

# Mündliche Anhörung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

**hier: Wirkstoff Cipaglucoxidase alfa (D-964)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 11. Dezember 2023

von 14:03 Uhr bis 14:39 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Amicus Therapeutics GmbH (Amicus):**

Frau Gloeckner

Frau Rogovic

Frau Struck

Herr Dr. Peceny

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi):**

Frau Dr. Krüger

Herr Dr. Möcker

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Roche Pharma AG (Roche):**

Frau Dr. Bayer

Frau Sturm

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Bayer Vital GmbH (Bayer):**

Frau Caruso

Frau Dr. Plate

Angemeldeter Teilnehmender der **Medical Park, Bad Feilnbach (Medical Park):**

Herr Prof. Dr. Young

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

Herr Dr. Wilken

Frau Dr. Witt

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

Herr Dr. Rasch

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Entschuldigung, wir sind 15 Minuten nach der Zeit; aber die vorherige Anhörung hat überraschenderweise länger gedauert.

Es geht jetzt um die Markteinführung von Cipaglucoxidase alfa zur Behandlung von Erwachsenen mit Morbus Pompe der späten Verlaufsform. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Oktober 2023, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Amicus Therapeutics GmbH Stellung genommen hat. Zum anderen haben Herr Dr. Eugen Mengel und Herr Professor Dr. Peter Young Stellung genommen, zudem Bayer Vital, Roche, Sanofi-Aventis, außerdem der vfa und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, also Amicus Therapeutics GmbH, sind Frau Gloeckner, Frau Rogovic, Frau Struck und Herr Dr. Peceny anwesend. Weiter ist Herr Professor Young vom Medical Park Bad Feilnbach anwesend. Herr Mengel hat abgesagt. Außerdem sind Frau Dr. Krüger und Herr Dr. Möcker von Sanofi anwesend, Frau Dr. Bayer und Frau Sturm von Roche sowie Frau Caruso und Frau Dr. Plate von Bayer. Ferner ist Herr Dr. Rasch vom vfa und sind Herr Dr. Wilken und Frau Dr. Witt vom BPI anwesend.

Ist sonst noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, zur Dossierbewertung und zu den wesentlichen Punkten des Verfahrens einzuführen. – Frau Rogovic.

**Frau Rogovic (Amicus):** Danke vielmals. – Sehr geehrte Damen und Herren, mein Name ist Ana Rogovic. Ich bin Geschäftsführerin bei Amicus Therapeutics hier in Deutschland. Wir melden uns heute hier aus Köln. Wir sitzen, auch wenn es nicht so aussieht, gemeinsam in einem Raum, falls Sie Blickkontakte zwischen uns sehen.

Amicus Therapeutics ist ein Biotech-Unternehmen, das sich zum Ziel gesetzt hat, Therapien für Patienten mit seltenen Erkrankungen zu entwickeln. Unser erstes Produkt, Galafold, ist seit 2016 im Markt in Deutschland zur Behandlung von Patienten mit Morbus Fabry zugelassen und wird in wenigen Wochen Thema einer Anhörung sein. Heute möchten wir die Möglichkeit nutzen, um zur Dossierbewertung des IQWiG zu Cipaglucoxidase alfa Stellung zu nehmen, die am 1. November veröffentlicht wurde.

Cipaglucoxidase alfa ist eine Enzyersatztherapie, die in Kombination mit dem Enzymstabilisator Miglustat für erwachsene Patienten mit Morbus Pompe in der späten Verlaufsform von der EMA zugelassen wurde. Wir möchten uns heute vor allem zu folgenden Themen äußern: dem SGIC unter dessen Anerkennung als validierter und unabhängiger Fragebogen, den Vorteilen im Nebenwirkungsprofil von Cipaglucoxidase alfa, den patientenrelevanten Ergebnissen im Six Minute Walk Test und, wie vom IQWiG gewünscht, zu neu ausgewerteten Responderanalysen zu PROMIS und R-PAct zu Woche 52 und zuletzt der Bedeutung der ERT-vorbehandelten Patienten in der deutschen Versorgung.

Bevor ich an Herrn Dr. Peceny übergebe, möchte ich aber noch kurz das Team vorstellen, mit dem wir heute anwesend sind. Das sind Herr Dr. Markus Peceny, Medical Director für Deutschland, Österreich und die Schweiz, sowie Frau Birgit Gloeckner, Associate Director Medical Affairs Deutschland. Unterstützung von SmartStep durch Karolin Struck haben wir auch mitgebracht. Damit übergebe ich an meine Kollegen.

**Herr Dr. Peceny (Amicus):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren! Morbus-Pompe ist eine seltene angeborene Erkrankung, die sowohl Männer als auch Frauen betrifft. Mutationen im entsprechenden Gen führen zu einem Mangel des lysosomalen Enzyms Glucosidase, das für den Glykogen-, also Glucosekettenabbau, benötigt wird. Die

Verringerung der Glucosidase-Aktivität führt zu einer Anhäufung von Glykogen in den Zellen. Die dadurch bedingten klinischen Schäden betreffen in erster Linie die Muskulatur.

Es gibt zwei grundsätzliche Verlaufsformen von Morbus Pompe. Bei der infantilen Form treten die Symptome sehr rasch nach der Geburt auf, und unbehandelt versterben die betroffenen Kinder innerhalb kurzer Zeit an Atem- und Herzinsuffizienz. Bei der späten Verlaufsform, Late Onset Pompe Disease beziehungsweise LOPD, ist noch eine geringe Restenzymaktivität vorhanden. Der klinische Verlauf ist dadurch protrahierter; die Symptome treten öfter erst im Erwachsenenalter auf. Die Erkrankung ist jedoch über die Jahre immer progredient. Die Betroffenen sind aufgrund der zunehmenden Muskelschwäche im Alltag immer stärker eingeschränkt, bei weiter fortgeschrittener Erkrankung auf Hilfe angewiesen, rollstuhl- und beatmungspflichtig. Die häufigste Todesursache ist Ateminsuffizienz.

Seit 2006 gibt es mit Alglucosidase alfa eine kausale Enzymersatztherapie. Die behandelten Patienten weisen klinische Verbesserungen und Stabilität auf. Nach einigen Jahren der Behandlung tritt jedoch trotz Therapie oft ein Plateaueffekt und im weiteren Verlauf klinische Progredienz ein, was den Bedarf an neuen und verbesserten Therapieoptionen begründet.

Eine große Herausforderung bei Enzymersatztherapien ist die hohe Verlustrate der verabreichten großen Proteine auf dem Weg bis zum Wirkort in den Zellen. Bei Cipagluco-sidase alfa sind die mit dem Enzym verbundenen Kohlenhydratketten so optimiert, dass sie mit viel größerer Affinität an entsprechende Rezeptoren an die Zelloberflächen binden, die die Aufnahme des Enzyms in die Zellen vermitteln. Zudem wird durch die Zugabe von Miglustat das Enzym außerhalb der Zellen stabilisiert. Insgesamt erreicht damit ein höherer Anteil des verabreichten Enzyms die Zellen, um dort seine Wirkung zu entfalten.

Die Phase-III-Studie war ein direkter Vergleich von Cipagluco-sidase alfa plus Miglustat mit der Standardtherapie Alglucosidase alfa. Gut drei Viertel des Patientenkollektivs war bereits langjährig mit Alglucosidase alfa therapiert, was der deutschen Versorgungsrealität entspricht, zumal in der Praxis die allermeisten erwachsenen Patienten mit LOPD mit Enzymersatztherapie behandelt werden.

Die Therapie mit Cipagluco-sidase alfa plus Miglustat zeigte in einer Vielzahl der in der Studie erfassten Parameter inklusive einem beträchtlichen Zusatznutzen bei unerwünschten Ereignissen Vorteile gegenüber Alglucosidase alfa, während sich gleichzeitig keinerlei Nachteile ergaben. Selbst bei den langjährig vorbehandelten Patienten konnten klinische Verbesserungen erzielt werden. Damit bringt diese Therapie für die Patienten einen wesentlichen neuen Aspekt, denn Verbesserungen von Motorik oder Atemfunktionen im Rahmen einer bereits langjährig geführten Therapie mit Alglucosidase alfa waren bislang für die Patienten gänzlich außer Reichweite. Die Patienten berichteten unter Cipagluco-sidase alfa plus Miglustat auch deutlich seltener als unter Alglucosidase alfa von einer Verschlechterung ihrer Mobilität im Alltag, also bei einem ganz zentralen Kernaspekt der Erkrankung, und dies sogar in einem Ausmaß, das einem erheblichen Zusatznutzen entspricht.

Somit sind wir – dabei schließe ich mich persönlich ausdrücklich mit ein – davon überzeugt, dass die Therapie mit Cipagluco-sidase alfa plus Miglustat einen klaren Fortschritt für die Patienten mit Morbus Pompe darstellt. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Peceny und Frau Rogovic, für diese Einführung.

Meine erste Frage geht an Herrn Professor Young. – Herr Young, Sie hatten in Ihrer Stellungnahme ebenfalls zu diesem Punkt ausdrücklich ausgeführt. Vielleicht können Sie uns das auch noch ein bisschen erläutern. Wie unterscheiden sich vorbehandelte und nicht-vorbehandelte Patienten klinisch? Ist gegebenenfalls eine getrennte Bewertung sinnvoll?

Sie hatten in Ihrer Stellungnahme geschrieben, dass Sie das für sinnvoll hielten. Dann hatten Sie sich auch noch zu den Fragebögen etc. pp. geäußert. Aber vielleicht können Sie mit den beiden Gruppen und mit der Frage: „Getrennte Betrachtung, yes or no?“ beginnen.

**Herr Prof. Dr. Young (Medical Park):** Herr Peceny hat es ausgeführt: Es ist eine mittelschnell progrediente Muskelerkrankung, die Skelettmuskulatur und Atmungsmuskulatur betrifft, und die kausale Therapie besteht im Ersatz des fehlenden Enzyms, das eben aufgrund des Gendefektes nicht gebildet wird.

Wir haben sicherlich über 80 oder 90 Prozent der in Deutschland diagnostizierten Patienten mit einem Morbus Pompe derzeit unter der Standardtherapie einer Enzymersatztherapie, und da müssen wir doch zunächst feststellen, dass diese Patienten sich natürlich erst einmal nicht im klinischen Verlauf möglicherweise von Patienten unterscheiden, die neu diagnostiziert werden, je nachdem, zu welchem Zeitpunkt der Erkrankung sie diagnostiziert werden. Aber sie sind schon in dem, was wir optimal derzeit medikamentös bieten können.

Darunter müssen wir eben feststellen, dass durchaus nicht alle Patienten so darauf ansprechen, wie es damals in den ersten Zulassungsstudien aussah. Wir sehen zunächst einmal einen Anteil von Patienten, die tatsächlich nicht ausreichend ansprechen. „Ausreichend ansprechen“ bedeutet eine relevante Stabilisierung, gemessen zum Beispiel mit dem Six Minute Walk Test, an der forcierten Vitalkapazität und – das ist eben für die alten Studien nicht gezeigt – an anderen Mobilitätsskalen, die da verwendet werden.

Also, das bedeutet, wir haben zwei Unterschiede: Es ist nicht per se der klinische Stand zum Zeitpunkt der Übernahme in eine möglicherweise andere Therapie, sondern die Vorbehandlung. Das heißt, wir sehen an einem Teil der Patienten eben doch, dass tatsächlich der Verlauf nicht so stabilisiert werden kann, wie wir das wollen. Wenn man es im Detail anschaut, dann muss man sagen, dass das eben doch eine relevante Größenordnung in der Menge der Patienten ist. Deswegen, so muss man eben sagen, macht es Sinn, diese Gruppen getrennt zu betrachten, weil wir sozusagen zwischen den naiven Patienten und den vorbehandelten Patienten insofern den Punkt haben, dass der Vorbehandelte schon einmal durch das hindurch ist, was optimal zu leisten wäre; das ist der Punkt. Da sehe ich tatsächlich den Zusatznutzen auch im Sinne der Patienten, die dann entsprechend profitieren. Und da sind die Daten schon so, dass wir sagen können: Da haben wir Aspekte, aufgrund derer wir berechtigt zusätzlich davon ausgehen können, dass diese Patienten davon profitieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank für diese Ausführungen. – Frau Teupen, Sie hatten sich gemeldet; PatV.

**Frau Teupen:** Wir hätten auch gerne noch einmal – Sie hatten es kurz angesprochen – Hinweise zu den patientenrelevanten Endpunkten, die erhoben worden sind; das würde uns sehr interessieren. Es gibt auch durch das IQWiG noch mal Kritik an dem SGIC.

Noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Können Sie vielleicht noch einmal zu den nachgereichten Responderanalysen, also zur Transformation der Rohdaten sagen, wie da die Ergebnisse sind, damit wir alle auf dem gleichen Stand sind? Wichtig wäre uns noch mal die Einschätzung der unterschiedlichen Patient-Reported-Outcomes-Instrumente. Das wäre sehr nett.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich schlage auch hier vor, mit Herrn Professor Young anzufangen – Sie hatten sich dazu in Ihrer Stellungnahme auch geäußert –, und dann würde ich den pU mal zu Wort kommen lassen.

**Herr Prof. Dr. Young (Medical Park):** Wir sind derzeit in der Bewertung von Pharmaka, die beim Morbus Pompe eingesetzt werden, eigentlich auf zwei Kenngrößen fixiert. Das ist zum einen die Bewegung, erhoben an einer gemessenen Gehstrecke in einem gewissen Zeitintervall – das ist der Six Minute Walk Test –, und zum anderen ist es bei der Atmung die forcierte Vitalkapazität.

Es zeigt sich aber durchaus, dass wir im täglichen Alltag eines Patienten die Beantwortung die Frage nach der klinischen Relevanz, wie man so schön sagt – in den englischen Studien wird das gerne als „Clinical Meaningfulness“ bezeichnet –, also danach, was es dann am Ende

wirklich bedeutet, eben auf andere Skalen stützen, die sich mehr auf die Mobilität insgesamt beziehen, das heißt auf das, was alltagsrelevant ist. Und da wäre der SGIC tatsächlich ein für mich relevanter Marker, der eben bislang nicht entsprechend etabliert ist, auch in den Vorstudien oder Studien mit anderen Präparaten, der aber eine relevante Aussage über die Bewegungsfähigkeit und Mobilität von Patienten trifft.

Nur das vielleicht als Beispiel; keine Sorge: Wenn wir uns mal vorstellen, wenn Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen zum Beispiel in einer Phase wie der Coronapandemie körperlich lange nichts gemacht haben, dann werden sie weniger mobil. Das bekämen Sie nicht mit einem Six Minute Walk Test wirklich gemessen, sondern mit dem, was im Alltäglichen sozusagen an Beweglichkeit, an Mobilität entsteht. Deswegen halte ich den SGIC schon für einen relevanten Marker in der Betrachtung des Zusatznutzens.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Young. – Jetzt der pU zu den Daten. Frau Gloeckner.

**Frau Gloeckner (Amicus):** Frau Teupen, Sie sprachen den SGIC in Kombination mit dem PROMIS und dem R-PAct an, wozu ja vom IQWiG kritisiert wurde, dass nicht alle Fragebögen das gleiche Ergebnis bringen. Hierzu kann man sagen, dass die verschiedenen Instrumente einfach unterschiedliche Dimensionen und unterschiedliche Zeiträume bei den Patienten abfragen und sie einer völlig unterschiedlichen Methodik folgen, sodass ein gleichgerichteter, generalisierter Effekt auch gar nicht zu erwarten ist. Der SGIC ist auch als eigenständiges Instrument valide und anerkannt, und es ist auch nicht in der Literatur beschrieben, dass dieser Fragebogen durch Ergebnisse im PROMIS oder R-PAct gestützt werden müsste. Deswegen sehen wir die Instrumente tatsächlich als voneinander unabhängig und als aussagekräftig.

Ein Beispiel dazu: Im R-PAct werden Dinge des täglichen Lebens abgefragt, beispielsweise: „Können Sie eine Treppe hochgehen?“ Der Patient hat drei Antwortmöglichkeiten: „Nein, ich kann es nicht“, „Ich kann es mit Einschränkungen“ oder „Ich kann es ohne Einschränkungen“. Wenn er es nach den 52 Wochen besser kann, aber immer noch mit Einschränkungen, würde sich das im R-PAct gar nicht abbilden, sehr wohl aber im SGIC, wo man sieben Kategorien hat, „etwas besser“, „viel besser“, „sehr viel besser“ zum Beispiel. Das zeigt einfach noch einmal, dass die Instrumente nicht vergleichbar sind.

Sie hatten auch die Transformation der Daten angesprochen: Das bezog sich auf den PROMIS und den R-PAct, wobei vom IQWiG kritisiert wurde, dass die Daten in der Erstauswertung nicht so transformiert waren, wie es im Manual beschrieben ist. Grundsätzlich ist diese Transformation eher dafür gedacht, um Daten verschiedener Populationen zu vergleichen oder zum Beispiel einen Vergleich mit historischen Populationen vorzunehmen, etwa zwischen zwei Vergleichsarmen in einer Studie. Nichtsdestotrotz haben wir diese Daten aber in der Stellungnahme nachgeliefert, also die Daten transformiert und nachgeliefert, und es zeigen sich keine signifikanten Effekte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Gloeckner. – Dazu jetzt Frau Nink vom IQWiG. – Herr Professor Young, haben Sie auch dazu eine Anmerkung?

**Herr Prof. Dr. Young (Medical Park):** Deswegen hatte ich mich hier in dem Chat gemeldet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. Dann würde ich zuerst Frau Nink ausführen lassen, anschließend bekommen Sie das Wort. – Okay, Frau Nink.

**Frau Nink:** Ja, dazu hätte ich jetzt tatsächlich ein paar Dinge zu sagen. Zum einen, um das klarzustellen: Wir halten den SGIC ebenfalls für ein wertvolles Instrument, das auch hinreichend validiert ist; das haben wir ja auch so beschrieben. Die Situation, die wir hierbei haben, ist aber, dass eine ganze Reihe von patientenberichteten Endpunkten erhoben wurden, nicht nur der SGIC und der EQ-5D, sondern auch diese PROMIS-Instrumente – vier verschiedene PROMIS-Instrumente – und auch der R-PAct.

Und nein, wir glauben nicht, dass sie alle genau das Gleiche messen. Deswegen sind wir auch nicht so glücklich, wenn verschiedene Dinge erhoben wurden, wir aber nur für einen Teil der Instrumente verwertbare Analysen bekommen und für den anderen nicht, um das insgesamt für die patientenberichtete Symptomatik einsortieren zu können. Natürlich adressieren manche Instrumente ähnliche Konstrukte. Da würden wir schon erwarten, dass vielleicht auch ein bisschen etwas Ähnliches herauskommt oder dass man, falls dies nicht der Fall ist, diskutiert, warum das unterschiedlich ist. Natürlich haben Sie recht: Es werden auch unterschiedliche Fragen gestellt.

Ich hätte jetzt noch einmal zwei Fragen speziell zu den PROMIS-Instrumenten und der Auswertung der PROMIS-Instrumente nach dem Manual. Ja, wir möchten gerne, dass Instrumente so ausgewertet werden, wie es im Manual beschrieben ist. Wir haben hier folgende Situation; ich mache es jetzt mal an dem PROMIS Dyspnoe fest, weil das der außerordentlich extreme Fall in der ganzen Konstellation ist.

Es gibt nach dem Scoring-Manual verschiedene Möglichkeiten, wie man die Umrechnung vornehmen kann. Das kann man mit einfachen Scoring Tables machen, wie Sie es jetzt auch in der Stellungnahme gemacht haben – da rechnet man das um –, oder man kann auch einen Scoring Service von PROMIS nutzen; das ist das sogenannte Response Pattern Scoring. Das hat den großen Vorteil, dass es mit fehlenden Items umgehen kann. Wir haben beim PROMIS Dyspnoe jetzt am Ende in der Auswertung 60 Prozent fehlende Werte, weil dort einzelne Items gefehlt haben. Das hätte man mit dem anderen Instrument adressieren können.

Deswegen zum einen die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, warum Sie das nicht genutzt haben, denn wir haben jetzt wiederum Analysen, die nur teilweise verwertbar sind, und zum anderen die Frage, wie Sie dann in den Rohdaten eigentlich mit den fehlenden Items umgegangen sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Nink. – Ich nehme an, das macht beim pU Frau Gloeckner, oder?

**Frau Gloeckner (Amicus):** Diese Fragen würde ich an unsere Statistikexpertin Frau Struck übergeben.

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

**Frau Struck (Amicus):** Wir konnten den angesprochenen Service von der PROMIS nicht nutzen, weil wir schlicht und ergreifend keine Zeit dafür hatten, das anzuwenden, da es nicht vordefiniert war. Wir haben die Transformationen dann nachträglich noch so gut wie möglich durchzuführen versucht. Nachdem dies nicht vordefiniert war, ließ sich das leider nicht ausreichend schnell umsetzen. Wir haben versucht, was wir konnten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Young noch ergänzend; dann würde ich wieder zurück an Frau Nink geben.

**Herr Prof. Dr. Young (Medical Park):** Frau Nink hat eine Sache aus meiner Sicht schon richtig gesagt. Ich will nur darauf hinweisen, dass natürlich im klinischen Setting die PROs genutzt werden. Ich bin selber in einer Reha-Klinik, wo ich viele Patienten mit neuromuskulären Symptomen sehe. Da gibt es jetzt auch eine ganz starke Initiative, sich stärker auf die PROs zu stützen, also die Patient Reported Outcomes zu messen. Da haben Sie recht und ein bisschen unrecht gleichermaßen, weil die Korrelation genau unserer spezifischen Targets oder Aspekte eben nicht gegeben ist.

Ich verstehe Ihren Einwand zur Atmung. Das ist natürlich sicherlich ein Schwerpunkt. Ich will nur darauf hinweisen, dass wir meines Erachtens nach wie vor eine große Lücke in der guten Korrelation von PROs mit Items messenden Tests haben, die sozusagen Funktionen wirklich messen. Das will ich bitte nur noch einmal darstellen. Aber es gibt eine Schwachstelle. Es gab bei der Atmung möglicherweise fehlende Daten, die man dann sowieso nicht korrelieren

könnte. Da haben Sie meines Erachtens recht. Nur will ich, wie gesagt, immer wieder darauf hinweisen, dass eine wirklich klare Korrelation von Patient Reported Outcome Measures, wobei die PROMIS-Initiative eine davon ist, zu Funktionsskalen nicht wirklich gut ist und derzeit nicht ausreichend ist. Das sehe ich; ich sehe aber auch, dass man natürlich sagen kann: Wenn man schon so viele Skalen hat, dann müssten wir ja eigentlich doch hoffen, die zumindest korrelieren zu können.

Ich hoffe, dass solche Studien, die eben viele Dinge nebeneinander messen, dann irgendwann diese Möglichkeit bieten. Aber das ist tatsächlich in der wissenschaftlichen Betrachtung dieser Dinge ein großes Problem. Und so sehe ich jetzt eben auch den SGIC sozusagen als einen Parameter, als ein Messinstrument eingeordnet, das Mobilität angibt, wobei natürlich unklar ist, wie gut er wirklich korrelieren kann.

Das Argument, dass möglicherweise durch zwei vergleichbare Skalen ein Zustand mit unterschiedlichen Bewertungen verglichen wird – PROMIS oder auch Funktionsskalen – und sich daraus auch unterschiedliche Outcomes ergeben, ist allerdings wirklich nichts Neues. Das gibt es immer wieder, weil wirklich die detaillierte und konkrete Fragestellung, aber auch die Art der Fragen etc. pp. dabei natürlich eine Rolle spielen kann; das wird Frau Nink auch wissen. Aber natürlich wäre es schöner, wenn wir sozusagen einen Funktionszustand mit verschiedenen Skalen gleich vermessen könnten. Aber das haben wir nicht, sonst bräuchten wir nicht so viele – das ist nur noch mal mein Kommentar – in der Korrelation der Dinge zueinander.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Nink, noch einmal Nachfrage, Ergänzung, Anmerkung?

**Frau Nink:** Ja, ganz kurz. Ich glaube, wir liegen da gar nicht weit auseinander. Unser Punkt ist nur: Wenn wir es schon erheben, dann wollen wir auch gerne adäquate Analysen dazu haben, weil sonst bei uns auch leicht der Eindruck entsteht, wir bekämen die eine Sache gezeigt, die andere aber nicht.

Und ich hatte noch eine Frage; ein Teil meiner Frage ist von Frau Struck nicht beantwortet worden, nämlich danach, wie Sie eigentlich mit den fehlenden Items in den Rohdaten umgegangen sind. Ehrlich gesagt, weiß ich nicht, wie man das macht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. – Frau Struck.

**Frau Struck (Amicus):** Die Summenscores sind im Rahmen der ADaM-Datensatz-Generierung auf globaler Ebene berechnet und in dem Zuge auch validiert worden. Wie gesagt: Ja, wir haben die Transformierung dort nicht vorgenommen. Warum genau das nicht stattgefunden hat, kann ich Ihnen leider nicht sagen, weil wir hier in Deutschland leider nicht involviert waren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Gloeckner ergänzend.

**Frau Gloeckner (Amicus):** Ich will dazu gerne noch ergänzen. Sie hatten ja gefragt, wie wir mit fehlenden Daten umgegangen sind. Sie wurden mit LOCF imputiert, wobei der Baseline-Wert nur für fehlende Werte in Woche 12 benutzt werden konnte. Für spätere fehlende Werte musste ein Post-Baseline-Wert da sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich sehe die Falten auf Ihrer Stirn, Frau Nink.

**Frau Nink:** Wenn ich noch einmal kurz darf, Herr Hecken.

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

**Frau Nink:** Ich habe mich vielleicht auch nicht ganz präzise ausgedrückt. Mir geht es um fehlende Items. Also, ich sehe in Ihrer Analyse Folgendes: Wenn Sie die Transformationen gemacht haben, dann haben Sie über 60 Prozent fehlende Items. Also, über 60 Prozent der Patienten haben mindestens ein fehlendes Item und konnten deswegen nicht transformiert werden. Ich frage mich, wie Sie eigentlich mit diesen fehlenden Items in den Rohwerten umgegangen sind. Die fehlen da ja auch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, klar. – Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Struck.



**Frau Struck (Amicus):** Wie gesagt, fand die Summenscorebildung nicht bei uns statt; sie fand auf globaler Ebene statt. Detailliertere Aussagen dazu kann ich leider nicht machen, nur, dass die Berechnungen intern validiert worden sind und wir darauf keinen weiteren Zugriff haben. Ich könnte noch mal versuchen, das auf globaler Ebene nachzufragen, kann Ihnen aber nicht versprechen, dass wir da ausreichend schnell Antworten bekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Frau Nink, das nehmen wir so zur Kenntnis, nicht? Das hat ja keinen Zweck. – Dann gebe ich Frau Bickel das Wort.

**Frau Bickel:** Ich habe noch mal eine Frage an den Kliniker. Sie betrifft die Unterscheidung zwischen dem R-Pact, den PROMIS und dem SGIC, den Sie eigentlich als relevant angesehen haben. Habe ich das jetzt aus Ihren Ausführungen richtig verstanden, dass Sie in diesen drei verschiedenen Bögen eigentlich unterschiedliche Fragestellungen sehen und für Sie eben der SGIC der relevante ist?

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

**Herr Prof. Dr. Young (Medical Park):** Nein. Die Betrachtung von verschiedenen Funktionszuständen – nennen wir es mal so – wird in unterschiedlichen Skalen oder auch PROs natürlich mit anderer Fragestellung oder mit anderer tatsächlich detaillierter Frage versucht zu beantworten. Aber der Aspekt Mobilität, Gehfähigkeit, Atmungsfähigkeit etc. pp. ist natürlich der Funktionszustand, über den wir Auskunft erhalten wollen. Deswegen braucht man ja eigentlich Korrelationen.

Wenn wir uns zum Beispiel den Aspekt Mobilität anschauen, möchte ich tatsächlich sagen, dass eben der SGIC relevant beantworten kann, wie es mit der Mobilität aussieht. Und der Umstand, dass wir unterschiedliche Antworten aus unterschiedlichen Fragen bekommen, so wie Frau Nink das ja auch angemerkt hat, ist für mich als Kliniker jetzt erst einmal nicht so speziell überraschend. Natürlich ist immer die Frage: Warum nimmt man drei und nimmt nicht einen Fragebogen? Ich sagte jetzt, drei sei toll, weil man es dann irgendwann korrelieren könnte. In unserer jetzigen Fragestellung erschwert es uns natürlich unter Umständen das Leben, weil wir uns jetzt auf eine Skala besonders verlassen, weil wir meinen, dass sie aussagekräftig ist. Ich will damit sagen, dass nicht unterschiedliche Dinge damit gewertet werden. Vielmehr wird versucht, den gleichen Aspekt darzustellen, aber mit einer unterschiedlichen Methodik, und die Methodik ist letztendlich das, was wir korrelieren müssen, ob dann sozusagen der Bereich Agilität, Mobilität etc. pp. mit den unterschiedlichen Dingen auch erfasst werden kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel, Nachfrage?

**Frau Bickel:** Nein, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Telschow, KBV.

**Herr Dr. Telschow:** Ich habe auch noch eine Nachfrage an Herrn Young – Sie waren vorhin noch einmal auf die vorbehandelten Patienten eingegangen –, um das noch mal klarzubekommen: Wo sehen Sie denn den Stellenwert dieses neuen Präparats? Ist es eher tatsächlich jetzt bei allen Patienten, oder sehen Sie einen besonderen Vorteil bei Vorbehandelten, möglicherweise mit Alglucosidase erfolglos Behandelten? Oder sehen Sie es für das gesamte Kollektiv?

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

**Herr Prof. Dr. Young (Medical Park):** Ich sehe den Vorteil insbesondere für vorbehandelte Patienten, für die wir quasi eine neue Option entwickeln können, die sozusagen in Teilbereichen auch zeigt, dass wir da weiterkommen. Für die reine Betrachtung von Therapienaiven muss ich sagen: Wenn wir uns die Gruppe ganz alleine anschauen, dann könnte es sein, dass für das Präparat auch ein Vorteil besteht. Aber einen klaren Vorteil sehe ich im Augenblick für diejenigen, wo wir sehen, dass unter der derzeitigen Standardtherapie keine ausreichende Stabilisierung besteht, so wie wir sie uns vorstellen, weil wir dann eben von einer potenziell auch

weiterhin fatalen Muskelerkrankung sprechen. Wir wissen, dass sozusagen die Erwartung hinsichtlich der Lebenszeit von unbehandelten oder nicht ausreichend erfolgreich behandelten Patienten eben doch eindeutig eingeschränkt ist. Das muss man bei der Betrachtung von Morbus Pompe immer mit im Kopf behalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt noch mal Herr Telschow: Nachfrage oder Frage beantwortet?

**Herr Dr. Telschow:** Ja, größtenteils beantwortet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke. – Ich sehe keine weiteren Fragen mehr. Dann gebe ich Ihnen, Frau Rogovic, weil ich annehme, dass Sie das wieder machen, noch einmal das Wort zur Zusammenfassung. Es kann auch gerne ein anderer machen, wie es gewünscht ist. – Frau Struck, Sie haben sich gemeldet.

**Frau Struck (Amicus):** Ja, genau. – Ich wollte noch einmal kurz einen Nachtrag zur Frage von Frau Nink äußern: Es wurde die Regel angewendet, dass dann, wenn mehr als 50 Prozent der Items in dem Fragebogen verfügbar sind, der Summenscore berechnet wird und die fehlenden Werte als Mittelwert der nicht fehlenden Werte imputiert werden. Wenn weniger als 50 Prozent der Items verfügbar sind, dann wird der Total Score nicht ausgerechnet und eben dann auch „fehlend“ gesetzt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, dann nehmen wir das so zu Protokoll. – Jetzt noch einmal: Wer macht den Abschluss? – Herr Peceny.

**Herr Dr. Peceny (Amicus):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Anwesende, danke für die Gelegenheit, die Daten von Cipaglucoaldase alfa plus Miglustat bei Erwachsenen mit Late Onset Morbus Pompe hier zu erörtern. Wir hoffen, in der Diskussion und in der Stellungnahme unter anderem Fragen hinsichtlich der Erfassung und Auswertung der Fragebögen, der Sicherheitsaspekte, der klinischen Relevanz der Gehstest-Ergebnisse sowie der Bedeutung der unmittelbaren Patientenerfahrung zum Beispiel hinsichtlich der Mobilität geklärt zu haben.

Trotz der Seltenheit der Erkrankung und den entsprechenden Schwierigkeiten bei der Durchführung klinischer Prüfungen steht mit Cipaglucoaldase alfa plus Miglustat eine Therapie mit einer randomisierten direkten Vergleichsstudie gegenüber der Standardtherapie mit Alglucoaldase alfa zur Verfügung, die zudem in ihrem Patientenkollektiv dem großen Anteil an mit Alglucoaldase alfa vorbehandelten Patienten in der deutschen Versorgung gerecht wird. In diesem direkten Vergleich stehen zahlreiche Vorteile in den Studienergebnissen keinen Nachteilen gegenüber, und somit sehen wir Cipaglucoaldase alfa plus Miglustat als einen wesentlichen Fortschritt an, der mit einem erheblichen Zusatznutzen für die erwachsenen Patienten mit Morbus Pompe verbunden ist. – Vielen Dank, Ihnen allen eine gute Weihnachtszeit und auf Wiedersehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung, herzlichen Dank an die Vertreterinnen und Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers, an unseren Kliniker, der uns hier Rede und Antwort gestanden hat, und an alle, die Fragen gestellt haben. Wir werden das, was heute diskutiert wurde, selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen.

Damit schließe ich diese Anhörung und wünsche Ihnen auch einen schönen Resttag, sofern Sie nicht zum Unterausschuss Arzneimittel gehören, denn hier geht es noch weiter. Sofern wir uns bis zum Weihnachtsfest und bis zum Beginn des neuen Jahres nicht mehr wiedersehen, auch für Sie frohe Weihnachten und alles Gute im neuen Jahr.

Schluss der Anhörung: 14:39 Uhr