusatznutzen, unabhängig davon, dass es ein Orphan-Verfahren war. In der zweiten Nutzenbewertung, vom IQWiG bis jetzt durchgeführt, wurde die CHERISH-Studie nicht anerkannt, obwohl der G-BA sie ja schon einmal anerkannt hatte. Dies können wir heute gern intensiver besprechen.

Im ersten Verfahrensbeschluss wurden weitere Daten angefordert, und zwar langfristige Daten. Dafür haben wir jetzt die Scheinstudie vorgelegt, ohne weitere Sicherheitsbedenken. Dazu wurden noch adulte Daten angefragt. Diese haben wir auch vorgelegt, und zwar im Rahmen der Registerdaten mit einem Durchschnittsalter von etwa 30 Jahren und bis zu 75 Jahren. Zum ersten Mal haben wir in dieser Bewertung und in diesem Dossier auch Daten zu SMA Typ 3 vorgelegt. Wir konnten einmal eine Subpopulation aus der CHERISH-Studie identifizieren, die den SMA Typ 3 hatten, und ergänzend Registerdaten, die hier auch zum ersten Mal für SMA vorgetragen werden.

Noch ein paar Worte zum Register und zu den Registerdaten. Wir haben für diese AMNOG-Bewertung mehrere Register angeschaut. Wir brauchen ja sowohl Patienten, die Nusinersen erhalten, als auch solche, die BSC erhalten, weil BSC unsere zVT ist. Wir haben einen Screeningfragebogen herausgeschickt, um genau diese Daten anzufragen, auch Follow-up-Zeiträume, Endpunkterhebungen und

Baseline-Daten, um eine möglichst homogene Gruppe zu erhalten. Diese Fragebogen gingen an sämtliche Register weltweit, auch in USA, in UK, Italien, Spanien, Deutschland und auch in Polen und Griechenland. Wir haben genau drei Register mit homogenen Daten gefunden. Das waren das deutsche SMARtCARE-Register, das spanische CuidAME-Register und das italienische ISMAR-Register.

Grundsätzlich wurde die Datenfreigabe nach einem bestehenden SAP gemacht, und die Daten wurden an eine akademische Einrichtung geschickt, und zwar an das Institut für Healthcare Sciences, Abteilung Biostatistik, unter der Leitung von Frau Professor Sormani an der Universität von Genua in Italien; denn die italienischen Daten durften Italien nicht verlassen. Deswegen haben wir eine dortige akademische Institution ausgewählt. Die Konkretisierung der Analysen wurde dort vorgenommen, und die Datenhoheit sowie die Auswertung waren immer in der Hand der akademischen Einrichtung. Trotz aller methodischen Herausforderungen konnten wir in diesen Daten einen sehr hohen Effekt von Nusinersen sehen. Auch die Statistiker haben uns gesagt, sie würden von Orphan normalerweise nur Hintergrundrauschen wahrnehmen, und waren selber überrascht, einen so klaren Effekt für Nusinersen zu sehen. Diese Daten bestätigen übrigens auch die bisher publizierten Daten.

Noch ein paar Worte zur NURTURE-Studie. Die Daten der NURTURE-Studie beinhalten die präsymptomatischen Patienten; auch sie sollten wir nach dem Beschluss des G-BA in der ersten Bewertung jetzt noch einmal vorlegen. Der dramatische Effekt von Nusinersen zeigt sich auch bei den präsymptomatischen Patienten, wie auch der G-BA bei der Umsetzung der SMA-Testung im Neugeborenenenscreening festgestellt hat. Ich erinnere mich gut an die damalige Anhörung beim IQWiG mit Herrn Professor Windeler, als es um das Neugeborenenenscreening ging und der dramatische Effekt von Nusinersen für diese Patienten besprochen wurde; deswegen tritt die Methodik auch etwas in den Hintergrund.

Abschließend möchte ich sagen, dass es einen Zusatznutzen von Nusinersen für alle SMA-Patienten gibt. Selten gibt es ein Produkt mit einer so hohen Wirksamkeit und so wenig Nebenwirkungen über die akuten hinaus, keine zusätzlichen für die Patienten, die es länger nehmen oder älter sind. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Patel, für diese Einführung. – Ich hätte zwei Fragen, wobei die zweite eigentlich zum Teil durch das, was Sie gesagt haben, schon beantwortet ist. Die erste Frage geht primär an die klinischen Sachverständigen, aber auch an den pU. Sie haben zu Recht darauf hingewiesen, dass das IQWiG die CHERISH-Studie aufgrund des fehlenden Nachweises einer adäquaten Umsetzung der zVT – das war hier BSC – nicht berücksichtigt hat. Frage an die Sachverständigen und dann sekundär an den pharmazeutischen Unternehmer: Wie sehen Sie das? Wurde in der Studie eine dem deutschen Versorgungskontext entsprechende bestmögliche supportive Therapie in beiden Studienarmen durchgeführt?

Zweite Frage – das müsste dann vielleicht von Ihnen noch einmal bestätigt werden, Frau Patel –: Wir haben uns gefragt, wieso für die Registeranalyse nur Registerdaten aus Italien, Spanien und dann eben aus dem SMARtCARE-Register herangezogen worden sind, nicht aber die US-amerikanischen Daten. Sie haben ausgeführt, dass Sie alle Register angeschrieben haben und eben nur SMARtCARE, Italien und Spanien homogene Daten gehabt hätten, die dann in Italien ausgewertet worden sind. Das müssten Sie, Frau Patel, dann vielleicht an der Stelle nochmals bestätigen, damit auch klar ist, wieso dieser Punkt hier so beantwortet worden ist.

Aber zunächst einmal die Frage an die Kliniker: Ist BSC in der CHERISH-Studie aus Ihrer Sicht entsprechend dem deutschen Versorgungskontext umgesetzt? – Ich frage einfach: Wer von den Klinikern möchte dazu etwas sagen? – Frau Walter.

Frau Prof. Dr. Walter (DGN): Wer ist mit Klinikern gemeint?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die klinischen Sachverständigen. Sie können schon anfangen, Frau Walter.

Frau Prof. Dr. Walter (DGN): Ich habe leider eine Kehlkopfentzündung; ich hoffe, Sie verstehen mich trotzdem. Es ist kein Corona.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir verstehen Sie gut.

Frau Prof. Dr. Walter (DGN): Zum einen waren zwei deutsche Zentren in der CHERISH-Studie. Ich finde, das spricht schon mal ganz klar dafür, dass der deutsche Kontext umgesetzt wurde. Dann sind die Standard-of-Care-Richtlinien international und eigentlich für alle, die diese Patienten in mehr als zwei Stück behandeln, bindend und umgesetzt. Ich halte dieses Argument, dass der deutsche Versorgungskontext da nicht abgebildet werde, nicht für stichhaltig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Hagenacker, Sie hatten sich auch bewegt. Wer den Kopf bewegt, ist dran.

Herr Prof. Dr. Hagenacker (DGN): Dem schließe ich mich an. Es ist ja auch so, dass dieser Standard of Care in mehreren Publikationen und in mehrteiligen Publikationen niedergelegt ist, und das auch von Vertretern der Länder, die an diesen Studien teilgenommen haben und die dafür auch die ausgewiesenen Experten und Expertenzentren sind. Von daher finden wir den Punkt sehr schwer nachvollziehbar, dass da der Standard of Care nicht einheitlich gewesen sein soll. Das sehen eigentlich immer alle Länder, die an den Studien teilgenommen haben, gleich so und orientiert an den publizierten Standard-of-Care-Richtlinien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hagenacker. – Sonstige Ergänzungen? – Ich sehe jetzt keine.

Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt (UKB Neuropädiatrie): Vielleicht kann ich das formal für die Neuropädiatrie auch noch einmal nur bestätigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte. Wunderbar. – Jetzt habe ich noch mal Frau Patel und dann die erste Frage von Frau Wieseler.

Frau Patel (Biogen): Dazu würde Herr Schmid kurz Stellung nehmen.

Herr Dr. Schmid (Biogen): Auch aus unserer Sicht lässt sich das bestätigen, was die Experten jetzt gesagt haben. Ich möchte nur gern noch ergänzen, dass 56 Prozent der Patienten aus Nordamerika und 33 Prozent aus Europa stammten. Hinsichtlich der supportiven Maßnahmen, die innerhalb der Studie angewandt wurden, sieht man auch keinen relevanten Unterschied zu Baseline zwischen der BSC-Gruppe und der Nusinersen-Gruppe. Die Ärzte durften dann im weiteren Verlauf der Studie auch alle Maßnahmen einsetzen, um eben das beste Outcome für die Patienten zu erreichen. Das wurde in beiden Armen gleichwertig gemacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Wieseler, IQWiG, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Ich würde gern auch da vielleicht noch einmal erläutern, wie wir zu dem Schluss gekommen sind, dass die BSC nicht umgesetzt ist oder dass wir nicht wissen, ob die BSC in dieser Studie umgesetzt ist. Erstens unterscheiden sich die ENDEAR und die CHERISH in ihren Studienprotokollen, was die Begleittherapie und was die Anschlusskriterien angeht: Während in der ENDEAR-

Studie in den Einschlusskriterien im Grunde genommen die BSC schon implementiert ist, ist das in der CHERISH-Studie nicht der Fall. Das heißt, wir haben aus den Einschlusskriterien keine Information darüber, dass die BSC hier tatsächlich umgesetzt wird.

Das Zweite ist in der Tat die Zusammensetzung der Zentren und der Patienten in dieser Situation. – Herr Schmid, Sie haben darauf hingewiesen, dass 56 Prozent der Patienten aus Nordamerika stammen; das ist richtig. Wir sehen da innerhalb des Dossiers eine Inkonsistenz. Bei den Registern schließen Sie die nordamerikanischen Patienten aus, weil da angeblich der deutsche Versorgungskontext nicht umgesetzt ist und das nicht homogen ist, und in der CHERISH-Studie schließen Sie die amerikanischen Patienten ein, ohne dass wir irgendeine Information zu der Therapie dieser Patienten haben. Wenn Sie sagen, dass sich die supportiven Maßnahmen an Baseline nicht unterscheiden, dann ist das für mich erst einmal kein Zeichen dafür, dass die BSC umgesetzt ist. Das kann auch einfach heißen: Keiner der Patienten in diesen beiden Gruppen hat eine BSC bekommen. Insbesondere zeigen Sie dann auch im Dossier keine Auswertung der Hintergrundtherapie nach den unterschiedlichen Regionen.

Also, auf der einen Seite haben wir im Dossier selbst keine Daten, die die Einschätzung der Experten hier jetzt unterstützen. Auf der anderen Seite haben wir diese inkonsistente Situation, dass Sie sagen: Die amerikanischen Patienten in der CHERISH, das ist okay, aber die amerikanischen Patienten im Register können wir nicht heranziehen, weil das zu sehr vom deutschen Versorgungskontext abweicht. In dieser Gemengelage sind wir einfach zu dem Schluss gekommen, dass wir nicht sicher sein können, dass die BSC in der CHERISH umgesetzt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Frau Patel dazu.

Frau Patel (Biogen): Wir würden jetzt gerne noch einmal dazu antworten, zunächst zu dem Unterschied Register, Versorgungskontext und der CHERISH-Versorgungskontext. Das sind zwei verschiedene Sachen. Frau Gleißner wird dazu was sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Gleißner.

Frau Gleißner (Biogen): Zum Thema Register. Welche Register haben wir ausgewählt? Wir haben, wie Frau Patel eingangs bereits erwähnt hat, eine ausführliche Recherche gemacht. Wir haben Registerbetreiber innerhalb Europas angeschrieben, um die Qualität dieser Register und auch der enthaltenen Daten sicherzustellen. Ein wesentliches Kriterium war dabei, dass alle Register einen Follow-up-Zeitraum von mindestens sechs Monaten sicherstellen mussten. Aus dem Grund sind sehr viele Register nicht analysierbar gewesen. Das war das Hauptkriterium, was wir verwendet haben.

(Frau Patel (Biogen): Und die Endpunkte!)

Zudem mussten sie natürlich die Endpunkte entsprechend operationalisiert haben, wie das auch im SMARTCARE-Register geschehen ist, und auch diese Endpunkte mussten auswertbar sein. Das war der Hauptgrund, warum wir uns am Ende für die Auswertung aus dem CuidAME-Register, aus dem SMARTCARE- und dem ISMAR-Register entschieden haben, weil dort genau diese Tatsachen gewährleistet werden konnten.

Frau Patel (Biogen): Zum BSC-Arm würde Herr Schmid ergänzen, welche supportiven Maßnahmen genau in der CHERISH vorgenommen worden sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schmid.

Herr Dr. Schmid (Biogen): In der CHERISH-Studie wurden als supportive Maßnahmen unter anderem die Physiotherapie und auch die Verwendung eines Rollstuhls eingeführt. Hier hat man es sich zu Baseline und auch für beide Arme angeschaut; da war kein Unterschied.

Noch einmal auf Ihre Frage hinsichtlich ENDEAR und CHERISH: Wir schauen uns da natürlich zwei unterschiedliche Patientenpopulationen an. Zum einen haben wir die infantile Form und zum anderen die später einsetzende Form. Das zeigt sich auch in den Registerdaten, zum Beispiel insofern, als bei der später einsetzenden Form wesentlich weniger supportive Maßnahmen für die Patienten notwendig sind als zum Beispiel bei der infantilen Form

(Frau Patel (Biogen): Und auch andere!)

und auch andere – natürlich, ganz klar. Deshalb ist es meines Erachtens verständlich, dass man bei ENDEAR eindeutige Vorgaben gemacht hat und bei CHERISH die Vorgaben so nicht gemacht hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich würde gerne noch einmal auf den Punkt zu dem Widerspruch innerhalb des Dossiers kommen, weil der gerade von der Firma Biogen nicht aufgelöst wurde. Es ist beschrieben worden, dass es ein Mindest-Follow-up geben sollte, dass Endpunkte untersucht worden sein sollten und dass man diesbezüglich Homogenität herstellen wollte – alles nachvollziehbar.

Nur: Das US-amerikanische Register ist einer von drei Standorten eines gemeinsamen Registers, die ausweislich Ihres Dossiers alle nach dem gleichen ECRF arbeiten. Insofern gibt es an der Stelle weder irgendwelche Inhomogenitäten mit Endpunkten, noch gibt es offensichtlich Inhomogenitäten mit Follow-up-Zeitpunkten etc. Das beschreiben Sie auch gar nicht in Ihrem Dossier, sondern in Ihrem Dossier schreiben Sie, Sie könnten die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht sicherstellen. Das ist Ihr Grund, warum Sie die US-amerikanischen Daten ausgeschlossen haben.

Ich erinnere mich noch sehr gut an die mündliche Anhörung bzw. an den Workshop – so muss man es eher nennen – zu der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu Onasemnogen, wobei das auch ein sehr großer Diskussionspunkt war, weil da auch über die Eignung des Registers der Firma Novartis diskutiert wurde, das ja ganz primär oder nahezu ausschließlich in Nordamerika erstellt wurde und wo es doch eine sehr große Einheitlichkeit dazu gab, dass aufgrund der entsprechenden Versorgungssituation – so nenne ich es einfach mal – eben gerade nicht die Übertragbarkeit gewährleistet werden kann. Insofern konnten wir durchaus verstehen, dass Sie sagen: Die US-amerikanischen Daten sind für die Registerauswertung nicht zu gebrauchen. – Wir sehen nur den Widerspruch innerhalb Ihres Dossiers an verschiedenen Stellen. Wenn das in den Studien anders sein sollte, dann ist das möglicherweise dadurch nachvollziehbar, dass Sie durch das Studienprotokoll ganz spezifische Vorgaben machen.

Nur: Das haben Sie in der CHERISH-Studie im Gegensatz zu der anderen Studie nicht gemacht. Weil ich eben auch gehört habe, na ja, das sind ja nur Zentren, die mindestens ein oder zwei Patienten behandeln, sage ich an dieser Stelle: Das sind natürlich die Patienten in den Registern ganz genauso. Die behandeln auch nur mindestens ein oder zwei Patienten.

Also, entweder gewährleistet die alleinige Behandlung von SMA-Patienten einen hohen Versorgungsstandard – dann wären auch die Registerdaten relevant –, oder sie gewährleisten es nicht; dann müsste man erwarten, dass in der CHERISH-Studie entsprechende Vorgaben gemacht werden, mindestens aber aufgrund des Verlaufs in der Studie dargestellt wird, was denn dort konkret gemacht worden ist. Es bleibt auch ziemlich offen, was Sie zum Beispiel in Ihrem Dossier bezüglich der US-amerikanischen Zentren, die die Registerdaten bereitgestellt haben, konkret mit „Unterschiedlichkeit

bezüglich Versorgungsstandard und bezüglich BSC“ gemeint haben. Denn dann könnte man danach ja gucken: Ist das eine andere Intensität von Physiotherapie? Ist das eine andere Intensität von Visiten? Sind das andere Dinge? Das gilt es ja tatsächlich einmal zu beschreiben und zu analysieren, warum Sie das bei den Registern so sehen und bei der CHERISH-Studie anders sehen, ohne konkrete Vorgaben zu machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Frau Patel, dann Frau Dr. Schneller und anschließend Herr Kirschner.

Frau Patel (Biogen): Frau Gleißner würde noch einmal kurz Stellung nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Gleißner.

Frau Gleißner (Biogen): Ich möchte noch einmal zum Thema CHERISH-Studie ergänzen, welche Patienten da eingeschlossen wurden. Es ist schon in den Ausschlusskriterien definiert, dass Patienten mit dauerhafter Beatmung und gastrointestinaler Unterstützung eben in der Studie nicht eingeschlossen worden sind, ähnlich wie das in der ENDEAR auch konkret beschrieben worden ist. –

(Frau Patel (Biogen): Gib an Susanne weiter!)

– Anschließend möchte ich gerne Frau Schneller dazu das Wort geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fürs Protokoll: Diejenige, die immer dazwischen redet, ist Frau Patel, die beim pharmazeutischen Unternehmer die Regie führt; wir müssen diese Zwischenrufe ja irgendwie protokollarisch zuordnen. – Bitte schön, Frau Schneller.

Frau Dr. Schneller (Biogen): Danke schön. – Ich wollte noch ergänzen, dass die Daten aus dem US-amerikanischen Teil teilweise auf sehr historischen Daten beruhen, auf diesen PNCR, und hier natürlich auch noch kein so stringenter Follow-up eben stattgefunden hat. Es ist einfach so, dass zu wenig Daten für Patienten vorliegen und das Follow-up den Vorgaben in unserem SAP eben nicht entspricht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schneller. – Herr Professor Kirschner.

Herr Prof. Dr. Kirschner (UKB Neuropädiatrie): Vielen Dank. – Ich wollte noch einmal auf die CHERISH-Studie zurückkommen und darauf hinweisen – es wurde schon gesagt –, dass die Bedeutung des Standards of Care bei der SMA Typ 1, also bei den Säuglingen, deutlich höher ist, insbesondere was die Beatmung und die Ernährung betrifft, weil wir da teilweise das Problem haben, dass die Prognose, wenn Kinder nicht beatmet werden oder wenn sie unterernährt sind, dadurch massiv verschlechtert wird. In der CHERISH-Studie war das definiert, dass die Kinder keine Beatmungspflichtigkeit und keine Sondenernährungspflichtigkeit haben; vielmehr spielten diese beiden ganz wesentlichen Aspekte für Best Supportive Care im Prinzip in dieser Gruppe aufgrund der Ausschlusskriterien keine Rolle.

Grundsätzlich begrüßen wir natürlich als Fachgesellschaft sehr, dass hier eine randomisierte schein-kontrollierte Studie durchgeführt wurde, obwohl es sich um ein Orphan Drug handelt. Deswegen waren wir auch von der klinischen Erfahrung her jetzt etwas überrascht, dass solch eine Studie im Prinzip nicht bewertet werden sollte.

Was die Zentren betrifft, gibt es meines Erachtens einen erheblichen Unterschied zu dieser randomisierten multizentrischen internationalen Studie, bei der wirklich nur hochqualifizierte Zentren mitgemacht haben, die alle schon zuvor an mehreren klinischen Studien teilgenommen haben und sich viele der PIs im Prinzip auch an der Entwicklung der Standards of Care beteiligt haben, sodass ich schon

denke, dass auch, was die Zentren betrifft, hier ein erheblicher Qualitätsunterschied zu möglichen Registerdaten besteht.

Und der letzte Kommentar noch zu dem RESTORE-Register: Auch da spielt natürlich der Standard of Care eine deutlich größere Rolle, weil es sich eben primär um SMA Typ 1 handelt. Deswegen hatten wir das damals bei der anwendungsbegleitenden Datenerhebung eher als nicht geeignet gesehen, weil da eben der Standard of Care eine größere Rolle spielt als bei der SMA Typ 2 und 3 im Rahmen der CHERISH-Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Kirschner. – Dazu eine Frage von Herrn Kaiser, danach Herr Jantschak und Frau Wieseler. – Herr Kaiser konkret dazu.

Herr Dr. Kaiser: Vielen Dank dafür, dass ich kurz dazwischen hineinspringen kann. – Herr Kirschner, Sie hatten gerade beschrieben, dass Sie einen Unterschied zwischen den Zentren sehen, die an einer solchen Studie teilnehmen, die also auch an der Entwicklung von publizierten Standards teilgenommen haben, und der breiten Menge der Zentren in den USA; darauf hatten Sie das ja bezogen. Jetzt wäre meine konkrete Frage: Aber gilt das nicht für die anderen Länder genauso, für Italien und für Spanien? Auch dort sind ja in den Registern nicht nur Daten von Zentren, die tatsächlich an der Definition von Standards teilgenommen haben. Das gilt doch da ganz genauso.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Herr Kirschner, bitte.

Herr Prof. Dr. Kirschner (UKB Neuropädiatrie): Genau. – Meine Aussagen bezogen sich primär auf die Qualität der CHERISH-Studie, darauf, dass hieran nur hochqualifizierte Zentren teilgenommen haben. Bei den Registern ist es etwas unterschiedlich. Das ISMAR-Register in Italien ist ebenfalls ein Register, das im Prinzip auch nur selektiv gewisse Zentren berücksichtigt. Also, jedes Register hat jeweils noch eine etwas andere Struktur. Aber Sie haben Recht: Bei den Registern ist eher ein Thema, dass die Qualität eventuell nicht an allen Zentren gleich ist. Also, meine Argumentation ging eher in Richtung für die CHERISH-Studie; ich hatte mich darauf bezogen, dass da nur hochqualifizierte Zentren teilgenommen haben, die meiner Meinung nach den Standard of Care im Rahmen der Studie sehr gut eingehalten haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Deshalb hatten Sie dann eben doch Ihre Verwunderung über die Nichtberücksichtigung dieser CHERISH-Studie zum Ausdruck gebracht; so hatte ich es auch verstanden. – Jetzt habe ich Herrn Jantschak und dann Frau Wieseler. – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Meine Frage greift jetzt ein wenig das auf, was Herr Kirschner angesprochen hat. Welchen Effekt kann ich eigentlich bei diesen Typ-2-Patienten von einer BSC erwarten? Wäre theoretisch eine bestmögliche Umsetzung von BSC, wenn man jetzt die Annahme trifft, dass das in der CHERISH-Studie nicht stattgefunden hat, in der Lage, die dort gezeigten Effekte bei der Motorik zu nivellieren? Denn die Effekte waren ja groß; wir haben schon einmal festgestellt, dass es ein beträchtlicher Unterschied war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer von den Klinikern möchte beginnen?

Herr Prof. Dr. Hagenacker (DGN): Vielleicht darf ich einmal beginnen. – Insbesondere zu dem letzten Punkt: Ganz klar, Best Supportive Care ist nie in der Lage, das zu produzieren, was wir hier an pharmakologisch bedingten Effekten sehen; denn die Erkrankung – das ist das, was die Natural History Studien auch für den Erwachsenenbereich klar zeigen; für die Kinder können vielleicht die Kollegen

von der GNP etwas sagen – verläuft chronisch progredient, alters- oder phänotypisch bedingt mit einer unterschiedlichen Schwere. Aber über Best Supportive Care ist eine eindeutige und anhaltende Verbesserung in dem Ausmaß, wie wir sie in den motorischen Funktions-Scores sehen, auf keinen Fall erklärbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Hagenacker. – Frau Professor Walter.

Frau Prof. Dr. Walter (DGN): Ich will mich da einfach nur anschließen. Ich habe 30 Jahre lang meinen erwachsenen SMA-Patienten erzählt, wenn ich sie alle halbe Jahre gesehen habe, machen Sie Krankengymnastik, Best Supportive Care, und wenn sie ein halbes Jahr später gekommen sind, waren sie schlechter. Es gibt keine Verbesserung im natürlichen Verlauf der Erkrankung. Dieser Effekt ist wirklich unfassbar und für die Patienten von wirklich hohem Wert; das muss man wirklich so sagen. Bisher ging es einfach nur kontinuierlich bergab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Walter. – Jetzt für die pädiatrischen Patienten Frau Schara-Schmidt oder Herr Kirschner? – Herr Kirschner hat sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Kirschner (UKB Neuropädiatrie): Ich kann das nur nochmals bestätigen. Vor allen Dingen denke ich: Wichtige Faktoren – wir hatten vorher schon darüber gesprochen – sind die Beatmungspflichtigkeit, die Sondenernährungspflichtigkeit und eventuell die schwere Skoliose, und alle diese Patienten waren im Prinzip in der CHERISH-Studie ausgeschlossen, sodass ich hier auch vom Best Standard of Care einen wirklich relevanten Effekt erwarte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kirschner. – Herr Jantschak, ist Ihre Frage damit beantwortet? – Okay. Dann Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Vielleicht noch einmal zu den Ausführungen des pU vor einigen Minuten. Sie wiesen darauf hin, dass Sie ja beschrieben hatten, wie viel Patienten im Rollstuhl sitzen bzw. wie viele Patienten Physiotherapie haben. Also, wenn ich diese Richtlinien lese, dann geht Best Supportive Care natürlich über die Versorgung mit einem Rollstuhl und einer wie auch immer gearteten Physiotherapie hinaus. Das ist ja etwas, was wir auch in anderen Verfahren im Detail diskutiert haben. Es ist einfach unser Problem, dass wir dazu keine detaillierte Information haben.

Ich meine, in der CHERISH sind ja, wenn wir den Phänotyp anschauen, der gemäß Einschlusskriterien und auch gemäß Daten eingeschlossen ist, ausschließlich Patienten vom Typ 2 eingeschlossen. Da frage ich mich jetzt, nachdem Sie noch einmal darauf hingewiesen haben, dass alle Patienten, die eine respiratorische oder Ernährungsunterstützung benötigen, ausgeschlossen worden sind: Was haben wir denn hier überhaupt für eine Patientenklientel? Würde man eigentlich in Typ 2 diese Patienten, die solche Unterstützung benötigen, nicht erwarten? Also, sehen wir hier nur eine Subgruppe der Patienten mit Typ 2 SMA?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Wer möchte? – Frau Patel.

Frau Patel (Biogen): Herr Schmid sagt noch mal die Patientengruppe an.

Herr Dr. Schmid (Biogen): Wie auch vorher schon erwähnt: Die Patientenpopulation der später einsetzenden SMA ist eine andere als die der infantilen Form der SMA. Ja, die Patienten mit der später einsetzenden Form der SMA, Patienten mit Typ 2 und auch Typ 3 in der CHERISH-Studie, benötigen supportive Maßnahmen, aber weniger – und da möchte ich gern auf die Experten, auf die Therapeuten

und Behandler verweisen – die Beatmung oder Ernährungsunterstützung wie die jüngeren Patienten oder die schwer betroffenen Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte von den Klinikern, auch wenn Sie jetzt als Therapeuten bezeichnet worden sind, darauf antworten? – Herr Professor Dr. Kirschner.

Herr Prof. Dr. Kirschner (UKB Neuropädiatrie): Es stimmt natürlich, dass Patienten im weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium, die beatmungspflichtig und sondenernährungspflichtig sind, mit SMA Typ 2 hier in der Studie nicht eingeschlossen wurden. Von daher stimmt es, dass die Studie nicht für alle SMA-Typ-2-Patienten offen war. Aber das sind natürlich diejenigen Patienten, bei denen die Therapie wahrscheinlich auch nicht so sinnvoll ist, weil einfach die Krankheit weit fortgeschritten ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kirschner. – Frau Professor Walter, trotz Kehlkopfentzündung, dritte Wortmeldung. Bitte!

Frau Prof. Dr. Walter (DGN): Im Erwachsenenbereich haben Sie zum Beispiel Patienten, die praktisch fast nie mehr eine Sonde brauchen und auch keine invasive Beatmung haben, sondern für gewöhnlich eine nichtinvasive Unterstützung; dies betrifft auch nur einen sehr kleinen Teil der Typ-2-Patienten. Man sagt ja: „Time is motor neuron.“ Je weiter fortgeschritten die Erkrankung ist, das heißt, je schlechter die motorische Funktion vor Beginn der Therapie ist, desto weniger kann man einfach retten. Deswegen wäre es nicht sinnvoll. Das ist genauso wie bei einer Muskeldystrophie Duchenne; auch da können Sie die Patienten nicht einfach einschließen, die anschließend diese Outcome Measures gar nicht mehr ausführen können, weil schon so viel Muskel weg ist. Genauso ist es hier. Wenn zu viel Motoneuron untergegangen ist, dann ist es nicht mehr möglich, einen Effekt zu sehen. Deswegen ist es auf jeden Fall richtig, solche Patienten nicht einzuschließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Walter. – Herr Professor Hagenacker, Sie haben auch eine Kopfbewegung gemacht, die ich als Meldung interpretiert habe.

Herr Prof. Dr. Hagenacker (DGN): Ich wollte noch einmal unterstützen, dass gerade bei den sehr fortgeschrittenen Patienten die Outcome Measurements eben überhaupt nicht zu erfüllen sind, weil sie diese Bereiche der Motorik, um die es bei diesen sehr fortgeschrittenen Patienten geht, dann entsprechend nicht mehr erfassen. Das war ja unter anderem Gegenstand in der allerersten Anhörung, als es um die Einschätzung ging, welches Scores man für die Nutzenbewertung anerkennt und welche nicht.

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

Herr Dr. Jantschak: Ich habe auch noch eine weitere Frage an die Kliniker. Weder in den zwei RTCs noch in der NURTURE-Studie habe ich Patienten gefunden, die nur eine SMN2-Genkopie hatten. Da interessiert mich: Welche Belege gibt es für die Wirksamkeit bei dieser Patientengruppe? Sind sie per se symptomatisch, oder können die auch präsymptomatisch sein?

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

Herr Prof. Dr. Kirschner (UKB Neuropädiatrie): Nach bisherigem Erkenntnisstand sind die meisten Patienten mit SMA Typ 1 extrem schwer betroffen, mit einem intrauterinen Krankheitsbeginn und bei Geburt schon schwer symptomatisch, sodass bei diesen Patienten eigentlich eher die Diskussion darum geht, ob eine Therapie überhaupt sinnvoll ist, ob da überhaupt noch ein Effekt erreicht werden kann. Mir ist eigentlich nicht bekannt, dass es Fälle präsymptomatischer Patienten mit einer SMN2-

Kopie gibt. Es sind also immer sehr schwere, neonatal betroffene Fälle, die meist schon bei Geburt beatmungspflichtig sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kirschner. – Ergänzung von einem der anderen Kliniker? – Ich sehe Kopfnicken oder Blick stur geradeaus. – Herr Jantschak, bitte; noch mal eine Nachfrage.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe jetzt mitgenommen, die Patienten sind schwerst betroffen, im Prinzip schon bei Geburt symptomatisch; aber ich habe jetzt auch mitgenommen, dass in gewisser Weise die Wirksamkeit in der Gruppe doch etwas infrage gestellt wurde. Aber sie werden in der Praxis mit Nuisern behandelt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kirschner.

Herr Prof. Dr. Kirschner (UKB Neuropädiatrie): Überhaupt sind Patienten mit einer SMN2-Kopie eine absolute Rarität. Es gibt dafür einige wenige Fallberichte von Patienten, die auch mit Spinraza behandelt wurden, die sich darunter scheinbar stabilisiert haben, soweit das aus einem Fallbericht abgeleitet werden kann, die aber keine eindeutige Verbesserung gezeigt haben. Das liegt aber wahrscheinlich daran, weil einfach schon so viel Motoneurone kaputtgegangen sind, dass wenig im Target quasi für eine Therapie da ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Professor Walter, Sie hatten sich auch wieder in irgendeiner Form bewegt. Dann dürfen Sie auch ausführen.

Frau Prof. Dr. Walter (DGN): Ich habe nur genickt. Aber wie gesagt, es ist gar nicht mein Bereich. Das ist ja eine Rarität in der Neuropädiatrie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Waren Sie fertig, Herr Jantschak? – Dann habe ich jetzt Frau Wieseler und anschließend Frau Göppel. Frau Schara scheint im Augenblick irgendwie ausgekollt zu sein.

Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt (UKB Neuropädiatrie): Nein, ich höre hier artig zu und winke und mache.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, ich sehe Sie nicht. Dann dürfen Sie jetzt das Winken und Machen nachholen und zu allem, was hier an Obliegenheiten der Neuzeit jedenfalls neuropädiatrisch diskutiert worden ist, entweder Herrn Kirschner bestätigen oder ihm widersprechen. Also jetzt volle Kanne, ausnutzen!

Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt (UKB Neuropädiatrie): Ich kann es nur bestätigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe Sie hier nur mit Alarmzeichen.

Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt (UKB Neuropädiatrie): Das ist auch gefährlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist ganz schlimm. – Also bitte, Frau Professor Schara.

Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt (UKB Neuropädiatrie): Ich kann das nur bestätigen. Ich würde vielleicht noch zwei Sachen zu dem Klientel der SMA 2 anmerken, weil wir sagen, wir haben nur eine spezielle Subgruppe untersucht: Die sind ja in sich auch eine sehr heterogene Gruppe; da ist es nicht

so wie bei schwer betroffenen Patienten mit Typ 1 SMA, dass der Verlauf bei allen relativ ähnlich ist. So ist es bei den Kindern nicht. Die Gründe dafür, warum man dieses Klientel in der Kohorte in der Studie aufgenommen hat und das andere nicht, sind genannt worden.

Das Zweite ist, dass Patienten mit einer SMN2-Kopie ja ganz, ganz selten sind, und wenn sie da sind, dann sind sie praktisch schon intrauterin auffällig; da greifen nicht mal Best-Supportive-Care-Sachen. Man hat eigentlich von Anfang an in der Regel eine Palliativdiskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schara. – Jetzt habe ich Frau Wieseler, Frau Göppel und Herr Carl. – Bitte schön, Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank. – Ich möchte tatsächlich noch einmal kurz auf die Population zurückkommen. Frau Schara, Sie haben jetzt gesagt, dass innerhalb derjenigen mit Typ 2 das Ganze heterogener ist. Dann würde ich irgendwo doch versuchen, zu beschreiben, was für eine Population wir hier jetzt haben. Auf der einen Seite sitzen die Patienten zu einem hohen Prozentsatz im Rollstuhl, und auf der anderen Seite sind Patienten, die respiratorische oder Ernährungsunterstützung brauchen, ausgeschlossen. Das vielleicht einfach zur Beschreibung dieser Population.

Zum Alter: Die Patienten waren maximal 12 Jahre alt in der Studie; dies, weil wir eben auch über erwachsene Patienten gesprochen haben. Also, hier sind tatsächlich jüngere Patienten eingeschlossen. Mir ist auch das Argument nicht ganz klar geworden, dass die Patienten mit respiratorischer oder Ernährungsunterstützung ausgeschlossen wurden, weil der Niedergang der Motoneuronen da schon so weit fortgeschritten ist, dass man gegebenenfalls nicht mehr viel erreichen kann. Genau diese Patienten, die offensichtlich auch diese Unterstützung schon benötigen, sind aber in die SMA-Typ-1-Studie eingeschlossen worden. So ganz bekomme ich die Argumentationen hier jetzt noch nicht zusammen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Professor Walter, Sie hatten sich gemeldet. Dann würde ich noch mal Frau Schara das Wort geben.

Frau Prof. Dr. Walter (DGN): Zum Alter. Fünf Patienten, die in der CHERISH-Studie waren, einer fortlaufenden Studie, waren 16 und bei Ende der Studie 18 Jahre alt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Walter. – Frau Schara vielleicht noch mal?

Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt (UKB Neuropädiatrie): Sie haben das richtig zusammengefasst. Ich denke, den Effekt einer Behandlung bei den Typ-1-Patienten wird man unmittelbar sehen. Das haben wir in der Studie gesehen, das sehen wir auch, wenn wir die Patienten hier behandeln. Ich kann da nur Frau Walter unterstützen, wenn sie sagt, sie hat 30 Jahre lang das so und so berichtet. Ich habe nach 25 Jahren Tätigkeit das erste Mal ein Kind mit einer Typ-1-SMA auf dem Arm der Mutter mit gehaltenem Kopf gesehen. Es ist schon so, dass es für uns keine Diskussion ist, dass das einen Effekt hat.

Bei der Typ-2-SMA haben wir noch nicht komplett verstanden, warum die Patienten mit der gleichen genetischen Grundlage, die wir finden können, sich trotzdem etwas milder, aber eben auch nicht alle einheitlich entwickeln. Diese Einteilung in Typ 1, 2 und 3 ist ja eine relativ willkürliche Trennung, sodass wir oft fließende Übergänge haben. Natürlich kann man fragen: Warum hat man dann die besseren aus der Typ-2-SMA-Kohorte genommen? Weil man da – das ist ja auch schon diskutiert worden – die Untersuchungen, die notwendig sind, um am Ende einen Zusatznutzen zu belegen – denn das diskutieren wir ja –, durchführen kann. Das ist letztendlich die Begründung dessen, dass man die relativ besseren aus der Typ-2-SMA-Kohorte genommen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Noch mal Frau Professor Walter.

Frau Prof. Dr. Walter (DGN): Das hatte ich noch vergessen. Also, Sie sagten, die saßen alle im Rollstuhl. Typ 2 sitzt per definitionem im Rollstuhl, weil Typ 2 nicht läuft. Ein solcher Patient kann sitzen, aber läuft nicht. Deswegen müssen sie alle im Rollstuhl sitzen. Es ändert sich jetzt heute mit den Therapien, dass Sie Patienten mit Typ 2 haben, die laufen. Aber im natürlichen Verlauf der Erkrankung sitzen Patienten mit Typ 2 im Rollstuhl.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Walter. – Jetzt habe ich Frau Göppel, Herrn Carl, Herrn Jantschak und Frau Grell. – Frau Göppel, bitte.

Frau Dr. Göppel: Die Fachgesellschaften hatten ja in den Stellungnahmen eine getrennte Nutzenbewertung für Kinder, Jugendliche und Erwachsene gefordert. Einmal meine Frage: Ist eine getrennte Nutzenbewertung auch für Kinder und Jugendliche so zu verstehen, also eher drei Patientengruppen? Außerdem: Inwiefern unterscheiden sich denn Kinder, Jugendliche und Erwachsene in den Krankheitsverläufen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Göppel. – Wer möchte von den Fachgesellschaften antworten? – Frau Walter, Sie hatten sich gemeldet.

Frau Prof. Dr. Walter (DGN): Wir hatten es so verstanden, dass man Kinder und Erwachsene getrennt bewertet, wobei man überlegen muss, wo man die Älteren beginnen lässt, zum Beispiel mit 16. Das war die Überlegung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Möchten sich die Neuropädiater dazu äußern, Frau Schara oder Herr Kirschner? – Ja, Herr Kirschner.

Herr Prof. Dr. Kirschner (UKB Neuropädiatrie): Vielleicht nur kurz dazu. Es ist natürlich schwierig, weil es letztendlich vom Übergang her ein Kontinuum ist. Die Frage war nur, ob man alles quasi in einen Topf wirft und alles über einen Kamm schert. Deswegen ist es jetzt schwierig. Aber eventuell muss man berücksichtigen, dass man da eventuell Untergruppen bildet, wenn man das Gefühl hat, man kann nicht alles gemeinsam bewerten, ohne dass wir uns jetzt auf eine bestimmte konkrete Altersgrenze festlegen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön. – Herr Hagenacker, sehen Sie das auch so?

Herr Prof. Dr. Hagenacker (DGN): Ich war nur technisch kurz ausgeloggt. Ich würde es ansonsten unterstützen, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Schara auch? – Jetzt ist sie weg. – Frau Göppel, Frage beantwortet?

Frau Dr. Göppel: Danke, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann Herr Carl, Herr Jantschak, Frau Grell.

Herr Dr. Carl: Ich habe noch mal einige Fragen an die Kliniker. Wie lange ist die Behandlungsdauer, die Sie bei den am längsten behandelten Patienten bisher verfolgen können? In diesem Zusammenhang: Wie werden die seriellen lumbalen Injektionen vertragen? Und die dritte Frage: Ist es hier vorstellbar, dass es aufgrund dieser Interventionen zu behandlungslimitierenden Situationen kommt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Carl. – Wer möchte? – Herr Hagenacker und dann Herr Kirschner.

Herr Prof. Dr. Hagenacker (DGN): Ich kann für die erwachsenen Patienten berichten, dass wir jetzt seit Zulassung im Grunde genommen die Patienten verfolgen, sprich: seit nunmehr fast vier Jahren, wobei die wenigsten Patienten eine entsprechende Therapie abbrechen. Es sind also wirklich absolute Ausnahmen über alle Zentren, die erwachsene Patienten behandeln. Langfristige Folgen der intrathekalen Injektion haben wir am Zentrum nicht gesehen; sie sind mir auch nicht bekannt, zumindest nicht als Therapielimitierung. Dies ist natürlich etwas, was wir schon auch bei anderen Erkrankungen durchaus praktizieren, zum Beispiel beim klinischen Bild des Normaldruckhydrozephalus – das ist eine ganz andere Erkrankung, hat hiermit gar nichts zu tun –, wo man aber auch regelhaft und über lange Jahre Lumbalpunktionen durchführen kann und Ähnliches auch nicht berichtet wird. Also, da sind mir keine entsprechenden Limitierungen bekannt. Man weiß natürlich nicht, was nach 30 Jahren oder Ähnlichem ist. Aber mit dem bisherigen Erfahrungsschatz sage ich: keine Einschränkung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Das war Herr Professor Hagenacker für die erwachsenen Patienten; Herrn Kirschner jetzt für die pädiatrischen Patienten.

Herr Prof. Dr. Kirschner (UKB Neuropädiatrie): Ich kann das für die pädiatrischen Patienten nur bestätigen. Die längste Behandlungsdauer beträgt jetzt für die Patienten, die schon in der klinischen Studie behandelt wurden, über fünf Jahre. In Bezug auf die Applikation und Nebenwirkungen sehen wir keine Änderungen im Verlauf, also nicht mehr Komplikationen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Dr. Carl, ist Ihre Frage damit beantwortet?

Herr Dr. Carl: Jawohl, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Herrn Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Wir haben eine Stellungnahme von Herrn Professor Müller-Felber bekommen, der auf eine neue Studie mit Zweijahresdaten zum Neugeborenenenscreening abgestellt hat. Jetzt ist Herr Müller-Felber nicht da, aber Frau Schara scheint an dem Paper mitgeschrieben zu haben. Vielleicht kann ich die Frage an sie richten: Welche weiteren neuen Erkenntnisse ergeben sich aus dieser Publikation für die präsymptomatischen Patienten? Vom pU habe ich auch keinen Hinweis auf dieses Paper gefunden; deshalb richte ich die Frage an Sie.

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

Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt (UKB Neuropädiatrie): Das ist auch gerade erst herausgekommen. Es ist schon länger akzeptiert, aber jetzt ist es auch offiziell. Ja, wir haben hier als eines der Pilotzentren mitgemacht. Die neuen Sachen sind, dass erstens möglichst früh behandelt werden sollte – das haben wir jetzt schon mehrfach gehört –, je eher, desto besser, am allerbesten präsymptomatisch, sodass alle diese Kinder präsymptomatisch sind. Das ist das eine.

Das Zweite ist, dass wir uns gefragt haben, ob wir bei vier SMN2-Kopien warten können – das ist ein wichtiger Punkt – oder ob die Kinder genauso rasch therapiert werden sollen und man sie vielleicht deswegen etwas zu lange oder zu früh behandelt. Dazu gibt es Daten, dass man sie, wenn man wartet, sehr eng neurophysiologisch monitoren soll. Die amerikanische Gesellschaft hat sich da ja schon wieder umorientiert und hat gesagt: sehr früh auch die mit vier SMN2-Kopien behandeln. Das sind so die wesentlichen Punkte, ebenso, dass es nach zwei Jahren nach wie vor die Daten so gibt, dass die Kinder

sich gut entwickeln, dass es kaum Einschränkungen gibt und sie sich in der Regel motorisch normal entwickeln. Das sind meines Erachtens die wesentlichen Aussagen aus diesem Papier.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Schara. – Herr Jantschak, beantwortet das Ihre Frage?

Herr Dr. Jantschak: Ja, beantwortet. Es hat sich, weil ich vom pU nichts zu dieser Studie lesen konnte, nur noch die Frage ergeben, ob Biogen diese Daten auch vorgelegen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Patel, was sagen Sie?

Herr Dr. Schmid (Biogen): Ich kann etwas dazu sagen. Das ist ja keine Biogen-Studie; deshalb liegen uns da auch keine Daten vor. Es ist eine Studie, die durch die Zentren individuell gemacht wird oder unterstützt wird. Dazu liegen uns keine Daten vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, okay? – Herr Kirschner, bitte, ergänzend.

Herr Prof. Dr. Kirschner (UKB Neuropädiatrie): Ganz kurz noch dazu. Die Studie ist tatsächlich vor vier Wochen akzeptiert worden und vor zwei Wochen online erschienen. Das heißt, zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lagen die Daten noch nicht vor. Für uns als Kliniker ist das nochmals eine Bestätigung für den Wert des Neugeborenen-Screening und der präsymptomatischen Therapie. Wir hatten in Anbetracht dessen noch einmal darauf hingewiesen, dass der Zusatznutzen für die präsymptomatische Behandlung als nicht quantifizierbar eingestuft wurde. Für uns als Kliniker ist das genau die Indikation, wo wir einfach den größten Nutzen sehen. Das bestätigt sich noch einmal in diesem Pilotprojekt. Deswegen ist man aus pragmatischer Sicht etwas überrascht, dass hier der Zusatznutzen nicht quantifizierbar ist, während er bei symptomatischen Kindern quantifizierbar ist. Deswegen hatten wir noch einmal auf diese neuen, aktuellen Ergebnisse hingewiesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kirschner. – Herr Jantschak, okay? – Danke. – Dann habe ich jetzt Frau Grell und dann Frau Göppel. – Bitte schön, Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Meine Frage richtet sich an Biogen. Sie haben in der ENDEAR-Studie auf das abgestellt, was Sie Krankheitsdauer nennen, und haben auch in allen Outcome-Parametern die Effektmodifikation mit diesem Parameter berechnet, aber nicht bei der Mortalität. Da haben Sie mit Alter bei Symptombeginn kleiner 12 Wochen gerechnet, obwohl das laut Protokoll nicht vorgesehen war, so wie es publiziert ist. Ich habe in Ihrem Dossier auch nicht gefunden, dass Sie Krankheitsdauer da als Effektmodifikation gerechnet haben. Könnten Sie das erklären?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Grell. – Wer möchte das für den Punkt beantworten?

Frau Patel (Biogen): Ich möchte die Frage an Frau Schneller geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Dr. Schneller.

Frau Dr. Schneller (Biogen): Wir haben Subgruppenanalysen eigentlich für alle Endpunkte durchgeführt; wir haben sie im Dossier nur dargestellt, wenn sich eine Effektmodifikation gezeigt hat.

Sie müssten mir jetzt einen kleinen Moment geben, dass ich in diesen umfangreichen Anhängen einmal gucke, ob ich die Daten finde. Das kann ich jetzt innerhalb von Sekunden nicht machen. Aber ich würde mich gleich noch mal melden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann stellen wir das zurück. – Frau Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Also haben Sie für Krankheitsdauer beim Overall Survival keine Effektmodifikation gefunden, sondern nur bei dem Alter, obwohl das nicht präspezifiziert war laut Protokoll. Ist das richtig?

Frau Dr. Schneller (Biogen): Im Rahmen der Nutzenbewertung – – Entschuldigung, ich habe jetzt einfach reingequatscht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, nein. Wir haben Ihre Stimme noch im Ohr und können sie dem Namen zuordnen.

Frau Dr. Schneller (Biogen): Im Rahmen der Nutzenbewertung haben wir natürlich die Anforderungen von G-BA und IQWiG hier erfüllt, dass Subgruppenanalysen unabhängig von einem prädefinierten SAP für alle Endpunkte gleich stattfinden. Deswegen haben wir das sicherlich durchgeführt.

Ich bin jetzt gerade im Moment auf der Suche. Wir haben uns eben nur aufgrund der Fülle der Daten – wir mussten es schon in vier Teile splitten – darauf geeinigt, dass wir nur die Subgruppeneffekte oder die Effekte in den einzelnen Subgruppen nur dann im Dossier darstellen, wenn sich auch eine Effektmodifikation zeigt. Ich gucke das gerade noch mal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Grell bitte noch mal.

Frau Dr. Grell: Das ist ja das Erstaunliche: Es ist eben nicht gleich. Sie haben es bei allen anderen Endpunkten mit Krankheitsdauer gerechnet, also so, wie Sie das jetzt definieren, und nicht mit Alter, nur bei Mortalität nicht.

Frau Dr. Schneller (Biogen): Ich muss das einmal nachschauen. Es ist jetzt schwierig für mich, das gleichzeitig zu machen. Ich kann, ohne dass ich noch einmal auf die Daten geguckt habe, jetzt leider noch nicht antworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das enttäuscht mich jetzt ein bisschen. Ostern war schlechtes Wetter. Ich hatte jetzt gedacht, Sie hätten alles einschließlich der Tabellen auswendig gelernt; aber gut, okay. Gucken Sie in Ruhe nach. Wir hören zunächst einmal Frau Göppel, und dann kommen wir wieder auf diese Problematik zurück. – Frau Göppel, bitte.

Frau Dr. Göppel: Wir haben noch eine Frage an die Kliniker. Mittlerweile gibt es ja für einen Teil der Patienten eine zweite Therapieoption mit Zolgensma. Da stellt sich für die Kliniker noch die Frage des Vergleichs von Nusinersen zu BSC für diese Patienten.

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

Frau Prof. Dr. Walter (DGN): Den zweiten Teil der Frage habe ich nicht ganz verstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Was Frau Göppel aus meiner Sicht ausgedrückt hat: Wir haben jetzt im Augenblick zwei aktive Komparatoren, die hier eingesetzt werden können. Wir haben Zolgensma, und wir haben Nusinersen. Hier ist die Studie natürlich gegen BSC gelaufen, klar, weil es

damals eben nur eine aktive, also arzneimittelmäßige Therapieoption gab. Und die Frage – Frau Göppel, Sie müssen mich korrigieren – war nun: Ist BSC jetzt überhaupt noch eine realistische Therapiealternative, oder müsste man eigentlich Nusinersen versus Zolgensma betrachten? Das war das, was Frau Göppel gefragt hat.

Frau Prof. Dr. Walter (DGN): Okay. – Bei den älteren Patienten sicherlich nicht. Zwar könnte man anhand des Zulassungstextes auch einen erwachsenen 80 Kilo SMA-Patienten mit drei Kopien behandeln, aber in der Praxis würde man das nicht machen, weil einfach die Viral load zu hoch würde. Insofern kommt für mich dieser Vergleich allerhöchstens bei den frühen SMA-1-Patienten infrage, nicht bei den älteren. Für die Erwachsenen ist es keine Vergleichstherapie, solange es das nicht intrathekal gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Walter. – Frau Göppel, Nachfrage?

Frau Dr. Göppel: Ich hätte noch eine Nachfrage. Aber für die Patienten, für die Zolgensma auch zugelassen ist, nehmen Sie auch noch eine Abwägung gegenüber BSC vor?

Frau Prof. Dr. Walter (DGN): Zolgensma ist zugelassen und hat keine Beschränkung mit Alter und Gewicht, sondern nur mit Kopienzahl. Das heißt, Sie könnten vom Zulassungstext her einen 80 Kilo schweren erwachsenen SMA-Patienten behandeln, wenn er nur drei Kopien hat. Das würde man aber sicherlich nicht machen, weil man weiß, dass mit Alter und zunehmender Reife des Immunsystems als auch mit höherem Gewicht die Viruslast, der Virusvektor, mit dem Zolgensma transportiert wird, ja deutlich höher wird und dadurch die Nebenwirkungswahrscheinlichkeit deutlich hoch wird. Das heißt, das Zolgensma ist eine Therapie für sehr junge Patienten, obwohl der Zulassungstext etwas anderes sagt.

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

Frau Dr. Göppel: Eine Nachfrage. Stellt sich für diese jungen Patienten, die in die Studie mit Zolgensma eingeschlossen waren und für die auch Daten vorliegen, noch eher die Frage im Vergleich zu BSC, oder stellt sich für sie diese Frage nicht mehr?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kirschner.

Herr Prof. Dr. Kirschner (UKB Neuropädiatrie): In Zukunft haben wir natürlich verschiedene Therapieoptionen. Dafür arbeiten wir auch mit dem Register, weil wir eben diese verschiedenen Therapien in Zukunft vergleichen wollen und wahrscheinlich Best Standard of Care in Zukunft hoffentlich für keinen SMA-Patienten mehr infrage kommt. Es gibt ja auch eine dritte Therapie, die gerade zugelassen wurde. Inhalt dieses Dossiers war jedoch der Vergleich gegenüber Best Standard of Care. Aber die Versorgungslandschaft ändert sich kontinuierlich, das stimmt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Göppel, okay?

Frau Dr. Göppel: Danke, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Ich habe noch Herrn Hagenacker.

Herr Prof. Dr. Hagenacker (DGN): Ich wollte noch einmal ergänzen. Den Standard of Care geben wir natürlich nicht in dem Moment auf, in dem wir eine Medikation beginnen, sondern der ist natürlich immer Add-on. Das heißt, physiotherapeutische Begleitung, Hilfsmittelversorgung, Beatmungsversorgung und

ähnliche Dinge werden ja weiterhin erforderlich sein. Das heißt, es ist nicht ein Entweder-oder, sondern es ist die Frage, ob man eine Medikation dazu gibt oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt (UKB Neuropädiatrie): Herr Hecken, ich würde das auch noch mal so ergänzen wollen. Es ist uns ein wichtiges Anliegen, dass dieser Standard of Care bestehen bleibt, erstens, weil nicht alle Patienten von der Medikation nicht immer gleich klinisch geheilt werden, und zweitens, weil wir natürlich in den nächsten Jahren sicher mit einer Gruppe von SMA-Patienten zu tun haben werden, auch wenn sie alle Typ 2 oder Typ 1 sind, die unterschiedliche Verläufe nehmen werden, trotz der Therapie, und deswegen ist es die Therapie nie alleine, sondern dieser Best Standard of Care auch so. Und das muss man auch aufnehmen. Das heißt nicht, dass die Therapie nicht sinnvoll sei, sondern nur beides zusammen ist das Optimale für den Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schara. – Frau Göppel, ist es okay? – Frau Göppel nickt. – Dann habe ich jetzt Frau Boldt, Frau Patel, Herrn Kaiser und Frau Teupen. Dann kommen wir noch mal auf die Frage von Frau Grell zurück. – Bitte schön, Frau Boldt.

Frau Dr. Boldt: Ich hätte noch eine Frage an den Hersteller, in welchem Versorgungsumfeld die Therapie überwiegend stattfindet und ob Sie das nach Therapiestart und Weiterbehandlung differenzieren können, vielleicht auch zwischen dem ambulanten Bereich, dem ambulanten Bereich im Krankenhaus und dem stationären Bereich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Boldt. – Wer möchte vom Hersteller antworten? – Frau Patel.

Frau Patel (Biogen): Ich glaube, zum einen wollte Frau Schneller jetzt ihre Daten nachliefern, und zum anderen können wir auch noch mal die Frage von Frau Dr. Boldt nehmen; Herr Schmid nimmt sie. Was sollen wir zuerst machen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das können Sie sich aussuchen. Wir sind heute mal großzügig.

Frau Patel (Biogen): Dann spricht zunächst Herr Schmid und dann Frau Schneller.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Herr Dr. Schmid (Biogen): Generell findet die Behandlung natürlich nur in Expertenzentren statt, wie auch die Experten gerade schon angedeutet haben. Es ist immer eine Behandlung, die in einem multidisziplinären Team stattfinden muss, also diese Zusatzmaßnahmen wie Ernährung, wie Beatmung, wie Physiotherapie, Schlafmedizin und Ähnliches. Das ist hoch relevant für die Patienten, auch weiterhin, trotz Therapien.

Zu der Frage ambulant/stationär. Nach unserer Kenntnis werden die meisten Patienten stationär behandelt. Das ist auch sinnvoll, weil dann die Patienten nach der Behandlung nachbeobachtet, aber auch zusätzliche Untersuchungen an diesem Tag durchgeführt werden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Boldt, Frage beantwortet, oder Nachfrage?

Frau Dr. Boldt: Sie ist beantwortet, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dann zum Kontext Frau Grell.

Frau Dr. Schneller (Biogen): Ich habe jetzt im Dossier nachgeguckt. Auf Seite 401 haben wir eine Übersichtstabelle mit den p-Werten der Effektmodifikation dargestellt. Da ist das für die Überlebensrate oder die Zeit bis zum Tod dargestellt. Wir haben jeweils einen p-Wert unter 0,05 für das Alter bei Symptombeginn und einen über 0,05 – um genau zu sein: 0,06 – bei der Krankheitsdauer. Ich denke, das ist der Grund, warum die Krankheitsdauer im Dossier nicht dargestellt ist bzw. sich im Anhang befindet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Grell, okay?

Frau Dr. Grell: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich möchte noch mal zum Register zurückkommen, weil da auch mit der Nachlieferung in den Stellungnahmen jetzt eine Inkonsistenz hineingekommen ist, die vielleicht erneut deutlich macht, worin eines der Grundprobleme in der Planung dieser Registerstudie liegt; denn es geht nicht um die Auswertung von Registern, sondern es geht um die Durchführung einer Registerstudie.

Sie hatten Mitte letzten Jahres eine Beratung zu Ihrem SAP bekommen, mit Stand Juni 2020. Im August hat der G-BA dazu auf Ihre Anfrage hin eine Beratung durchgeführt. Eine der Schlussfolgerungen war, dass in dem SAP Mängel bestehen, die die Eignung dieser Registerstudie im Rahmen der Nutzenbewertung infrage stellen. Insbesondere sollte genau beschrieben werden, wie eigentlich Patienten eingeschlossen werden, am besten mit einer sogenannten Trial Emulation; die Confounder-Adjustierung war ein wesentlicher Punkt.

Sie haben jetzt in dem Dossier gar keinen überarbeiteten SAP vorgelegt, sondern Sie haben den alten SAP als begründenden SAP vorgelegt, was immer das bedeutet; möglicherweise gehen Sie eher davon aus, dass das, was von der Universität Genua vorgelegt wurde, dann auch noch ein paar statistische Dinge beschreibt. Nur: Da sind die entsprechenden Probleme ja gleichermaßen vertreten. Die Inkonsistenz, die jetzt aus dem, was Sie im Dossier haben, und dem, was jetzt auch in der Stellungnahme gekommen ist, entstanden ist, will ich nur exemplarisch an der Beobachtungsdauer beschreiben. Das ist insofern wichtig, als die Beobachtungsdauer ganz wesentlich darauf Einfluss nehmen kann, ob man Verbesserungen sehen oder nicht sehen kann.

In Ihrem Dossier beschreiben Sie zwei Zeitpunkte, sowohl für die mit Nusinersen Behandelten als auch für die mit BSC Behandelten. Sie beschreiben einen Zeitpunkt v_0 . Das ist etwas ganz Übliches in Studien, das haben Sie jetzt hier für die Registerauswertung auch gemacht. Das ist der Start der Beobachtung; sagen wir mal, 1. Januar. Dann beschreiben Sie einen Zeitpunkt Follow-up, und zwar jeweils das mittlere Alter der Patienten zum Zeitpunkt v_0 und das mittlere Alter zum Zeitpunkt maximales Follow-up. Da in diesen Registerdaten bzw. von den Patienten, die Sie beobachtet haben, niemand verstorben ist, ergibt sich daraus ganz unmittelbar die Beobachtungsdauer. Und wenn man sich das in Ihrem Dossier anschaut, dann haben Sie eine Beobachtungsdauer, also die Differenz zwischen v_0 und Alter zu Follow-up, von 18 Monaten unter Nusinersen und von acht Monaten in der Vergleichsgruppe.

Jetzt haben Sie mit Ihrer Stellungnahme Daten vorgelegt, wo Sie von ganz anderen Follow-up-Zeiten sprechen, nämlich von ungefähr 14 Monaten unter Nusinersen und 22 Monaten in der Vergleichsgruppe. Es sind also nicht nur unter Nusinersen vier Monate weniger geworden, sondern es sind in der Vergleichsgruppe noch 14 Monate mehr geworden. Wie kommt das zustande?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Wer möchte? – Frau Patel.

Frau Patel (Biogen): Sollen wir direkt darauf antworten?

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

Frau Patel (Biogen): Basierend auf der Bewertung des IQWiG haben wir von der akademischen Einrichtung in Genua natürlich noch einmal weitere Analysen und Details angefordert. Diese haben wir in der Stellungnahme abgegeben. Frau Schneller kann dazu noch weitere Details geben.

Frau Dr. Schneller (Biogen): Ja, gerne. – Die italienischen akademischen Kollegen mussten sich hier einfach berichtigen. Nachdem dieser Unterschied da so eklatant ist, konnte man ihn sich auch gar nicht erklären, vor allem, wenn man bedenkt, dass die SMA bisher eine viel längere nicht behandelte Phase hat als eine behandelte Phase, also seitdem Nusinersen auf dem Markt ist. Sie haben die Daten dann einfach schlichtweg berichtigen müssen. Die Daten, die sich in der Stellungnahme befinden, sind die tatsächlichen Beobachtungsdaten der Patienten und gehören zu den Daten und den signifikanten Verbesserungen, die sich zum Beispiel im HFMSE zeigen, nachdem die Behandlung beginnt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist aber hübsch. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Das kann ich nicht ganz glauben; denn auch jetzt in dem Bericht aus Genua sind die gleichen Daten zum Zeitpunkt v_0 und zum Follow-up enthalten, so wie sie auch im Dossier sind. Es ist richtig, dass an anderer Stelle hier solche Follow-up-Zeiten stehen; sie ergeben sich nur nicht aus dem, was vorher in den Tabellen steht.

Meine Vermutung ist eine ganz andere. Meine Vermutung ist, dass Sie die v_0 -Zeiten und das Alter zum Follow-up für die gesamten 380 Patienten beschreiben, dass Sie aber die Beobachtungsdauer nur für einen ganz, ganz kleinen Teil der Patienten beschreiben; denn irgendwo in dieser Unterlage von Genua findet sich der Hinweis, dass für Nusinersen nur etwa ein Drittel dieser 380 Patienten überhaupt in die Auswertung eingegangen ist. Darauf bezieht sich möglicherweise auch die Follow-up-Zeit. Dann stimmt aber Ihre Tabelle in den Stellungnahmen nicht, dass das 382 Patienten sind, auf die sich die Follow-up-Zeit bezieht, sondern sie bezieht sich nur auf die 130.

Ich will damit nur illustrieren, dass aus den ganzen Berichten, sowohl aus dem Dossier als auch aus dem nicht überarbeiteten statistischen Analyseplan von Juni 2020, zu dem Sie eine entsprechende Beratung bekommen haben, ihn aber offensichtlich nicht angepasst haben, als auch aus den jetzt noch nachgereichten Unterlagen von der Universität Genua, überhaupt nicht klar wird, zu welchem Zeitpunkt mit welchen Kriterien Sie welche Patienten wie eingeschlossen, beobachtet und wie lange Sie sie beobachtet haben. Die Differenzen bleiben bestehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Herr Kaiser. – Was möchte der pU dazu sagen?

Frau Dr. Schneller (Biogen): Ich kann dazu gerne noch etwas sagen. Wir beziehen uns in den Daten von Genua auf die Berechnung der Follow-up-Zeiten unter der Tabelle, also in dem textlichen Beschreiben, wo steht, dass die durchschnittliche Follow-up-time zum Beispiel 520 Tage betrug. Wir haben da nichts selber aus den Tabellen oben berechnet, wir haben das jetzt in dem Fall auch nicht nachberechnet. Sie beziehen sich auf Zahlen in der Tabelle und nicht auf die Zahlen unter der Tabelle, die da textlich immer stehen, zum Beispiel auf Seite 9 von dem Bericht aus 2021.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Das ist nicht richtig. Ich beziehe mich auf beides. Sie haben sowohl oben in der Tabelle die alten Zahlen als auch im Text die neuen Zahlen. Das heißt, Genua hat da nicht wirklich die Inkonsistenz korrigiert. Wenn Sie sich den Text anschauen, dann ist eben das Wahrscheinlichste die Erklärung, die ich eben gegeben habe, weil vor dem Text steht: Wir beziehen uns jetzt in der Analyse nur noch auf 120 Patienten. Aber in Ihrer Stellungnahme beziehen Sie die Follow-up-Zeit auf 380 Patienten. Also haben entweder Sie da einen Übertragungsfehler oder einen Interpretationsfehler, oder Genua macht weiterhin etwas falsch.

Das Problem ist: Sie haben die 380 Patienten unter Nusinersen gedrittelt. Man weiß gar nicht, wie weit Sie die wenigen, die 37 Patienten unter BSC noch zusammengeschnürt haben; denn dazu finden sich leider keine Angaben. Das bedeutet nur, dass es dann, wenn Sie die BSC-Patienten, was ohnehin schon wenige Patienten waren, jetzt noch weiter reduziert haben, mit der Confounder-Adjustierung – unabhängig davon, dass da weiterhin eine Beschreibung dessen fehlt, was Sie eigentlich wie konkret gemacht haben – mit diesen wenigen Patienten auch nicht mehr klappen kann.

Ich meine, man kann das bedauern – das ist ja auch in der Anhörung zu der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu Onasemnogen diskutiert worden; der G-BA hat auch nicht umsonst auf diesen Teil der anwendungsbegleitenden Datenerhebung verzichtet, auf einen Vergleich mit BSC, weil es äußerst schwierig ist, aus den Registern entsprechende Daten zu bekommen –, aber man muss feststellen: Für einen Vergleich ist das alles aus den Registerdaten nicht ausreichend und zudem in sich tatsächlich leider noch inkonsistent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Möchte der pU noch einmal darauf replizieren?

Frau Patel (Biogen): Nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nicht mehr, okay. – Dann habe ich Frau Teupen.

Frau Teupen: Das passt vielleicht nicht ganz. – Wir haben noch eine Frage an die Kliniker zu der zweiten Gruppe mit dem späteren Krankheitsbeginn. Das ist die größte Gruppe, Typ 2, 3 und 4. Werden denn aktuell die meisten Patienten mit Nusinersen behandelt, oder was sind die Ausnahmen, wenn es nicht behandelt wird? Stellen Sie vielleicht nur einen ganz kurzen Eindruck dar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Frau Professor Walter.

Frau Prof. Dr. Walter (DGN): Die überwiegende Anzahl an Patienten wird behandelt und ist auch sehr konsistent und adhärent zur Therapie. Typ 4 gibt es eigentlich gar nicht; das kommt noch aus einer Zeit, als die Genetik noch nicht verfügbar war. Retrospektiv haben aus heutiger Sicht viele Patienten, die wir als Typ 4 eingeordnet haben, nachdem wir heute die Genetik gemacht haben, keine 5q-SMA, sondern eher einen anderen SMA-Typ, der nicht 5q-assoziiert ist. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten hatte schon im Jugendalter Symptome, ist aber häufig erst im Erwachsenenalter diagnostiziert worden, und sie haben dann diesen Typ 4 bekommen. Aber wenn man den noch mal ordentlich anamnestiziert, dann waren sie schlecht im Sport, es waren schon viele Auffälligkeiten da, aber keiner hat es eben mit einer SMA assoziiert.

Das einzige Hindernis für eine wiederholte intrathekale Applikation kann eine sehr schwierige Wirbelsäulensituation sein, die diese Applikation schwierig macht, wobei die meisten Patienten auch mit Wirbelsäuleninstrumentation tatsächlich auch einer intrathekalen Therapie zugänglich sind. Das weiß Herr Hagenacker noch besser als ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Walter. – Herr Professor Hagenacker, bitte.

Herr Prof. Dr. Hagenacker (DGN): Bei den Patienten mit den schwierigen Wirbelsäulenverhältnissen, was aus meiner Sicht gerade bei den fortgeschrittenen Patienten die Major Limitation ist, wenn es darum geht, warum die Therapie nicht durchgeführt werden kann, ist es aber dann spätestens unter Zuhilfenahme des CTs zum Beispiel in über 90 Prozent der Fälle möglich. Das haben wir auch bei über 100 Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hagenacker. – Frau Teupen, Frage beantwortet?

Frau Teupen: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. – Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch mal die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zusammenzufassen, und dann könnten wir diese Anhörung beenden. Wer macht das? – Frau Patel vermutlich.

Frau Patel (Biogen): Vielen Dank, Herr Professor Hecken, vielen Dank, sehr geehrte Damen und Herren, für die Anhörung. Ich glaube, im Wesentlichen sollte man sagen, dass wir hier den Patienten in den Mittelpunkt stellen sollten, denn bei allen methodischen Schwierigkeiten ist es egal, wie groß oder klein die Effekte dieser ganzen Studien sind. Jeder der Patienten selber merkt einen Effekt, und auch ein kleiner Effekt kann für sie das Fenster zur gesamten Welt sein. – Vielen Dank und auf Wiederhören!

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank an alle, die an dieser Anhörung mitgewirkt haben. Wir werden das, was jetzt hier besprochen worden ist, selbstverständlich in unsere Betrachtungen einbeziehen. Danke, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Damit ist diese Anhörung beendet.

Denjenigen, die uns jetzt verlassen, wünschen wir noch einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 15:15 Uhr