

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Cerliponase alfa (D-849)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 7. November 2022
von 15:46 Uhr bis 16:46 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma **BioMarin International Ltd:**

Herr Füllbier

Herr Dr. Reisewitz

Herr Jha

Frau Dr. Kiehlmeier

Frau Bentin (Dolmetscherin)

Herr Bentürk (Dolmetscher)

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

Frau Dr. Schulz

Frau Dr. Nickel

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch



Beginn der Anhörung: 15:46 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zu unserer Anhörung Cerliponase alfa zur Behandlung der NCL! Es geht um die Neubewertung nach Fristablauf für dieses Orphan. Ein technischer Hinweis: Wir haben auf unserer Bildschirmoberfläche unten links eine kleine Weltkugel, damit das mit der Verdolmetschung klappt. Wir sollten alle in dem deutschen Kanal verbleiben. Ich gehe davon aus, wenn gedolmetscht wird, dass das im deutschen Kanal erfolgt. Das ist im Vorfeld geübt worden, nachdem wir vor einiger Zeit erhebliche Probleme hatten. Wie gesagt, herzlich willkommen zu dieser Anhörung! Wir haben Stellungnahmen zur Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom pharmazeutischen Unternehmer, von BioMarin International Ltd, von Frau Dr. Schulz und Frau Dr. Nickel von der NCL-Sprechstunde am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller erhalten.

Ich muss, bevor wir in die Anhörung gehen, zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder Wortprotokoll führen und das dokumentiert sein muss. Für den pharmazeutischen Unternehmer BioMarin International Ltd sind Herr Füllbier, Herr Dr. Reisewitz, Herr Jha und Frau Dr. Kiehlmeier zugeschaltet sowie Frau Bentin als Dolmetscherin und Herr Bentürk als Dolmetscher, Frau Dr. Schulz und Frau Dr. Nickel vom Klinikum Eppendorf sowie Herr Dr. Rasch vom vfa. Ist sonst noch jemand dabei, der zuhören möchte, der mitdiskutieren will und nicht auf meiner Liste steht? – Das ist nicht der Fall.

Zunächst würde ich BioMarin die Möglichkeit geben, die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte zur Nachbewertung hier vorzutragen. Dann würden wir im Bedarfsfall in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für BioMarin? – Bitte, Herr Füllbier.

Herr Füllbier (BioMarin): Vielen Dank, Herr Professor Hecken! Meine Damen und Herren! Im Namen von BioMarin möchte ich mich für die Einladung zur heutigen Anhörung herzlich bedanken. Mein Name ist Fabian Füllbier. Ich bin bei BioMarin Access Director hier in Deutschland. Anwesend sind außerdem meine Kollegen Dr. Pascal Reisewitz, European Medical Lead für Enzymersatztherapien, Ashok Jha, Director Health Economic and Outcome Research in der Abteilung Market Access, sowie Dr. Sandra Kiehlmeier, die uns als externe Beraterin bei der Dossiererstellung unterstützt hat. Sie haben es schon gehört: Herr Jha ist englischsprachig. Seine Beiträge werden heute von unserem Dolmetscherteam im deutschen Kanal für das Plenum simultan übersetzt.

In der heutigen Anhörung geht es um die Neubewertung nach Fristablauf des Orphan-Arzneimittels Cerliponase alfa, das seit 2017 unter dem Handelsnamen Brineura in Deutschland auf dem Markt angeboten wird. Brineura ist eine Enzymersatztherapie zur Behandlung der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose vom Typ 2, die wir der Einfachheit halber im weiteren Verlauf mit CLN2 oder NCL2 abkürzen werden. Bei CLN2 handelt es sich um eine schwere pädiatrische Erkrankung mit deterministischem Krankheitsverlauf. Die betroffenen Kinder werden überwiegend in einem Alter zwischen 2 und 4 Jahren symptomatisch. Sie erleben eine rapide neuronale Degeneration, werden bettlägerig und versterben in einem medianen Alter von circa 10 Jahren. Verursacht wird die Erkrankung durch einen Mangel an TPP1. Dieses fehlende Enzym wird durch Cerliponase alfa substituiert.

Bereits innerhalb der ersten Nutzenbewertung zu Brineura im Jahr 2007 konnten dramatische Behandlungseffekte im Bereich der Morbidität festgestellt werden. Ich möchte aus den damaligen Tragenden Gründen zitieren:

Im Ergebnis zeigt sich aufgrund der Größe und der Konsistenz der ermittelten Unterschiede in den Veränderungen der M/L-Skala/HML-Skala ein außerordentlich deutlich ausgeprägter Effekt einer Behandlung mit Cerliponase alfa gegenüber der unbehandelten Kontrolle, der durch die genannten Unsicherheiten nicht infrage gestellt wird.

Dennoch wurde der Beschluss befristet: um in einem späteren Verfahren weitere Studien- und Registerdaten bewerten zu können. Durch die Vorlage von Sechsjahresdaten der Studie 190-201/202 und von Daten des DEM-CHILD-Registers ist BioMarin im gegenständigen Verfahren der für die Befristung maßgeblichen Forderung nach Langzeitdaten und nach Daten aus der deutschen Praxis nachgekommen. Zusätzlich dazu werden mit den Ergebnissen der interventionellen Studie 190-203 und der Beobachtungsstudie 190-504 ergänzende Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorgelegt. In allen Studien- und Registerdaten sehen wir das hochsignifikante Ergebnis aus der Zulassungsstudie in Bezug auf die Verbesserung der Morbidität bestätigt. Für die betroffenen Kinder bedeutet das, dass sich die Erkrankung stabilisiert. Zusätzlich werden erstmals Auswertungen zur Mortalität vorgelegt, die einen hochsignifikanten Behandlungseffekt zugunsten von Brineura zeigen. Erwähnenswert ist hierbei, dass innerhalb der Studien kein einziger behandelter Patient verstorben ist, obwohl alle Patienten ein Alter erreichten, in dem Todesfälle zu erwarten wären.

Im Gegensatz dazu verlieren die Patienten der historischen Kontrolle innerhalb von kurzer Zeit alle motorischen und sprachlichen Fähigkeiten. Sie degenerieren zunehmend und versterben.

Daher scheint es als überraschend, dass sich die Nutzenbewertung weniger mit der überzeugenden Wirksamkeit von Brineura, sondern maßgeblich mit formalen Fragestellungen bezüglich des indirekten Vergleichs beschäftigt. Wir als pharmazeutischer Hersteller gingen indessen davon aus, dass diese Fragestellungen bereits innerhalb der ersten Nutzenbewertung ausgiebig adressiert und beantwortet wurden. Insbesondere da der indirekte Vergleich innerhalb der ersten Nutzenbewertung berücksichtigt und somit akzeptiert wurde, erscheint es nicht gerechtfertigt, diesen nun infrage zu stellen. Die innerhalb des gegenständigen Dossiers präsentierten Daten der klinischen Studien und der Registerdatensätze wurden nach der gleichen Methodik erhoben und ausgewertet wie die bereits in der ersten Nutzenbewertung präsentierten Daten. Dabei sind die Ergebnisse so stark und beeindruckend, dass eine potenzielle Verzerrung durch das einarmige Studiendesign oder den indirekten Vergleich in den Hintergrund tritt.

Zusammenfassend handelt es sich bei CLN2 um eine schwere pädiatrische Erkrankung mit einem rapiden deterministischen Krankheitsverlauf. Durch die Behandlung mit Brineura wird in allen Studien- und Real-World-Daten eine Stabilisierung der Motor- und Sprachfunktion der Patienten erzielt, die sich in einer Stabilisierung der Lebensqualität von Patienten und deren Angehörigen widerspiegelt und letztendlich zu einem bedeutenden Lebensvorteil der behandelten Patienten im Vergleich zur historischen Kontrolle führt. Die beobachteten Effekte in den Kategorien Mortalität und Morbidität sind so stark ausgeprägt, dass diese nicht mehr durch den Einfluss von Störgrößen erklärt werden können. Daher sind wir der Auffassung, dass es sich bei Brineura um ein Arzneimittel mit erheblichem Zusatznutzen handelt. Wir hoffen, dass wir Ihnen diese Punkte in unserer schriftlichen Stellungnahme verständlich darlegen konnten, und freuen uns nun selbstverständlich auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Füllbier, für diese Einleitung. Sie haben absolut recht, dass beim Erstverfahren der historische Vergleich aufgrund der extremen Seltenheit der Erkrankung, der pädiatrischen Patientenpopulation und des deterministischen Krankheitsverlaufs trotz der üblicherweise mit solchen Vergleichen einhergehenden methodischen Unsicherheiten berücksichtigt worden ist und die Ergebnisse des historischen Vergleichs in der Morbidität, also bei der ML-Skala, insbesondere bei motorischen und sprachlichen Fähigkeiten als außerordentlich deutlich ausgeprägt angesehen wurden. Das ist klar. Aber diese Frage muss man sich bei der Neubewertung erneut stellen: Ist es so, oder ist es nicht so, oder gibt es möglicherweise Evidenz, die dagegenspricht? Vor diesem Hintergrund ist die aufgeworfene methodische Fragestellung durchaus berechtigt und nicht jenseits aller Vorstellungswelt.

Meine erste Frage richtet sich an Frau Dr. Schulz und Frau Dr. Nickel. Sie sehen die kindlichen Patienten und Patientinnen. Haben Sie ein Gefühl dafür, wie repräsentativ die DEM-CHILD-

Beobachtungsstudie, also aus den Registerdaten, für die in Deutschland mit Cerliponase alfa behandelten Patienten ist? Ist das das Patientenkontingent, das Sie auch sehen? Wie schätzen Sie die Vergleichbarkeit der Populationen der Interventionsstudien und der externen Kontrolle ein? Das ist die entscheidende Frage, über die wir uns heute unterhalten müssen. Wer von Ihnen beiden – gerne auch beide – kann mir dazu etwas sagen? – Frau Schulz als Erste, bitte schön.

Frau Dr. Schulz (UKE): Der erste Teil Ihrer Frage war: Wie repräsentativ sind die Daten, die wir im DEM-CHILD-Register als sogenannte Real-World-Daten gesammelt haben? Das sind Daten mit Datencut Ende 2020. In diesem Datencut haben wir tatsächlich alle Patienten eingeschlossen, die außerhalb einer pharmazeutischen Studie, also einer von BioMarin gesponserten Studie, mit der Therapie angefangen haben, also nach Zulassung des Medikamentes, und mindestens sechs Monate schon in Therapie waren. Das haben wir unabhängig vom Phänotyp oder sonstigen Dingen getan. Von den Patienten, die uns zugänglich waren, die regelmäßig zu uns zu Verlaufskontrollen kamen, haben hieran alle mit Ausnahme von fünf Patienten teilgenommen. Wir hatten noch nicht einmal eine Handvoll von Familien, denen das schwerfiel, aus Gründen der Pandemie, aus Gründen der Belastbarkeit. Ansonsten sind alle diese Patienten da drin. Wir haben bewusst keine Patienten eingeschlossen, die in den von BioMarin gesponserten klinischen Studien zu diesem Zeitpunkt waren oder vorher drin waren, weil wir bewusst nur die Kinder nehmen wollten, die außerhalb einer klinischen Studie hereingekommen sind. Von daher, finde ich, ist es schon eine gute Abdeckung aller Patienten, die Brineura bekommen haben. Wir haben deutschlandweit nicht nur Patienten eingeschlossen, die bei uns am Zentrum das Enzym bekommen haben, sondern auch Patienten, die aus anderen Zentren regelmäßig zu uns zu Verlaufskontrollen gekommen sind.

Ein weiterer Punkt ist wichtig zu erwähnen. Wir hatten keinerlei Einschlusskriterien bezüglich des Krankheitsstadiums. Wir waren völlig frei. Es ist in Deutschland so, dass letztendlich, wenn es medizinisch gerechtfertigt erscheint, jeder Patient mit der Diagnose CLN2 die Möglichkeit der Therapie mit Brineura hat. Das unterscheidet sich von der Situation, die wir in der gesponserten klinischen Studie hatten. Da mussten die Kinder tatsächlich einen Gesamtscore für Motorik und Sprache von mindestens 3 haben, sich also noch in dem mittleren Krankheitsstadium befinden, einfach weil man gesagt hat: Man muss eine gewisse Therapieeffektivität messen können. Dieses Kriterium hatten wir bei den DEM-CHILD-Daten nicht. Wir hatten einige Kinder, die schon weiter fortgeschritten waren und in diesem Stadium mit der Therapie begonnen haben. Diese strengen Einschlusskriterien gab es also nicht. Insofern ist die DEM-CHILD-Kohorte noch mehr die Kohorte, die zeigen kann, wie die Wirksamkeit bei Kindern in fortgeschritteneren Stadien ist. Ab wann macht es Sinn, sie weiter zu behandeln?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ergänzend, Frau Nickel.

Frau Dr. Nickel (UKE): Ich würde dem zustimmen. Gerade unsere Daten aus der Real World zeigen eine sehr große Repräsentativität, wie es unter dieser Therapie tatsächlich läuft, weil es keine Einschlusskriterien gab. Wir haben keine, alle Kinder können diese Therapie erhalten. Dazu kann man ergänzen: Es war ein Datencut Ende 2020. Es ist so, dass weiterhin, in den vergangenen zwei Jahren, kein einziges Kind unter dieser Therapie verstorben ist. Wir sind jetzt so weit, dass die ersten Kinder so alt sind, dass wir langsam über Transition in den Erwachsenenbereich nachdenken müssen. Das wäre vor zehn oder auch vor sieben Jahren undenkbar gewesen, weil die Kinder im Mittel mit 10 Jahren versterben, manche vielleicht auch 13 oder 14 geworden sind. Tatsächlich ist das ein Bereich, der für uns Kliniker ausgesprochen klar zeigt, dass diese Therapie eine Wirksamkeit hat, von der wir damals gar nicht geglaubt haben, dass dieses möglich wäre. Deswegen sind die Daten schon repräsentativ; sie wurden eben nicht ausgewählt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Nickel. – Frau Schier von der DKG bitte.

Frau Dr. Schier: Wir haben eine Frage, was das Matching angeht. Es sind zwei bzw. drei Kriterien in das Matching hineingekommen. Vielleicht können Sie dazu sagen, inwiefern Sie weitere mögliche Matching-Kriterien sehen. Sind das die relevanten Confounder? In diesem Fall war es der Score und der Altersunterschied, die eingegangen sind. Sehen Sie weitere, die man hätte aufnehmen können?

Zweite Frage. Es gibt die drei Kriterien. Inwiefern ist dieses dritte Kriterium – Stichwort: Genotyp/Phänotyp-Korrelation – ausschlaggebend gewesen? Ich habe gelesen, es war eine Auflage im weitesten Sinne. Wie stehen diese 2:3-Kriterien? Sehen Sie weitere relevante Confounder, die man hätte berücksichtigen müssen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Frage. – Wer möchte darauf antworten?

Herr Füllbier (BioMarin): Das macht Herr Reisewitz von BioMarin.

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

Herr Dr. Reisewitz (BioMarin): Der Genotyp war tatsächlich eine Auflage der US-Zulassungsbehörde, der FDA. Wir sind dem entgegengekommen, indem wir gesagt haben: Es gibt zwei in den USA und Europa häufige Mutationen, die klar mit einem kompletten Funktionsverlust assoziiert sind. Genotyp/Phänotyp-Korrelationen sind nicht in vielen Details in der CLN2 beschrieben. Wir haben dennoch gesagt: Wenn wir sehen, wir haben ein oder zwei dieser bekannten klaren Nullallele, dann ist das für uns ein Matching-Kriterium. Wir haben für die 201/202-Studie sowohl zwei wie auch drei Kriterien für das Matching präsentiert und sehen da keine wesentlichen Unterschiede.

Confounder darüber hinaus sind uns nicht bekannt. Es geht tatsächlich in erster Linie um den Krankheitsbeginn, ab dem sich der Verlauf des Patienten sehr gut vorhersagen lässt. Den Krankheitsbeginn haben wir durch den ML-Score bei Baseline und dem Alter zu diesem Zeitpunkt eingerechnet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Reisewitz. – Gibt es Ergänzungen von Ihnen, Frau Schulz oder Frau Nickel? Ich habe gesehen, Sie haben genickt, Frau Schulz, als Herr Reisewitz ausgeführt hat.

Frau Dr. Schulz (UKE): Ich kann dem nur zustimmen. Es ist eine Krankheit, von der wir mittlerweile 100 verschiedene Mutationen kennen. Es gibt die von Herrn Reisewitz genannten zwei Mutationen, die häufig vorkommen und die mit einem vollständigen Funktionsverlust des Proteins einhergehen. Wir wissen, dass, wenn Kinder diese Mutation haben, wir die klassischen schnellen Verläufe sehen. Meine klinische Erfahrung – Frau Nickel wird mir zustimmen – ist tatsächlich, wenn wir mit den Eltern sprechen, dass das Alter bei Erkrankungsbeginn, das Alter bei Erstsymptom entscheidend ist, um sagen zu können, es handelt sich hierbei um den klassischen sehr häufigen spätinfantilen Verlauf. Da sehen wir keine Unterschiede. Das haben unsere Natural-History-Daten sehr schön zeigen können, die nicht nur bei uns in Hamburg erhoben worden sind, sondern auch in Italien, auch noch mit crosssektionalen Daten aus den USA zusammengeführt worden sind. Die passten perfekt übereinander. Das illustriert das sehr gut. Für einzelne seltene Mutationen eine Genotyp/Phänotyp-Korrelation zu machen, ist schwierig, weil es sehr viele verschiedene Mutationen gibt. Insofern ist das Alter bei Erkrankungsbeginn ein sehr gutes Matching-Kriterium.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schulz. – Frau Nickel, eine Ergänzung? Sie haben genickt.

Frau Dr. Nickel (UKE): Dem stimme ich komplett zu. Das Alter bei Erkrankungsbeginn ist aus der Erfahrung der wichtigste Wert, um den klinischen Verlauf einschätzen zu können, ganz klar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schier, ist Ihre Frage beantwortet? – Herr Marx.

Herr Dr. Marx: Ich wollte ebenfalls nach den Confoundern fragen. Es wurde freundlicherweise von Frau Schier schon erfragt. Meine Frage setzt auf dem auf, was die Klinikerinnen gesagt hatten, dass sie auf das Alter bei Erkrankungs- und Symptombeginn abgestellt haben. Was ist das durchschnittliche Alter, in dem die Diagnose gestellt wird, und in welchem Alter erfolgt bei der Krankheit in der Regel der Symptombeginn? Wird direkt nach der Diagnose mit der Behandlung begonnen, oder vergeht noch Zeit zwischen Diagnosestellung und Behandlungsbeginn?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Marx. – Frau Nickel, bitte.

Frau Dr. Nickel (UKE): Grundsätzlich ist es so, dass die ersten ganz klaren Symptome das Eintreten der Epilepsie ist, was in der Regel um das 3. Lebensjahr erfolgt. Es gibt Vorwarnsymptome, die man in der Anamnese hat. Das sind Sprachentwicklungsstörungen bei den Kindern, die ein hoher Prozentsatz dieser Kinder aufweisen. In einem Alter zwischen 1 und 3 Jahren sind Sprachentwicklungsverzögerungen bei Kindern ein häufiges Merkmal, sodass das zwar ein Warnsymptom ist, aber die ersten klaren Symptome, dass eine Pathologie vorliegt, sicherlich die Epilepsie ist, die mit ungefähr 3 Jahren einsetzt.

Die Diagnose wurde noch vor zehn Jahren mit einer Verzögerung von ein bis zwei Jahren gestellt. Das ist heutzutage anders. Bei Eintreffen der ersten Epilepsie wird bei einer Anamnese von einer Sprachentwicklungsstörung sehr häufig an diese Diagnose gedacht, sodass diese Kinder heutzutage durchaus im Rahmen von Monaten nach dem ersten Krampfanfall diagnostiziert und sofort dieser Therapie zugeführt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Nickel. – Herr Marx, ist Ihre Frage beantwortet?

Herr Dr. Marx: Ja, vielen Dank. – Dann habe ich noch eine Frage zur Progredienz der Erkrankung, bevor die Patienten mit Brineura behandelt worden sind. Wie war da der durchschnittliche Verlust an Punkten der ML-Skala?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schulz, bitte.

Frau Dr. Schulz (UKE): Ab dem Beginn der ersten Abbausymptome, wie Frau Dr. Nickel schon sagte – das wäre die Epilepsie –, der innerhalb weniger Wochen die Ataxie und der Verlust motorischer Fähigkeiten folgen, sehen wir einen Verlust von durchschnittlich knapp zwei Scorepunkten der Motor-Language-Skala pro Jahr. Das geht tatsächlich sofort rapide los. Deswegen ist es so wichtig, dass wir die Kinder nach den ersten Symptomen schnell diagnostizieren können und rasch mit der Therapie anfangen können. Ab dem Zeitpunkt der ersten Epilepsie gibt es nicht ein langsames Anfangen der Krankheit, sondern wir sehen tatsächlich, dass es ein fulminanter Beginn ist. Wir behandeln das in der klinischen Praxis fast wie einen Notfall, in dem Sinne, dass diese Kinder mit hoher Priorität einen Operationstermin bekommen, um entsprechend Rickham- oder die Ommaya-Kapsel implantiert zu bekommen, damit wir sie innerhalb weniger Wochen so schnell es geht in die Therapie bekommen. Das heißt, dass man nicht mit den Eltern bespricht: Kommen Sie in drei oder in sechs Monaten wieder, und wir schauen dann. Wir sagen: So schnell es geht, wirklich möglichst innerhalb weniger Wochen mit der Therapie starten. Das spiegelt gut wider, wie schnell die Krankheit sonst fortschreitet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schulz. – Frau Nickel.

Frau Dr. Nickel (UKE): Die Rapidität ist leider auch das, was wir in der ersten Zulassungsstudie gesehen haben. Die ersten Kinder, die diagnostiziert worden waren, als diese Therapiestudie in Planung war, sind bis zum Start der offiziellen Zulassung schon so krank geworden, dass sie initial gar nicht mehr teilnehmen konnten, weil sie die damaligen Einschlusskriterien nicht mehr erfüllt haben. Das heißt, der rapide Verlust geht tatsächlich mit dem Beginn der Epilepsie einher. Das ist wie eine Rutsche. Es zeigt sich auch in den Natural-History-Daten, dass die Kinder diese Funktion verlieren.

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

(Herr Dr. Marx: Vielen Dank!)

Frau Rissling, Fachberatung Medizin, bitte.

Frau Dr. Rissling: Ich habe zwei Fragen, einmal zum indirekten Vergleich, zum Matching, und dann zu den Registerstudien. Für das 1:1-Matching der Studie 190-201 und 202 wurden Sensitivitätsanalysen mit anderen Matching-Methoden durchgeführt, jedoch nicht für das 1:3-Matching der Studie 203. Wie robust schätzen Sie das 1:3-Matching ein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann das für den pU beantworten?

Herr Füllbier (BioMarin): Herr Reisewitz.

Herr Dr. Reisewitz (BioMarin): Wir haben im Dossier Sensitivitätsanalysen für das 3:1-Matching für 203 aufgeführt. Wir haben für das 3:1-Matching nur Patienten mit einem Motor-Language-Score unter 6 zur Baseline eingeschlossen, noch einmal separat nur solche mit ML = 6 zur Baseline. Diese Analysen haben wir durchgeführt und in das Dossier eingeschlossen.

Der Grund, weshalb wir das 3:1-Matching durchgeführt haben, war schlicht, weil wir eine größere Population von deutlich jüngeren Patienten hatten, teilweise von präsymptomatischen Patienten, die diagnostiziert wurden, weil sie ein betroffenes Geschwisterkind hatten. Das heißt, im jungen Alter mit einem ML von 6 finden sich recht viele Vergleichspartner, sodass ein 1:1-Matching kompliziert gewesen wäre. Wir sind auf ein 3:1-Matching gegangen, weil wir so viele Matchingpartner in der Kohorte hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Rissling, reicht das?

Frau Dr. Rissling: Interessehalber: Haben Sie für die 203-Studie zunächst ein 1:1-Matching durchgeführt?

Herr Dr. Reisewitz (BioMarin): Das haben wir in der Interimsanalyse nicht gemacht.

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

Frau Dr. Rissling: Dann hätte ich eine Frage zu der Sicherheit der Registerstudien. Verstehe ich es richtig, dass in der Studie 504 die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse unabhängig von einem möglichen Zusammenhang berichtet wurden, während in der Studie 504 und beim DEM-CHILD-RX-Datensatz nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ausschließlich dann berichtet wurden, wenn eine subjektive Einschätzung eines möglichen Zusammenhangs zur Studienmedikation bestand? Von wem wurde eingeschätzt, ob dieser Zusammenhang vorlag?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Rissling. – Wer macht das vom pU?

Herr Füllbier (BioMarin): Frau Kiehlmeier kann das machen, aber Frau Schulz hat ebenfalls ihre Hand gehoben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fangen wir mit Frau Kiehlmeier an.

Frau Dr. Kiehlmeier (BioMarin): Es war so, dass in den Beobachtungsstudien 190-504 und dem DEM-CHILD-RX-Datensatz diese Daten von den Behandlungszentren im Rahmen des Standard of Care des jeweiligen Behandlungszentrums erhoben wurden. Daher wurde von den jeweiligen Prüfarzten an diesen Zentren entschieden, ob ein aufgetretenes UE mit der Behandlung im Zusammenhang steht. Dieses wurde registriert und an BioMarin weitergeleitet. Innerhalb der Interventionsstudie war das Ganze natürlich anders. Dort wurde alles aufgezeichnet, was ab der Implantation des icv-Zugangs aufgetreten ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kiehlmeier. – Frau Schulz.

Frau Dr. Schulz (UKE): Dem kann ich nur zustimmen. Das sind zwei unterschiedliche Studienarten. Das eine ist eine Interventionsstudie, das andere war eine Beobachtungsstudie. Wir

Kliniker hatten zum Zeitpunkt der Beobachtungsstudie eine mehrjährige Erfahrung mit dieser Therapie. Ich glaube, dass wir umfassend und detailliert eingeschätzt haben, wenn sich eine Nebenwirkung potenziell auf das Medikament oder auf die Zugangsart hat zurückführen lassen. Wir haben entsprechend Infektionen von der Kapsel oder so etwas mitgemeldet. Insofern ist es sicherlich so, dass man in einer Interventionsstudie Events anders wird dokumentieren müssen, als das bei einer Beobachtungsstudie der Fall ist. Aber auch da hatten wir schon eine ganz andere klinische Erfahrung. Wir konnten eher sagen, ob etwas damit zusammenhängt oder nicht. Wir waren eher großzügig. Im Zweifel haben wir es als potenziell zusammenhängend dokumentiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schulz. – Frau Rissling, ist Ihre Frage beantwortet?

(Frau Dr. Rissling: Ja, die Frage ist beantwortet!)

Danke. – Frau Zaulig, DKG, bitte.

Frau Zaulig: Einen schönen guten Tag! Ich habe zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer und eine Frage an die Kliniker. Die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zielt auf die Literaturrecherche ab. In der Nutzenbewertung wird kritisiert, dass aus den Studienunterlagen des pharmazeutischen Unternehmers nicht hervorgeht, wie der pU bezüglich der Literaturrecherche und der Auswahl der Confounder vorgegangen ist. Kann der pharmazeutische Unternehmer hierzu Stellung nehmen und sein Vorgehen kurz erläutern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Frau Zaulig. – Wer macht das?

Herr Füllbier (BioMarin): Das macht Frau Kiehlmeier.

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

Frau Dr. Kiehlmeier (BioMarin): Es war so, dass zuvor die Daten der historischen Kontrolle zur Verfügung standen. Das war zum einen die Originalanalyse der 901 und, basierend auf den Ergebnissen, die man dort gesehen hat, die Erkenntnis, dass das Alter und der HML-Wert zum Krankheitsbeginn bzw. der Zeitpunkt und der HML-Wert ausschlaggebend sind. Da bisher keine anderen Confounder bekannt waren, hat man sich auf diese Kriterien beschränkt, vor allem in Rücksprache mit den Klinikern. Es sind keine anderen Confounder mehr aufgetreten. Es ist eine recht kleine Patientenpopulation. Es gibt nicht sehr viele Patienten weltweit. Daher ist es schwierig, darüber irgendwelche weiteren Informationen zu erhalten.

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

Frau Zaulig: Bei meiner zweiten Frage geht es um die historische Kohorte. Da liegen lediglich für den ersten Datenschnitt NH-1 mit 74 Patienten Angaben zu den Patientencharakteristika vor. Für die Datenschnitte NH-2 und NH-3 mit 69 Patienten fehlen diese Daten. Sie stellen in Ihrer Stellungnahme den Patientenfluss dar. Es wurden vier neue Patienten eingeschlossen. Neun Patienten wurden aufgrund des Entzugs der Einverständniserklärung ausgeschlossen. Können Sie darlegen, inwiefern sich neue Angaben zu den Patientencharakteristika ergeben, und können Sie die Daten zu den Patientencharakteristika gegebenenfalls nachreichen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das?

Herr Füllbier (BioMarin): Frau Kiehlmeier, bitte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kiehlmeier, bitte.

Frau Dr. Kiehlmeier (BioMarin): Wir haben mit der schriftlichen Stellungnahme bereits Daten bezüglich dieser Patientencharakteristika nachgeliefert. Dort konnte man schön sehen, dass sich alle Populationen ähnlich sind. Es gibt dort keine nennenswerten Unterschiede zwischen den verschiedenen Populationen und der historischen Kontrolle, auch nicht zum Beispiel

zwischen der gesamten NH-3-Population und den gematchten Populationen, die daraus entstanden sind. Wir sehen hier wirklich sehr schön, dass das alles repräsentativ ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Kiehlmeier. – Zurück an Frau Zaulig.

Frau Zaulig: Meint der pU damit in der Stellungnahme Seite 24/25?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kiehlmeier.

Frau Dr. Kiehlmeier (BioMarin): Moment, ich muss kurz nachschauen, was auf Seite 24/25 war. Dann kann ich Ihnen das direkt sagen. – Es sieht so aus, als sei es das. Wir haben mit der Stellungnahme im Anhang ausführliche Tabellen geliefert. Aber das wäre das, genau.

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

Frau Zaulig: Mit „Tabellen“ meinen Sie nicht die Fließschemen auf der letzten Seite der Stellungnahme?

Frau Dr. Kiehlmeier (BioMarin): Die Tabellen wurden als PDF bei den Quellen der Stellungnahme mitgeliefert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Zaulig.

Frau Zaulig: Ich habe abschließend eine Frage an die Kliniker. Vorhin wurde schon über die Krampfanfälle, über die Epilepsie berichtet. Konnten die Kliniker verzeichnen, dass es nach Infusion von Cerliponase alfa zu einem spürbaren klinischen Rückgang von Krampfanfällen kam, ob man das sofort spürbar gemerkt hat?

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

Frau Dr. Schulz (UKE): Das ist tatsächlich der Fall. Wir können zwar das Auftreten der Krampfanfälle nicht komplett verhindern, wir sehen aber, dass sie deutlich seltener geworden sind, dass sich das Krampfgeschehen von dem, wie es ursprünglich bei den unbehandelten Kindern war, sicher therapierefraktär tatsächlich in therapierbar bis zu einem gewissen Grad gewandelt hat. Wir konnten bei einer übergroßen Mehrzahl der Kinder die Multipharmakotherapie, die wir vorher für die Behandlung der Krampfanfälle nötig hatten, deutlich reduzieren. Das bedeutet sowohl eine Reduzierung in der Anzahl der verschiedenen Substanzen, die die Kinder parallel bekommen haben, als auch Reduktion der Dosierungen, die teilweise bis in die Maximaldosierung hineingingen. Wir haben das tatsächlich im klinischen Alltag als ein für die Kinder sehr wichtiges Ereignis gesehen, weil für die Familien und für die Betroffenen die ständige Sorge vor Krampfanfällen eine große Belastung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Schulz. – Eine Ergänzung, Frau Dr. Nickel, oder d'accord?

Frau Dr. Nickel (UKE): Ich stimme zu. Es ist so, dass unbehandelte Kinder – wahnsinnig jämmerlich – einen langjährigen Krankheitsverlauf mit der nicht einstellbaren Epilepsie hatten, was ein unglaublich leidvoller Weg für die Patienten selber, die Familien ist, aber auch für uns Ärzte sehr frustrierend ist, mit zum Teil fünf, sechs, sieben Antikonvulsiva bis zur Dauersedierung, gerade in den fortgeschrittenen Krankheitsstadien. Das sehen wir unter Therapie nicht. Wir kommen mit deutlich weniger Medikamenten, wie Frau Schulz schon sagte, auch mit deutlich weniger Dosis aus. Die Patienten sind zum Teil gut kontrolliert. Das ist gerade für die Familien ein unglaublicher Gewinn an Lebensqualität, auch für die Patienten, aber gerade für die Gesamtfamilie. Die Eltern können durchschlafen. Die Eltern sind nicht viermal pro Nacht wach, um zu schauen: Hat das Kind einen Anfall, liegt es im Bett und atmet? Das sind wirklich dramatische Verbesserungen, die wir klinisch sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Nickel. – Frau Zaulig, weitere Fragen?

(Frau Zaulig: Vielen Dank! Ich reihe mich wieder ein!)

Frau Schier.

Frau Dr. Schier: Ich habe eine Frage hinsichtlich der Begleitmedikation, der antiepileptischen Therapie. Die Begleitmedikation wurde einer historischen Kohorte naturgemäß auch gegeben. Wie ist Ihre Einschätzung dazu, wie relevant schätzen Sie die Gabe von Antiepileptika im Hinblick auf die Beurteilung des ML-Scores ein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nickel hat sich als Erste gemeldet.

Frau Dr. Nickel (UKE): Der Motor-Language-Score ist ein sehr grobes Kriterium, bewusst so gewählt. Die Beeinflussbarkeit durch verschiedene Antikonvulsiva würde ich als sehr gering erachten. Es sind sehr grobe Kriterien, nach denen die Kinder laufen können oder nicht mehr laufen können, assistiert oder nicht assistiert. Da hat die Epilepsieeinstellung eher einen untergeordneten Wert. – Frau Schulz will vielleicht noch ergänzen.

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

Frau Dr. Schulz (UKE): Dem kann ich nur zustimmen. Grundsätzlich muss man sagen, dass wir sowohl in der Natural-History-Studie, in der die unbehandelten Kinder waren, als auch jetzt in der Real-World-Studie für die Brineura-Kinder tatsächlich die gleichen Substanzen zur Epilepsieeinstellung genutzt haben. Wie Frau Dr. Nickel schon sagte, der Score ist so „grob“, dass das nach unserer Erfahrung keine Auswirkung hat. Wir passen auf, dass wir nicht ein Kind in den Natural-History-Daten gescort haben, das frisch einen Krampfanfall hatte. Dann sind die durchaus müder und schwerer beurteilbar. Wir haben schon feste Kriterien, dass wir das immer zu Zeitpunkten machen, in denen nicht eine postiktale Müdigkeit oder so da ist. Insofern sehe ich da keine Beeinflussung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Schulz. – Frau Schier.

(Frau Dr. Schier: Danke, dann wäre ich fertig!)

Danke schön. – Frau Teupen, Patientenvertretung.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Ich hätte eine Frage an Frau Schulz und Frau Nickel zu den anderen Effekten neben der Epilepsie. Wie ist das mit den anderen Effekten in dem DEM-CHILD-Register? Können Sie dazu etwas sagen?

Die zweite Frage ist: Ist Ihrer Erfahrung nach der frühere Einsatz günstiger, können Sie dazu etwas sagen? Je früher, desto besser, nehme ich an. Vielleicht können Sie dazu ausführen, insbesondere auch zu den motorischen Meilensteinen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nickel, Sie sind jetzt dran.

Frau Dr. Nickel (UKE): Zu der ersten Frage nach anderen Effekten. Die Eltern berichten sehr, dass die Kinder eine deutlich bessere Konzentrations- und Aufmerksamkeitsspanne haben. Das bekommen wir auch von den Schulen zurückgemeldet, die die Kinder besuchen. Das sind Daten, die wir im Rahmen unserer Datenbank schlechter quantifizieren können. Das ist auch das, was wir feststellen, wenn wir mit diesen Kindern arbeiten oder sie zu Verlaufsuntersuchungen sehen. Sie sind deutlich klarer, aufmerksamer, können sich länger auf Sachen fokussieren, wenn man gewisse Testungen durchführt wie die Denver-Funktionstestung und ähnliche Sachen. Das ist etwas, was wir nur sehr schwer abbilden können, zumindest quantifizieren können.

Es geht jetzt ein bisschen in den Rahmen der Epilepsie. Es ist so, dass viele Eltern berichten, dass sich das Schlafverhalten gebessert hat, dass die Kinder anders als früher nicht mehr eine so ausgeprägte Schlafstörung zeigen. Das ist sicher individuell verschieden. Das sind die ersten Dinge, die mir einfallen. Vielleicht kann Frau Schulz noch einige andere Sachen nennen.

Zu dem früheren Einsatz, also dem zweiten Teil der Frage, würde ich sagen: Wir sehen ganz klar, dass, je früher wir mit der Therapie beginnen, desto stabiler die Kinder sind. Das sieht man anhand der Daten aus der 203-Studie, aber auch aus präsymptomatischen Geschwisterkindern, die wir in den Real-World-Daten drin haben, die zu einem ganz frühen Zeitpunkt, zum

Teil mit einem Jahr oder jünger, eingeschlossen worden sind, die sich altersentsprechend entwickeln, was vorher undenkbar gewesen wäre, die jetzt langsam das Alter haben, wo die Geschwisterkinder klar symptomatisch waren, aber weiterhin stabil sind. Somit ist das eine zentrale Frage, die in Richtung Neugeborenencreening weiterführt, zum Beispiel: Ab wann wollen oder können wir mit einer solchen Therapie starten? Der klinische Eindruck ist ganz klar: je früher, desto besser. – Dazu wird Frau Schulz sicher noch ein paar Anmerkungen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Nickel. – Frau Dr. Schulz.

Frau Dr. Schulz (UKE): Dem kann ich nur zustimmen. Vielleicht ein weiterer Aspekt, der mir gerade einfiel. Was wir bei den Kindern sehen, die die Therapie nach Symptombeginn bekommen haben, ist auch, dass wir einen ganz leidvollen Anteil dieser Krankheit – das ist ein schwerer Bewegungsstörungsphänotyp – bei den Kindern unter Brineura in diesem Sinne nicht sehen. Das sind nichtepileptische Myoklonien, die in fortgeschrittenen Krankheitsstadien bei den unbehandelten Kindern unglaublich leidvoll sind, ich würde fast sagen, im Endstadium eines der leidvollsten Anteile dieser Krankheit, die wirklich komplett therapierefraktär sind. Das ist für die Eltern und auch für die Patienten wahnsinnig schwer zu ertragen, auch für uns. Frau Dr. Nickel und ich haben das jahrelang begleitet. Das sehen wir bei den Kindern unter Brineura nicht. Wir sprechen mit Eltern, die ältere Geschwisterkinder hatten oder haben, die nicht Brineura bekommen haben und an der Krankheit verstorben sind. Viele Eltern geben uns Rückmeldung. Sie sagen: Wenn es nur das wäre, wäre es das schon wert, dass wir diese schlimmen Symptome nicht mehr ertragen müssen. Allein die Tatsache, dass das nicht auftritt, ist ein wichtiger Punkt. Das ist leider ein Symptom, das wir in den Natural-History-Daten nicht quantifizieren konnten, weil das einfach schwierig war und im späten Krankheitsstadium auftrat. Das ist etwas, was wir im klinischen Alltag ganz klar sehen: dass das bei Kindern unter Therapie, die deutlich älter sind, nicht auftritt. Das ist eine große Erleichterung für alle.

Was die frühe Behandlung angeht, stimme ich Frau Dr. Nickel absolut zu: je früher, desto besser. Das ist ganz eindeutig unsere klinische Erfahrung. Bei den Kindern, die wir bei einem Therapiebeginn von unter 2 Jahren über mehrere Jahre verfolgen konnten – das sind Kinder aus der 203-Studie, aber auch Real-World-Daten –, sehen wir, dass diese Kinder eine komplett normale Kindergartenzeit hinter sich haben. Sie müssen im Kindergarten nicht besonders gefördert werden. Sie sind wie ihre Altersgenossen. Die entwickeln sich normal, teilweise sogar zweisprachig. Sie werden jetzt eingeschult. Wir müssen sie nicht auf besondere Schulen schicken. Es ist eine völlig neue Erfahrung für uns, mit Schulbehörden zu sprechen, die uns kontaktieren und sagen: Was ist bei dieser Diagnose? Wir sagen: Zum jetzigen Zeitpunkt ist dieses Kind so gut, dass wir es in die normale Beschulung schicken würden. Eltern schicken uns auch Videos, wo ein solches Kind Fahrradfahren lernt. Ich hätte mir vor Jahren nie träumen lassen, dass es ein Kind mit dieser Diagnose schafft, eine solche Tätigkeit zu lernen, die sehr viel mit Gleichgewicht und Koordination zu tun hat. Bei den Kindern, bei denen wir früh genug anfangen, sehen wir tatsächlich diese Meilensteine, die für die Familien sehr viel bedeuten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Schulz. – Frau Teupen.

(Frau Teupen: Vielen Dank, ich habe keine weiteren Fragen!)

Danke schön. – Herr Marx.

Herr Dr. Marx: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an die Kliniker. Gab es durch die fortgesetzte Behandlung mit Cerliponase alfa schon Fälle bei Ihnen, wo die Kinder verlorene Fähigkeit zurückerlangt haben bzw. sich sogar auf der ML-Skala verbessert haben? Können Sie das in der klinischen Praxis beobachten?

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

Frau Dr. Schulz (UKE): Man muss sagen, dass wir grundsätzlich bei dieser Krankheit davon ausgehen, dass, was im Gehirn an Abbau geschehen ist, unwiederbringlich ist. Es mag vielleicht im Einzelfall sein, dass sich ein Kind von der sprachlichen Fähigkeit her etwas verbessert hat. Das sind aber sehr wenige Fälle. Ich würde das dahin gehend mitinterpretieren, dass wir

Verbesserungen in der Konzentrationsfähigkeit und in der Kognition gesehen haben, wie Frau Dr. Nickel schon sagte. Grundsätzlich muss man davon ausgehen, dass allein der Stopp des Verlustes von sprachlichen und motorischen Fähigkeiten ein Therapieerfolg ist. Wir haben nie die Eltern entsprechend aufgeklärt oder ihnen Mut gemacht, dass wir davon ausgehen, dass Dinge wiedererlangt werden. Davon kann man bei dieser Krankheit leider nicht regelhaft ausgehen. Deswegen hat die frühe Therapie eine große Bedeutung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Nickel, ebenso?

Frau Dr. Nickel (UKE): Ebenso. Verlorene Neuronen, Nervenzellen – wir reden von einer neurodegenerativen Krankheit – sind verloren. Es gibt eine hohe Aufmerksamkeitsspanne. Wir haben jetzt zunehmend Kinder, die älter werden und Dinge kognitiv dazulernen, die sie früher nicht gemacht haben. Das spiegelt sich aktuell nicht in dem Motor-Language-Score als Quantifizierung wider. Das kann man nicht quantifizieren, aber das kann man sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klar, das ist auch nachvollziehbar. – Herr Marx, bitte.

(Herr Dr. Marx: Vielen Dank!)

Danke schön. – Frau Zaulig, bitte.

Frau Zaulig: Meine Frage richtet sich ebenfalls an die Kliniker. Prognostisch gesehen: Welches Alter könnten die Kinder unter Cerliponase alfa erreichen? Wie schätzen Sie das ein, falls es einschätzbar ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer traut sich? Ich halte es für riskant. – Bitte schön, Frau Schulz.

Frau Dr. Schulz (UKE): Ich stimme Ihnen zu, ich halte das für schwer einschätzbar. Das ist sicherlich vom individuellen Fall abhängig. Es gibt unterschiedliche Vorstellungen, die Eltern bezüglich dem haben, was an zusätzlichen Interventionen, an Hilfe bei Ernährungsstörungen, bei Schluckstörungen usw. geschehen soll. Man muss daran denken, dass das stark davon abhängig ist, in welchem Krankheitsstadium die Therapie begonnen worden ist. Ich wäre optimistisch bei den Kindern, bei denen wir früh mit der Therapie beginnen, vielleicht im Alter von unter 2 Jahren, die bisher und auch nach einigen Jahren Therapie komplett asymptomatisch sind. Wenn ein Kind schon in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium ist, wird das irgendwann sicherlich eine Begrenzung haben. Nichtsdestotrotz haben wir momentan die Situation, dass wir noch kein Kind unter der Therapie verloren haben, noch kein Kind verstorben ist. Das ist für uns tatsächlich eine neue Erfahrung. Wir haben früher viele Kinder im Sterbeprozess begleiten müssen. Frau Dr. Nickel und ich sind Palliativmedizinerinnen. Wir sind das aus gutem Grund; das war früher unser täglich Brot. Das müssen wir jetzt nicht mehr. Das ist für uns natürlich sehr schön. Ich denke, das spricht für sich, auch die Tatsache, wie Frau Nickel schon sagte, dass wir jetzt über Transition nachdenken müssen, dass wir Kinder haben, die 17 Jahre alt sind, und wir uns Gedanken machen müssen: Werden die nächstes Jahr in der Kinderklinik weiterbehandelt oder in der Erwachsenenabteilung? Das ist für uns tatsächlich eine neue Sache. Eine Vorhersage zu treffen, welche Situation wir in einigen Jahren haben, traue ich mir nicht zu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Was wir jetzt haben, ist etwas, wovon ich mir vor drei oder vier Jahren keine Vorstellung machen konnte. Sie können Fahrradfahren, wenn sie früh genug, wenn sie noch nicht 2 Jahre alt sind, in Therapie kommen. Dann sprechen wir demnächst über irgendeinen, der sich anschickt, nachdem er das Fahrradfahren gelernt hat und eine Sozialisation in der Schule erfahren hat, mit 18 über weitere Schritte nachzudenken. Denn die jetzt 17-Jährigen sind relativ spät in die Therapie gekommen, wenn ich das richtig gesehen habe. Oder haben auch die mit unter 2 Jahren begonnen?

Frau Dr. Schulz (UKE): Nein, natürlich nicht. Das sind die, die deutlich symptomatisch in die Therapie gekommen sind und nichtsdestotrotz jetzt ein solches Alter erreicht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, das ist der Punkt. Wie gesagt, bei der letzten Anhörung war ich weit davon entfernt, mir das vorstellen zu können. – Frau Zaulig.

Frau Zaulig: Ich habe eine zweite Frage, weil Sie den Endpunkt Denver-2 vorhin angesprochen haben. Der wurde in der Nutzenbewertung nur ergänzend dargestellt. Ich frage die Kliniker, für wie relevant sie diesen Endpunkt halten und für wie valide sie ihn einschätzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte beginnen? – Keiner bewegt sich.

(Frau Dr. Nickel: Kann die Frage wiederholt werden? Ich hatte eben ein WLAN-Problem!)

– Frau Zaulig.

Frau Zaulig: Der Endpunkt Denver-2 wurde in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt. Für wie relevant schätzen die Kliniker diesen Endpunkt ein, und für wie valide halten sie ihn?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nickel, Sie haben als Erste gefragt. Wer fragt, der muss auch antworten. Hier gilt das Prinzip: Wenn keiner will, muss der antworten, der sich zuerst bewegt. Es ist wie früher in der Schule: ganz stur sitzen bleiben. Frau Nickel, Sie beginnen, und Frau Schulz kann währenddessen noch überlegen.

Frau Dr. Nickel (UKE): Es ist im Rahmen der klinischen Studien angefangen worden, den Denver-Test initial zu benutzen. Den haben wir in den Altdaten der natürlichen Krankheitsverläufe nicht erhoben. Somit haben wir jetzt einen begrenzten Zeitraum, den wir mit Kindern überblicken können, die entweder in den klinischen Studien waren oder seit 2017 in der Therapie sind. Der Denver-2 ist ein Test, der im Prinzip bis zum 6. Lebensjahr eine Aussagekraft hat, vom Kleinkind bis zur Schulfähigkeit. Er ist eingeschränkt aussagefähig, wenn ich ein entwicklungsverzögertes Kind habe, das 10 Jahre alt ist. Man muss überlegen, wie aussagekräftig ein solcher Endpunkt ist oder wofür ich diesen Endpunkt nehmen möchte. Er hat sicherlich seine Berechtigung in der Beurteilung in ein paar Jahren: Was ist mit Kindern, die in diese Therapie präsymptomatisch gestartet sind, mit den Kindern, die wir mit einem Jahr in der vollen Entwicklung in der Kleinkindzeit verfolgen, wo wir sehen können: Erreichen sie altersentsprechend ihre Ziele sowohl im feinmotorischen als auch sozial-kognitiven Bereich, was da abgefragt wird? Da wird es sicher eine gute und interessante Aussagekraft über diese Kinder geben, die präsymptomatisch angefangen haben. Für die Kinder, die später im Krankheitsverlauf und im fortgeschritteneren Stadium sind, hat dieser Test sicherlich eine eingeschränkte Aussagekraft im Verlauf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend, Frau Schulz. Vielleicht gibt es auch nichts hinzuzufügen.

Frau Dr. Schulz (UKE): Noch eine kurze Bemerkung. Normalerweise erfolgt die Auswertung des Denver-Tests im Vergleich zu den altersgleichen, sonst gesunden Kindern. Wir sind im klinischen Alltag dazu übergegangen, dass wir die Denver-Test-Ergebnisse bei den Kindern individuell sehen. Das heißt, was wir sehen möchten, ist tatsächlich, weil wir von einer neurodegenerativen Krankheit ausgehen, eine Stabilisierung, dass sie die Fähigkeiten, die sie beim letzten Untersuchungszeitpunkt hatten, weiterhin haben. Sonst würden wir eine sich weiter öffnende Schere gegenüber den gesunden Kindern sehen. Die Kinder machen nicht die Fortschritte, wie das gesunde Kinder im gleichen Alter machen. So ist das bei den Kindern, die wir symptomatisch in Therapie nehmen. Bei denen, die präsymptomatisch hereinkommen, wie Frau Dr. Nickel schon sagte, hat der Denver eine andere Aussagekraft. Da möchten wir sie Kopf an Kopf mit den Gesunden sehen und schauen, ob sie sich komplett altersgerecht entwickeln. Die Blickweise ist unterschiedlich, je nachdem, welche Patientenkohorte man anschaut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Schulz. – Frau Zaulig, weitere Fragen?

(Frau Zaulig: Nein, danke!)

Danke schön. – Ich habe keine weitere Wortmeldung. Dann würde ich dem pU die Möglichkeit geben, sofern er das möchte, die letzte gute Stunde aus seiner Sicht zusammenzufassen. Herr Füllbier, bitte.

Herr Füllbier (BioMarin): Vielen Dank, Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Im Namen von BioMarin möchte ich mich für die heutige Anhörung herzlich bedanken. Ich denke, wir sind uns heute der Dramatik und der Schwere der Erkrankung bewusst geworden. Vor Markteinführung von Cerliponase alfa galt CLN2 als nicht behandelbar und hatte regelmäßig einen tödlichen Verlauf. Wir haben heute gehört, dass es unter der Therapie für die Patienten inzwischen sehr viele Lichtblicke gibt. Mit Brineura liegt eine krankheitsmodifizierende Therapie vor, die sowohl die Mortalität als auch die Morbidität ursächlich behandelt und als einzige Standardtherapie in diesem Indikationsgebiet eingesetzt werden kann. Bei symptomatischen Patienten haben wir in unserer Langzeitstudie über sechs Jahre hinweg eine Stabilisierung der motorischen und sprachlichen Fähigkeiten sowie der Lebensqualität nachgewiesen. So wie Frau Schulz und Frau Nickel berichtet haben, ist bei Patienten, die präsymptomatisch die Behandlung beginnen, sogar eine altersgerechte Entwicklung bis hin zum Besuch von Kindergarten und Schule möglich. An dieser Stelle noch einmal: Das hätten wir uns 2017 alle nicht ausdenken können. Der Patient hat eine signifikante Verbesserung der Mortalität. An dieser Stelle noch einmal der Hinweis, dass kein einziger der behandelten Patienten in den Studien verstorben ist.

Zusammengefasst erzielt die Behandlung mit Brineura außergewöhnliche therapeutische Effekte, die nicht durch mögliche Verzerrung relativiert werden können. Cerliponase alfa ermöglicht den Kindern ein längeres Leben mit weniger Beschwerden. Daher sind wir der Auffassung, dass der medizinische Zusatznutzen von Cerliponase alfa von erheblichem Ausmaß ist. – Vielen Dank für die heutige Anhörung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Füllbier! Herzlichen Dank an die beiden klinischen Expertinnen! Herzlichen Dank an alle, die Fragen gestellt und Fragen beantwortet haben! Wir werden das, was heute aktuell besprochen worden ist, selbstverständlich wägen und in unsere Bewertung einbeziehen.

Damit ist diese Anhörung beendet. Ich wünsche denen, die nun Feierabend haben, einen schönen Abend.

Schluss der Anhörung: 16:46 Uhr