



Mündliche Anhörung

gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Tofersen (D-1063)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. November 2024
von 10:00 Uhr bis 11:07 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Biogen GmbH**:

Frau Patel

Frau Dr. Röseler

Frau Dr. Witt

Herr Dr. Bielen

Angemeldeter Teilnehmender der **Ambulanz für ALS und andere Motoneuronerkrankungen, Charité**:

Herr Prof. Dr. Meyer

Angemeldeter Teilnehmender der **ALS Ambulanz Uniklinik Bonn**:

Herr PD Dr. Weydt

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich begrüße Sie ganz herzlich. Wir haben heute wieder Anhörungen und beginnen mit Tofersen zur Behandlung der ALS. Wir haben es hier mit einem Orphan zu tun. Basis der heutigen Anhörung ist zum einen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zum anderen die Dossierbewertung des G-BA vom 1. Oktober dieses Jahres.

Wir haben Stellungnahmen bekommen von Herrn Professor Meyer von der ALS-Ambulanz der Charité in Berlin und von Herrn PD Dr. Weydt von der ALS-Ambulanz der Uniklinik in Bonn sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Biogen GmbH müssten anwesend sein: Frau Patel, Frau Dr. Röseler, Frau Dr. Witt und Herr Dr. Bielen, für die Ambulanz für ALS und andere Motoneuronenerkrankungen der Charité Herr Professor Dr. Meyer – Herr Meyer fehlt – für die ALS Ambulanz der Uniklinik Bonn Herr PD Dr. Weydt sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst der Firma Biogen die Möglichkeit, aus ihrer Sicht, die wesentlichen Punkte zu adressieren, die sich aus dem Dossier und der Dossierbewertung ergeben. Dann würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für Biogen?

Frau Patel (Biogen): Ich mache das.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, dann haben Sie das Wort.

Frau Patel (Biogen): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren des Unterausschusses Arzneimittel! Vielen Dank für die Gelegenheit, ein paar Eingangsworte zu sagen. Wir würden uns gerne erst als Team vorstellen. Ich heiße Sarita Patel und verantworte den Bereich Market Access bei Biogen Deutschland. Ich gebe weiter an meine Kollegin, Frau Röseler.

Frau Dr. Röseler (Biogen): Mein Name ist Anne Röseler. Ich bin in der Market Access-Abteilung im AMNOG-Bereich bei Frau Patel tätig.

Herr Dr. Bielen (Biogen): Mein Name ist Holger Bielen. Ich bin bei der medizinischen Abteilung von Biogen Deutschland.

Frau Dr. Witt (Biogen): Ich bin Britta Witt und habe als Beraterin das Biogen-Team bei der Erstellung des Dossiers unterstützt.

Frau Patel (Biogen): Heute geht es um unseren neuen Wirkstoff Tofersen, zugelassen zur Behandlung der genetischen Untergruppe der SOD1-ALS-Patientinnen und -Patienten. Die ALS ist eine seltene, schnell progressive und letztlich fatale neurodegenerative Erkrankung. Circa 2 Prozent aller ALS-Patienten haben eine Mutation im SOD1-Gen, die für die SOD1-ALS-Erkrankung ursächlich ist. Hierbei kommt es zu einer Akkumulation des toxischen SOD1-Proteins und einem sukzessiven Absterben der Nervenzellen. Der Forschungsbereich der ALS ist einer der schwersten. Über die letzten Jahre gab es eine Vielzahl gescheiterter Studien in der ALS, und daher blieben Innovationen auf diesem Gebiet aus. Deshalb ist der Weg dieses Moleküls Tofersen ein ganz besonderer, und dazu komme ich gleich.

Da die ALS eine schnell progrediente Erkrankung ist, hat Biogen die RCT-Phase der VALOR-Studie auf 28 Wochen angesetzt. Der primäre Endpunkt wurde nicht erreicht. Dies würde normalerweise zu keiner Zulassung durch die EMA führen. Dennoch hat die EMA Tofersen unter außergewöhnlichen Umständen zugelassen, weil sie sich die Gesamtheit der Evidenz

sowohl der RCT-Phase als auch die Open Label Extension-Studie zusammen als sogenannte integrierte Langzeitdaten angesehen hat. Ich möchte an dieser Stelle auf das Studiendesign hinweisen: Die Patientinnen und Patienten waren in der RCT-Phase selbstverständlich verblindet und in den Tofersen- bzw. Placeboarm randomisiert. Das Besondere ist, dass diese Verblindung bis dato noch erhalten ist. Nach der RCT-Phase bekamen zwar alle Patientinnen und Patienten Tofersen und gingen in die Open-Label-Phase der Studie über, blieben aber nach wie vor verblindet, welches einen Vergleich der frühen versus späten Therapiestartgruppe ermöglicht. Das macht die Betrachtung der Open-Label-Phase der Studien wissenschaftlich robuster. Die Randomisierung garantiert dabei eine homogene Patientenaufteilung, wie man sie in einer natürlichen Verlaufskohorte nicht finden würde. Ich möchte an dieser Stelle an den Unterausschuss appellieren, sich diese integrierten Daten mit bis zu 104 Wochen Beobachtungszeit, bestehend aus der RCT-Phase und der Open-Label-Extension-Phase, mit früher versus später Auswertung anzusehen.

ALS-Patienten stabilisieren und verbessern sich nie. Sie werden stetig schlechter und SOD1-ALS-Patientinnen und -Patienten versterben im Durchschnitt nach 2,3 Jahren. Tofersen führt zu einem merklichen krankheitsmodifizierenden Effekt, der sich in der Stabilisierung und Verbesserung der Funktionalität, der Muskelkraft und der Atmung zeigt. Im neuesten Datenschnitt aus dem August dieses Jahres 2024 konnte die Verlängerung der Medianzeit bis zum Tod oder Studienabbruch auf 4,8 Jahre gezeigt werden, was eine Verdoppelung der medianen Überlebenszeit bedeutet. Dies sieht man nur, wenn man die Gesamtheit der Evidenz betrachtet. Wir bitten den Unterausschuss, sich diese anzusehen; denn so ein Effekt, wie Tofersen ihn zeigt, wurde bis jetzt noch nie im natürlichen Krankheitsverlauf und noch in einer ALS-Studie gesehen. Genau das macht diesen Wirkstoff so wertvoll. Es kommt ihm eine ganz besondere therapeutische Bedeutung in der Behandlung der ALS-Patientinnen und Patienten zu.

Ich möchte noch auf einen besonderen signifikanten Effekt in der RCT-Phase der Studie VALOR genauer hinweisen. Es geht um die Auswirkung der verbesserten Muskelkraft auf die Stürze. Eines der Leitsymptome der ALS ist die Neurodegeneration der oberen und unteren Motoneuronen, die zu einer Abnahme der Muskelmasse und damit auch der Muskelkraft führt. Dies geht mit einer erhöhten Sturzgefahr einher. Da diese Stürze auch zum Leitsymptom von ALS gehören, haben wir den Endpunkt Vermeidung von Stürzen, der ganz klassisch der Sicherheit zugeordnet war, nun der Morbidität zugeordnet. Für einen Patienten ist jeglicher Sturz immer ein schweres Ereignis und untermauert die Patientenrelevanz. Wir sehen schon nach 28 Wochen eine 43-prozentige geringere Sturzrate versus Placebo, die statistisch signifikant und auch klinisch relevant ist. Das Konfidenzintervall entspricht einem geringen Zusatznutzen, der aus den Daten der RCT-Studie ableitbar wäre. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Einführung, Frau Patel. Ich begrüße jetzt auch Herrn Professor Meyer, der seit 10:05 Uhr zu uns gestoßen ist. – Meine erste Frage geht an die Kliniker, damit wir uns ein Bild machen können, bevor wir über die Einzelheiten diskutieren. Herr Professor Meyer, Herr Dr. Weydt, vielleicht können Sie uns den typischen Krankheitsverlauf bei Patientinnen und Patienten mit ALS erklären und dabei, Frau Patel hat es adressiert, vielleicht auch darstellen, ob es Unterschiede bezüglich Verlauf und Prognose in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Mutation auf dem SOD1-Gen gibt. Welche Therapieziele werden angestrebt? Frau Patel hat eben auf die Problematik der Neurodegeneration und das Sturzgeschehen etc. pp. hingewiesen. Wir wären dankbar, wenn Sie uns einen allgemeinen Überblick geben könnten. Herr Professor Meyer, bitte.

Herr Prof. Dr. Meyer (ALS-Ambulanz Charité): Sehr gerne. Vielen Dank, Herr Hecken, für die direkte Ansprache in diesem Thema. Ich hatte mich schon in meiner schriftlichen Stellungnahme nahezu emotional, was für den G-BA vielleicht ungewöhnlich, wenn nicht sogar unpassend ist, geäußert. Ich beschäftige mich seit über 30 Jahren mit der ALS-Erkrankung und habe Tausende von Menschen mit dieser Erkrankung gesehen und keinen einzigen, bis auf eigene Fehldiagnosen, die ich auch schon mal gemacht habe, gesehen, die

sich verbessert haben, bis jetzt im Zusammenhang mit der neuen Therapieoption. Der natürliche Krankheitsverlauf seit Kenntnis dieser Erkrankung im Jahr 1869 ist ein einheitliches Fortschreiten, eine einheitliche Verschlechterung im Krankheitsverlauf. Es gibt keinen Patienten mit einem Stillstand der Erkrankung im natürlichen Krankheitsverlauf und niemanden, der oder die sich verbessert. Es ist das Wesen dieser Erkrankung, des Abbaus von Nervenzellen im Gehirn und Rückenmark, dass Muskeln, die von diesen Nerven im Gehirn und Rückenmark gesteuert werden, im Verlauf von Monaten und Jahren verlorengehen. Da gibt es tatsächlich eine Heterogenität, eine große Unterschiedlichkeit von Patient zu Patient.

Es war aus meiner Sicht eine Herausforderung in der VALOR Study, um auf diese Daten zurückzukommen, dass diese klinische Heterogenität in einer relativ kleinen Kohorte und in einem sehr kurzen Beobachtungsintervall von 28 Wochen schwierig darzustellen war. Grundsätzlich ist es aber so, dass es eine einheitlich progrediente, schicksalhaft fatal verlaufende Erkrankung ist mit dem einheitlichen Verlauf des Todes durch eine Schluckstörung oder eine respiratorische Insuffizienz. Dieser natürliche Krankheitsverlauf wurde bei dieser sehr – muss man betonen – speziellen und genetisch definierten Form der Erkrankung, der SOD1-Erkrankung, erstmalig unterbrochen.

Ich selber habe Erfahrung mit 16 ALS-Patienten, die alle einen Beobachtungsverlauf haben, der länger oder mindestens so ist wie in der VALOR Study, nämlich sechs Monate, also Betroffene, die wir auch wissenschaftlich aufgearbeitet haben, mit einem Beobachtungsintervall von sechs bis 18 Monaten. Da können wir als Praktiker, als Kliniker – so haben Sie mich angesprochen, Herr Hecken – die Dinge, die wir in der RCT gesehen haben, auch im echten Leben, in der klinischen Praxis sehen. Von diesen Patienten ist keiner gestorben. Alle hatten mindestens einen Stillstand, wenn nicht eine Verbesserung von Symptomen.

Wir haben das einmal systematisch aufgearbeitet und einen Responderbegriff definiert, der in der RCT keine Rolle gespielt hat. Wir haben Patienten auf einem separaten Score, der heißt MYMOP, nach ihren Erwartungen an die Therapie gefragt. 60 Prozent aller Patienten haben angegeben, dass sie sogar Verbesserung erfahren. Es ist erstmalig, dass wir jetzt den Begriff „historisch“ benutzen, erstmalig in der Geschichte der ALS so, dass Menschen systematisch eine Verbesserung ihrer Symptome erfahren haben. Insofern weicht diese Therapie deutlich vom natürlichen Krankheitsverlauf ab. Das ist meine Erfahrung und Einschätzung. Ich bin absolut offen, weitere Fragen zu beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank. Vielleicht können Sie noch zwei, drei Sätze sagen: Was sind normalerweise die Therapieziele bei dieser fatal verlaufenden Erkrankung? Was macht man da? Was strebt man an?

Herr Prof. Dr. Meyer (ALS-Ambulanz Charité): Im Moment gibt es eine pharmakologische Therapieoption, die heißt Riluzol. Da können wir allerdings nichts beobachten – außerhalb von Gruppeneffekten auf einem individuellen Niveau – eine Verlangsamung und schon gar keine Verbesserung, sondern das Therapieziel besteht im Moment darin, durch kompensatorische, nicht-pharmakologische Therapieoptionen – das sind Beatmungsmedizin und Ernährungsmedizin – die Qualität, die Lebensqualität im Krankheitsverlauf zu verbessern und durch Kompensation von verlorengegangenen motorischen Funktionen, der Atemschwäche und der Hustenschwäche durch Medizintechnik auch Lebenszeitverlängerung zu erreichen. Das sind die Ziele. Pharmakologisch hatten wir bisher, bis zum Eintritt von Tofersen, kein Ziel und keine Erwartung, auf einem individuellen Niveau einen erkennbaren Stabilisierungseffekt zu erzeugen, sondern es ging bis jetzt immer darum, diesen fortschreitenden Verlust von motorischen Funktionen; durch Beatmung, Ernährung, Rollstuhlversorgung, Orthesenversorgung zu kompensieren, also durch nicht-pharmakologische Therapieoptionen. Wir haben jetzt erstmalig eine pharmakologische Therapieoption, die so ist, dass dieser natürliche Krankheitsverlauf verschoben wird und die Notwendigkeit von substituierenden Maßnahmen nach hinten verschoben oder sogar unterbrochen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Meyer. – Herr Dr. Weydt, Haben Sie Ergänzungen dazu?

Herr PD Dr. Weydt (ALS-Ambulanz Uniklinik Bonn): Vielen Dank, dass ich dabei sein kann, und abgesehen davon, dass sich meine Erfahrungen sehr gut mit dem decken, was Professor Meyer so gut dargestellt hat, wollte ich ergänzend noch etwas zu den Stürzen sagen. Dazu kann man aus meiner Sicht zweierlei sagen: Zum einen ist eine Sturzneigung durchaus ein Symptom der Erkrankung, das Symptom, das zur Vorstellung oder zur Erstdiagnose führen kann, insbesondere wenn der Fußheber betroffen ist, der einen für Stürze, also für Stolperstürze sehr anfällig macht und der bei der ALS anfangs sehr häufig betroffen ist. Herr Professor Meyer hat dargelegt, wie der natürliche Verlauf der Erkrankung und was dabei lebensbegrenzend ist. Natürlich ist die Atmung das Lebensbegrenzende, auch die Auszehrung und Ernährung sind sehr lebensbegrenzend. Aber es kommt durchaus auch vor, dass Patienten durch Stürze zu Schaden kommen oder sogar versterben. Das ist eine der, sage ich einmal, untypischen, aber trotzdem der Krankheit eindeutig zuzuordnenden Krankheitsursachen. Das ist das, was ich ergänzend sagen wollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Weydt. – Jetzt habe ich Wortmeldungen von Frau Teupen, Patientenvertretung, und von Frau Rissling, FB Med. – Frau Teupen, Sie haben das Wort.

Frau Teupen (PatV): Ich habe drei Fragen, die sich alle auf Endpunkte beziehen. Es sind zum Teil einige Endpunkte nicht in der Nutzungsbewertung abgebildet. Weil es gerade um die Stürze ging: Die Kritik war insbesondere, dass es keine Angaben zur Operationalisierung und Erhebung gab. Vielleicht kann der pharmazeutische Unternehmer noch einmal etwas dazu beitragen, um es besser einschätzen zu können. Dann eine Frage zu dem WPAI: Da haben Sie die Frage 6 dargestellt. Die wurde auch nicht akzeptiert. Man hat dann quasi in der Nutzenbewertung gesagt, dass das im SF-36 schon abgegolten wäre. Vielleicht können Sie dazu aus Ihrer Sicht noch etwas zu sagen. Die dritte Frage geht an die Experten. Es wurde auch der MMSE erhoben. In der Nutzungsbewertung wird gesagt, dass kognitive Einschränkungen für diese Patienten keine Rolle spielen. Vielleicht können die Experten sagen, inwieweit das zutrifft oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir beginnen mit den ersten beiden Fragen an den pU. Wer macht das?

Frau Dr. Röseler (Biogen): Das kann ich übernehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Frau Dr. Röseler (Biogen): Die Stürze waren im Sicherheitspaket unter dem MedDRA-System erhoben worden. Erst im Nachgang haben wir sie als Morbiditätsendpunkt herausgezogen. Es ist ganz normal als MedDRA -System im Sicherheitspaket erhoben worden. Die Frage 6 aus dem WPAI-Fragebogen sehen wir als Lebensqualität an. Wir haben in unserer Stellungnahme gezeigt, dass aus unserer Sicht, obwohl auch der SF-36 erhoben worden ist, hier ein gleichgerichteter Effekt zu sehen ist und man aus unserer Sicht beide Fragebögen zu bewerten hätte und nicht, weil schon ein Fragebogen erhoben wurde, der andere dann nicht mehr relevant ist. – Meine Kollegin, Frau Witt, kann gern auch noch etwas dazu beitragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Röseler. – Frau Witt.

Frau Dr. Witt (Biogen): Ich würde ergänzend sagen, die Lebensqualität kann über verschiedene Instrumente erhoben werden, die nach ähnlichen Symptomen fragen. Das heißt, man kann nicht das eine Instrument einfach streichen und sagen, das andere Instrument hat es gemessen, sondern man kann im besten Falle Synergieeffekte zeigen, dass beide Instrumente auf das gleiche Symptom gerichtet sind. Beim WPAI, der Frage 6, ist es nach den Einschränkungen in der alltäglichen Funktion so, dass diese Frage sehr gezielt danach fragt und der SF-36 noch viele andere Dinge der Lebensqualität abbildet. Die Ergebnisse des SF-36 zeigen übrigens keine gegenteiligen Effekte. Sie zeigen einfach keinen signifikanten Effekt, den

wir beim WPAI in der Stabilisierung der Lebensqualität sehen. Die Patienten unter Tofersen verschlechtern sich nicht so stark in der Lebensqualität wie die Placebo-Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Witt. Jetzt Professor Herr Meyer zum dritten Teil.

Herr Prof. Dr. Meyer (ALS-Ambulanz Charité): Ich wollte zu der Frage der kognitiven Veränderungen und der demenziellen Entwicklung Stellung nehmen. Wir haben bei der ALS eine Unterscheidung von verschiedenen Ätiologien, und es gibt verschiedene Proteinaggregate, die zum Thema der Demenz wirken. Das sind einmal TDP-43, FUS und SOD1. Die SOD1-assoziierte ALS hat ein molekulares Profil, das mit einem geringen Risiko für eine demenzielle Entwicklung verbunden ist. Bei den anderen ALS-Formen, die mit TDP-43 und FUS assoziiert sind, gibt es häufige Demenz. Bei der SOD1-assoziierten ALS ist das nicht der Fall. Insofern unterscheidet sie sich sehr stark, dass ganz selten nur einzelne Berichte ALS mit kognitiven Veränderungen grundsätzlich assoziiert sind.

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

Frau Teupen: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Rissling von der FBMed, danach Frau Schultz vom GKV-SV.

Frau Rissling (FBMed): Ich habe zwei Fragen, würde aber gerne noch etwas kommentieren. Den MMSE haben wir nicht dargestellt, weil die kognitiven Einschränkungen unserer Ansicht nach nicht im Vordergrund standen. Ich habe einen Kommentar zur OLE-Studie, also zur Verlängerungsstudie, und dazu auch eine Frage. Bei der OLE-Studie handelt es sich streng genommen um eine einarmige Studie, da alle Patienten, die die VALOR-Studie abgeschlossen haben und in die Verlängerungsstudie übergegangen sind, also auch die aus dem Placeboarm, Tofersen erhalten haben. Hierzu habe ich eine Frage: Zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurden in dieser Verlängerungsstudie bestimmte Informationen im Nutzendossier, beispielsweise Patientencharakteristika, Protokollverletzungen und vereinzelt auch Sicherheitsdaten, nicht berichtet. Sie haben sich in der Stellungnahme oder auch jetzt in der Anhörung dazu geäußert, dass am 12. August 2024 der finale Datenschnitt vorliegt. In der Stellungnahme haben Sie aber fehlende Daten beispielsweise nicht nachgereicht, und zwar eigentlich für beide Studien, aber insbesondere für die VALOR-Studie nicht. Könnten Sie dazu ausführen?

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

Frau Dr. Witt (Biogen): Wir haben in der Stellungnahme angefragte fehlende Daten zu Respondern nachgereicht. Deshalb bin ich jetzt kurz überrascht, welche fehlenden Daten Sie meinen. Es wurde bemängelt, dass wir nicht die tatsächliche Anzahl an Respondern im Dossier dargestellt haben, und wir haben die Anzahl der Responder mit der Stellungnahme für alle geforderten Instrumente eingereicht. Können Sie das spezifizieren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Rissling.

Frau Rissling (FBMed): Zu den Responder-Analysen habe ich auch gleich eine Frage. Mir geht es beispielsweise um die Gesamtraten zu UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten. Es fehlen unter anderem die Daten, beispielsweise demografische Daten zur Region, zur betroffenen Körperregion. Hierzu wurden bestimmte Angaben nicht gemacht. Wir haben das so verstanden, dass das damit begründet ist, dass die Verlängerungsstudie zum Zeitpunkt der Erstellung der Nutzenbewertung noch lief. In der Stellungnahme beschreiben Sie aber, dass die Studie abgeschlossen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Witt.

Frau Dr. Witt (Biogen): Die betroffene Körperregion wurde im Rahmen der Baseline-Charakteristika bei der VALOR berichtet, und das ist der Start of onset, also wenn in den Baseline-Charakteristika der VALOR erhoben wird, dass zum Beispiel drei Patienten einen bulbären Symptombeginn der ALS hatten, dann gilt das sozusagen weiterhin; denn genau diese Patienten wurden in der Open-Label-Extension-Studie weiterbegleitet. Es handelt sich um die gleichen Patienten, die über unsere Langzeitdaten seit Beginn der VALOR bis in die Open-Label-Studie beobachtet wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ergänzend Frau Röseler.

Frau Dr. Röseler (Biogen): Ich wollte zu dem neuen Datenschnitt, den Sie erwähnt haben, etwas sagen. Im August 2024 war der Data-Cut. Es wird daran gerade gearbeitet. Wir haben von unseren Statistikern die Daten für das Überleben bzw. Tod bis zum Studienabbruch bekommen. Der CSA wird aber erst nächstes Jahr fertig sein und auch der EMA vorgelegt werden. Das heißt, wir haben diese Daten extra für die Anhörung und die Stellungnahme erhalten. Alle anderen Daten sind aber noch nicht so weit, dass wir sie vorlegen können. Ich hoffe, dass das zum Datenschnitt etwas Klärung bringen konnte.

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

Frau Rissling (FBMed): Die Daten zur VALOR-Studie liegen grundsätzlich vor, theoretisch. Es geht beispielsweise um die, wenn man die Baseline-Charakteristika nimmt, bei der betroffenen Körperregion, die respiratorische Körperregion oder multiple Region. Das ist jetzt nur ein Beispiel. Das heißt, diese Daten würden Sie uns erst später vorlegen können. Oder wie kann man das genau verstehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Ich habe Herrn Dr. Bielen und Frau Witt. Sie können die Reihenfolge beliebig bestimmen.

Herr Dr. Bielen (Biogen): Ich würde einmal allgemein etwas zur OLE-Studie sagen wollen. Vielleicht erst Frau Witt zu dem speziellen Punkt.

Frau Dr. Witt (Biogen): Ich bin mir noch nicht sicher, ob ich Sie richtig verstanden habe. Sie brauchen Angaben zur betroffenen Körperregion für die Patienten, die in der Open-Label-Studie teilgenommen haben? – Nein.

Frau Rissling (FBMed): Es geht um die Daten der VALOR-Studie beispielsweise, wo vereinzelt Angaben fehlen, beispielsweise zur betroffenen Körperregion. Hier findet man den Anteil an Personen mit bulbären Symptomen, die mit unteren Extremitäten, oberen Extremitäten, aber Personen, die respiratorische Symptome hatten, wurden zum Beispiel nicht gemacht, oder Gesamtraten UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten. Hierzu fehlen beispielsweise auch Daten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Jetzt, wie gesagt, frei zu bestimmen, Frau Witt und Herr Bielen. Herr Meyer hat sich noch zur OLE-Studie gemeldet.

Herr Dr. Bielen (Biogen): Ich würde gerne allgemein etwas zur OLE-Studie sagen, weil es hieß, es ist eine einarmige Studie. Das ist per se richtig. Jeder der beteiligten Patienten war sich im Klaren darüber, dass in der Open-Label-Studie Tofersen als Medikament verabreicht wurde. Es ist dennoch von wissenschaftlicher Signifikanz. Wir gehen davon aus, dass die Open-Label-Studie immer noch einen belastbaren Vergleich der beiden Studienarme ermöglicht, weil weder die Ärzte in der Studie noch die Patienten bis heute wussten, ob sie zu der ehemaligen Placebo- oder der ehemaligen Tofersen-Gruppe der VALOR-Patienten gehören. Insofern ist der Vergleich dieser beiden Studienarme in der Open-Label-Studie nach wie vor möglich und aus unserer Sicht auch wissenschaftlich konsistent und solide.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Meyer auch zur OLE-Studie.

Herr Prof. Dr. Meyer (ALS-Ambulanz Charité): Vielen Dank, dass ich noch einmal Stellung nehmen kann. Ich wollte das verstärken, was Frau Dr. Witt beschrieben hat. Wenn ein

Erkrankungsbeginn bekannt ist, also Bulbär oder Limb onset, dann bleibt dieses klinische Charakteristikum erhalten. Das bedeutet, alle Patientencharakteristika, die im RCT-Teil erhoben wurden, haben Gültigkeit, auch für die OLE. Ich glaube, an der Stelle gab es ein Missverständnis. Obwohl es sich um eine dynamische Erkrankung handelt, bleibt die Kategorisierung in Bulbär, Respiratory und Limb onset erhalten. Das jetzt einmal von der klinischen Einschätzung.

Dann noch ein Kommentar aus der klinischen Praxis, damit Sie ein Feedback bekommen: Die OLE war auch aus Praktiker- und Klinikersicht spektakulär. Das gab es noch nie in der Geschichte der ALS, wie man sehen konnte, dass man, wenn die Patienten von Placebo auf Verum gesetzt wurden, diesen Biomarkereffekt so sehen konnte. Es gilt in der Community als ein großes Ereignis, dass man diesen Effekt so stark sehen konnte. Ich möchte auch die Aspekte, die Herr Dr. Bielen beschrieben hat, aus klinischer Perspektive unterstützen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Jetzt frage ich Frau Rissling, ob sie eine Nachfrage hat, ansonsten Herr Kulig, auch FBMed, der sich gemeldet hat. Danach käme Frau Schultz. Frau Rissling, haben Sie eine Nachfrage?

Frau Rissling (FBMed): Ich habe noch eine Frage, aber ich würde erst einmal Herrn Kulig sprechen lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Kulig.

Herr Kulig (FBMed): Guten Tag zusammen in die Runde! Nur zur Spezifizierung: Es ging uns bei der Nachfrage mit den fehlenden Daten um den direkten Vergleich in der VALOR-Studie. Wie gesagt, zum Beispiel haben wir bei den UE-Daten, also Abbruch, nicht die Ereignisraten, die fehlen. Darauf hatten wir gehofft, weil die Studie abgeschlossen ist, der Datenschnitt auch schon länger abgeschlossen ist, und das mit der Verblindung, dass wir das nachgereicht bekommen. Von daher weiß ich nicht, warum immer auf die OLE-Studie verwiesen wird, sondern unsere Frage war ganz konkret für den Vergleich in der VALOR-Studie, für diese Phase, für die fehlenden Fragen.

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

Frau Dr. Röseler (Biogen): Jetzt habe ich die Frage verstanden. Vielen Dank noch mal. Wir haben verblindet bzw. geschwärzt, auch im Modul 4, weil die Verblindung aus der VALOR-Studie aufrechterhalten wurde, was Herr Bielen eben beschrieben hat, dass die Patienten und die Kliniker und auch intern, dass die Studienleute nicht wissen, wer Tofersen bzw. Placebo bekommen hat und das fortführend. Diese Patienten und die Kliniker sind auch jetzt noch verblindet. Um das aufrechtzuerhalten, wurde das im Dossier geschwärzt und wird erst mit dem CSR, wenn wir das bei der EMA vorlegen, das Embargo sozusagen, aufgehoben werden können, weil erst dann klar ist, dass die Studie komplett abgeschlossen ist. Das heißt, die OLE-Studie und die VALOR-Studie können nicht getrennt voneinander betrachtet werden, sondern sie sind ein Gesamtpaket, und daraus resultiert, dass wir die VALOR-Studiendaten, obwohl sie abgeschlossen zu sein scheint, geschwärzt haben und Ihnen dadurch nicht vorliegen können. Hat das jetzt Ihre Frage beantwortet?

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

Herr Kulig (FBMed): Ja. Das nehmen wir so weit zur Kenntnis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Frau Rissling, Sie hatten noch eine Frage. – Frau Bickel, ich habe Sie auf der Liste. Sie kommen nach Frau Schultz dran. Bitte schön, Frau Rissling.

Frau Rissling (FBMed): Ich habe noch eine Frage zu den Responderanalysen. Sie haben in der schriftlichen Stellungnahme das Vorgehen zur multiplen Imputation und den Responderanalysen zu der Studie VALOR erläutert. Sie beschreiben, dass Sie die multiple Imputation auf der Grundlage der Missing-at-Random-Annahme durchgeführt und die Responderanalysen im Anschluss an die 100 generierten Datensätze jeweils berechnet haben, die Responder. Im Modul 4 haben Sie den durchschnittlichen prozentualen Anteil an Personen

mit Ansprechen dargestellt. In der Studie brachen 13 Prozent der Teilnehmenden im Interventionsarm bzw. 8 Prozent im Placeboarm die Studienmedikation ab.

Meine erste Frage ist hier: Wie schätzen Sie die Missing-at-Random-Annahme unter Berücksichtigung der Patienten ein, die die Studienmedikation abgebrochen haben? Die zweite Frage ist: Haben Sie in Betracht gezogen, Responderanalysen durchzuführen, bei denen die fehlenden Werte als Nonresponder in die Analysen eingehen, was eigentlich eher einem konservativen Ansatz entspricht? Wäre es möglich, uns diese als eine Art Sensitivitätsanalysen zukommen zu lassen?

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

Frau Dr. Witt (Biogen): Diese Imputation Missing-at-Random wurde im Rahmen des EMA-Raw-Data-Projekts noch einmal geprüft und gechallenged. Da gibt es den Ansatz, dass verschiedenste, auch konservativere Methoden der Imputation gewählt wurden. Man hat sich dann aber, weil alle einen ähnlichen Effekt zeigten, auf die Missing-at-Random als geeignetste Methode geeinigt. So wurde im statistischen Analyseplan festgehalten, dass das die prädefinierte Methode ist. Das heißt, es sind verschiedene andere Methoden getestet, darunter auch konservativere, aber Missing-at-Random war das, wo sich alle einig waren, dass das für diese Studiendaten geeignet ist.

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

Frau Rissling (FBMed): Die Ergebnisse hierzu haben wir im EPAR bei den kontinuierlichen Daten gesehen. Sie hatten uns jetzt im Dossier noch die Responderanalysen eingereicht. Deshalb war bei mir die Frage, ob es solche ähnlichen Auswertungen für die Responderanalysen konkret gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Witt, können Sie dazu etwas sagen?

Frau Dr. Witt (Biogen): Nein, für die Responderanalysen, wie wir sie im Dossier vorgelegt haben, ist dieser Ansatz nicht mehr gelaufen.

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

Frau Rissling (FBMed): Wäre es möglich, das nachzureichen?

Frau Dr. Witt (Biogen): Da die Nachreichung meist sehr schnell erfolgen muss und wir es nicht in der Schublade haben, würde ich jetzt ganz vorsichtig sagen, ich kann das mitnehmen und prüfen. Aber das ist eine ganze Menge. Ich prüfe das gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es müsste bei Freitag da sein. Sie können einmal schauen. – Herr Professor Meyer, Sie haben sich zu den Respondern außerhalb der RCT gemeldet.

Herr Prof. Dr. Meyer (ALS-Ambulanz Charité): Mir ist bewusst, dass die Nutzenbewertung auf der Basis von RCT-Daten besteht und Sie sich in erster Linie, um nicht zu sagen, nur für die RCT-Daten interessieren. Aber ich will dennoch etwas sagen, weil die Nutzenbewertung auch die Perspektive hat, dass das Medikament in der klinischen Praxis bewertet sein soll, dass wir die Erfahrung von 16 ALS-Patienten gemacht und auch Peer-Review in „Muscle & Nerve“ publiziert haben. Unter dem Responderaspekt haben wir von 16 ALS-Patienten bei 15 eine Response auf den Biomarker NFL gesehen, der bei der Zulassung eine entscheidende Rolle gespielt hat, auch beim primären Endpunkt, beim ALSFRS, ALS-Functional Rating Scale. Ich wollte nur noch einmal betonen, dass sich die Responsivität, wie in der RCT gesehen wurde, auch außerhalb von RCT so wiederfindet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Meyer. – Jetzt Frau Schultz vom GKV-SV, dann Frau Bickel von der KBV. Frau Schultz, bitte.

Frau Schultz (GKV-SV): Ich würde gerne als erstes noch einmal auf den Endpunkt der Stürze eingehen, den wir schon mehrmals thematisiert haben. Meine Frage an den pU wäre, weshalb

der Punkt nicht schon im Vorhinein mit einem validierten Messinstrument erhoben wurde und nicht unter dem Punkt der Sicherheit. Wieso haben Sie das erst im Nachhinein der Morbidität zugeordnet und nicht schon im Vorhinein mit Hilfe eines Messinstrumentes erhoben? – Das wäre meine erste Frage an den pU.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schultz. Wer macht das für den pU? – Herr Dr. Bielen.

Herr Dr. Bielen (Biogen): Ich versuche einmal eine Antwort. Es ist so, dass die Studie ohnehin schon sehr komplex war und je mehr validierte Fragebögen man noch hinzutut, desto komplexer wird die Studie, und so eine einfache Sache wie ein binäres Ereignis, ob man stürzt oder nicht stürzt, kann man ganz gut im Rahmen der Sicherheit erfassen. Das bedeutet nicht, dass dieser Endpunkt zur Morbidität dazuzählt, weil es zu den Symptomen der Grunderkrankung dazugehört. Aber um die Studie nicht noch komplexer zu machen, denke ich, war die Herangehensweise hier, dass man die Stürze einfach aufnimmt und im Rahmen der Sicherheit dokumentiert. Das wäre meine Erklärung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Bielen. – Frau Schultz.

Frau Schultz (GKV-SV): Vielen Dank für Ihre Ausführungen dazu. Wenn ich darf, würde ich mich gleich noch bezüglich eines anderen Punktes an die Kliniker richten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Schultz (GKV-SV): Danke. Es ist so, dass sich die Vorteile bisher immer auf die Verlängerungsstudie bezogen haben, aber in der Phase III Studie, also der VALOR-Studie, erst einmal keine Vorteile direkt für die Patienten mit dieser Mutation gezeigt werden konnten. Bei der EMA wird als Grund dafür unter anderem die kurze Studiendauer verantwortlich gemacht, und die fehlenden Effekte werden bei der EMA doch recht stark kritisiert. Es gab in dem CHMP sechs abweichende Voten. Wir würden gerne erfahren, welche Konsequenzen das für die Kliniker in der Praxis hat, wie Sie das berücksichtigen durch diese außergewöhnlich scharfen Urteile der EMA.

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

Herr Prof. Dr. Meyer (ALS-Ambulanz Charité): Ja, das ist ein wichtiger Punkt, den ich gerne beantworten möchte. Wir haben den Effekt, den man gesehen hat, durchaus als relevant betrachtet. Wir haben selbst bedauert, dass er in der Kürze der Zeit keine statistische Signifikanz und – ich muss es noch einmal betonen – in der Heterogenität der Untersuchungsgruppe gezeigt hat. Es ist eine große Schwierigkeit, bei einem großen Range der rekrutierten Patienten dort ein Signal auf Gruppeneffektebene zu sehen. Der Range war in der Gruppe extrem, er war mit einem Punktwertverlust von 0,3 bis zu 8 Punkten im Monat. Das ist eine unglaubliche Heterogenität. Es war eher ein methodisches Problem, dass eine so starke Heterogenität in dieser Studie zugelassen wurde. Aber als Kliniker sehen wir, dass die Kurven auseinandergehen. Sie haben zwar ihre statistische Signifikanz nicht erreicht, aber auch die ALS Functional Rating Scale (ALSFRS)-Kurve als primärer Endpunkt geht auseinander, und zwar in die richtige Richtung. Das betrachten wir schon als vorteilhaft und relevant. Dass es methodisch nicht das eigentliche Ziel der statistischen Signifikanz erreicht hat, finden wir bedauerlich, aber das Auseinandergehen der Kurve betrachten wir aus klinischer Perspektive als bedeutsam.

Herr PD Dr. Weydt (ALS Ambulanz Uniklinik Bonn): Ich würde auch sagen, aus klinischer Sicht ist es so, dass die Readouts zwar alle für sich genommen statistisch keine Signifikanz erreicht haben, aber da die alle in die gleiche Richtung gegangen sind, hat mich das als rein klinischen Mensch nicht besonders gestört. Es hat sich in den folgenden Anwendungsbeobachtungen bewahrheitet oder bestätigt, dass das zwar innerhalb von sechs Monaten nicht statistisch signifikant geworden ist, aber so ist das eben in biologischen Systemen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Röseler, haben Sie sich auch dazu gemeldet? – Bitte.

Frau Dr. Röseler (Biogen): Ja, wenn ich darf, würde ich gern ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Dr. Röseler (Biogen): Tatsächlich ist es so, dass Tofersen schon vor der Zulassung in europäischen Leitlinien Einzug erhalten hat und als First-Line-Therapie bei SOD1-ALS-Patienten mit stärkster Empfehlung beschrieben wird. Das ist vielleicht auch relevant zu wissen, und vielen Dank an die Kliniker für die Ausführungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schultz, GKV-SV.

Frau Schultz (GKV-SV): Vielen Dank an die Kliniker, dass sie dargestellt haben, dass die Voten für Sie sozusagen nicht so von hoher Relevanz sind. Wenn ich darf, würde ich eine weitere Frage an die Kliniker stellen, und zwar würde ich gerne von Ihnen eine Einschätzung erhalten, wie groß der Anteil der Patienten mit dieser Mutation ist, die mit Tofersen behandelt werden und vielleicht im Hinblick darauf, dass diese monatliche intrathekale Applikation vonnöten ist, die ein Problem darstellen kann, auch was das Infektionsrisiko oder Ähnliches angeht, wie Sie das einschätzen, wie sich das auf die tatsächliche Rate der Patienten auswirkt. Können Sie das noch einmal darlegen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Meyer.

Herr Prof. Dr. Meyer (ALS-Ambulanz Charité): Ja, sehr gerne. Ich wollte noch einen Punkt machen, der die Bedeutung dieser Therapie zeigt, und auf diese Guideline zu sprechen kommen. Aufgrund der Knappheit von ambulanten Behandlungsplätzen gibt es in der regulären Versorgung, in der Regelversorgung, Wartezeiten von drei bis vier Monaten. Finden wir Patienten mit einer SOD1-Mutation, haben wir einen Fast-Track eingerichtet, sodass diese Wartezeit nicht notwendig ist. Das zeigt, für wie relevant die Kliniker diese Mutation als Therapieoption halten. Wir sehen in der klinischen Praxis, dass es eine besonders effektive Therapie ist, sodass wir auch das Patientenmanagement entsprechend darauf abstellen. Die Mutation ist sehr selten, um auf Ihre Frage zu antworten. Es sind etwa zwei Prozent aller Betroffenen. Wenn man dafür eine eigene Kategorie aufmachen würde, würde man sie als Ultra Orphan und sehr heterogen bezeichnen. Das zeigt die Problematik in der Methodologie für die RCT, die VALOR Study. Wir reden also von einer Orphan Disease und dann noch von einer Subkohorte, die 2 Prozent der ALS-Patienten ausmacht, also eine seltene Gruppe innerhalb der seltenen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Meyer. – Herr Weydt, Ergänzungen, oder kann man es so stehenlassen?

Herr PD Dr. Weydt (ALS Ambulanz Uniklinik Bonn): Das kann man so stehen lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Schultz.

Frau Schultz (GKV-SV): Ich würde trotzdem nachfragen, weil sich mir das nicht ganz erschlossen hat. Ich wollte eigentlich wissen, ob es einen relevanten Anteil in der Patientengruppe mit dieser SOD-Mutation gibt, die möglicherweise nicht damit behandelt wird, oder ob man davon ausgehen kann, dass alle Patienten mit dieser Mutation das Tofersen erhalten. Vielleicht können Sie das noch erläutern.

Herr Prof. Dr. Meyer (ALS-Ambulanz Charité): Sehr gerne. Dazu gibt es publizierte Daten über die Transitionsrate, die gerade erschienen sind. Allerdings war das Härtefallprogramm schon dabei. 74 Prozent in der Kohorte, die wir analysiert haben, haben eine Transition erhalten. Ausgehend von einer großen Kohorte von 1 935 ALS-Patienten, die auf SOD1 gescreent wurden, haben 2,6 Prozent eine Mutationsfrequenz gezeigt, und von denen wurden 74 Prozent in eine Transition zum Tofersen-Programm gebracht. Es ist gut, dass Sie das noch einmal ansprechen.

Ich habe Ihre Vorfrage zur Tolerabilität von intrathekaler monatlicher Applikation nicht beantwortet. Die war für uns auch bis jetzt überraschend gut. Wir haben jetzt Erfahrungen

aus dem Härtefallprogramm von über zwei Jahren, und wir haben eine sehr gute Tolerabilität gesehen, bis jetzt keinen einzigen Abbruch einer intrathekalen Applikation. Der Unterschied zu anderen Erfahrungen, zum Beispiel bei Nusinersen bei der SMA, besteht darin, dass sich die Patienten gut lumbal punktieren lassen. Die methodische Durchführung ist viel einfacher als bei der SMA, bei der auch Skoliosen die Belastung der intrathekalen Applikation erhöht haben. Dieses Phänomen haben wir nicht. Die Patienten spüren den Effekt und können die Lumbalpunktion überraschend gut tolerieren. Bei diesen 16 Patienten, die wir über diesen langen Zeitraum beobachten, hatten wir bis jetzt kein Ereignis, was Sie benannt haben, also keine infektiologische Konstellation, keine Meningitis. Es gibt einen Bericht in Deutschland, bei dem das passiert ist, nicht im Sinne von infektiologisch, sondern eines Autoimmunprozesses. Aber das haben wir selber nicht erlebt; also insgesamt eine gute praktische Tolerabilität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Meyer. – Herr Dr. Weydt.

Herr PD Dr. Weydt (ALS Ambulanz Uniklinik Bonn): Jetzt habe ich das auch besser verstanden. Vielleicht ergänzend von uns: Wir haben zehn Patienten, die eine SOD1-Mutation haben. Eine Patientin war so schwer betroffen, als wir überhaupt angefangen haben, sie zu behandeln. Die war tetraplegisch und tracheotomiert, und dann hat man sie über zwei Jahre doch behandelt. Vor ein paar Monaten haben wir uns entschlossen, das auszusetzen, unter anderem, weil die Gabe so schwer war. Man musste sie dafür ins Krankenhaus bringen, und sie musste irgendwie mit einem Kran aus ihrem Zimmer heraus transportiert werden, sodass das nicht mehr durchführbar war und bei ihr nur eine Stabilisierung auf extrem niedrigem Niveau gebracht hat. Zwei andere Patienten haben sich tatsächlich dagegen entschieden, und zwar, weil sie einen extrem langsamen Verlauf hatten. Sie hatten diese Erkrankung schon seit sechs Jahren und sind vor der Lumbalpunktion zurückgeschreckt. Das kommt vor. Aber wie Herr Professor Meyer mehrfach betont hat, befinden wir uns hier im ultraseltenen Bereich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Weydt. – Frau Schultz, sind die Fragen beantwortet?

Frau Schultz (GKV-SV): Vielen Dank, jetzt wurde die Frage ausführlich beantwortet. Ich danke Ihnen. Ich würde gerne noch eine Frage an den pU stellen. Wir haben bisher noch nicht darüber gesprochen, dass Sie von der EMA die Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen erhalten haben und, unter anderem, noch diese ATLAS-Studie für die präsymptomatischen Patienten durchgeführt wird. Vielleicht können Sie sagen, wie da der Stand ist bzw. wie lang der vergleichende Teil geplant ist. Es soll ja eine direkt vergleichende Studie sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Wer macht das für den pU? – Herr Bielen.

Herr Dr. Bielen (Biogen): Die ATLAS-Studie rekrutiert zurzeit, und die Rekrutierung wird bald abgeschlossen sein. Dennoch wird es bis Ende 2028 dauern, bis die Studie abgeschlossen ist. Wir haben es hier mit einem sehr langwierigen und komplizierten Studiendesign zu tun. Es beruht auf NfL-Werten, und die Patienten werden in Placebo und Tofersen randomisiert, sobald die NfL-Werte ansteigen. Dann wird in beiden Gruppen die Zeit gemessen, die es braucht bzw. bis zum Eintritt der ersten Symptome. Ziel der Studie ist es zu messen, ob Tofersen den Symptombeginn verzögern kann, oder im besten Fall dazu führt, dass überhaupt keine Symptome entstehen. Es ist also eine präsymptomatische Studie mit sehr wenigen Patienten, 28 Patienten in beiden Armen. Zur Timeline habe ich schon gesagt, Ende 2028 können wir hier erst die Ergebnisse erwarten.

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

Frau Schultz (GKV-SV): Wie lange wird der direkt vergleichende Teil geplant? Können Sie das sagen?

Herr Dr. Bielen (Biogen): Ja. Das sind maximal zwei Jahre oder bis zum Eintritt der Symptomatik.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Die Frage ist beantwortet, Frau Schultz.

Frau Schultz (GKV-SV): Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Bickel und anschließend Frau Teupen. – Frau Bickel, KBV, bitte.

Frau Bickel (KBV): Ich muss noch mal einmal zu diesen einarmigen Daten zurückgehen. Wenn ich die Kliniker richtig verstanden habe, sagen Sie zu den RCT-Daten, erstens wahrscheinlich zu kurz, zweitens ist dieses Patientenkollektiv, das eingeschlossen war, zu heterogen. Aber aus Ihrer Erfahrung und dem neuen Datenschnitt aus dem August 2024, wenn ich das richtig verstanden habe, sehen Sie den Vorteil, weil es im natürlichen Verlauf keine Stabilisierung bzw. Verbesserung gibt. Das habe ich richtig verstanden. Vielleicht können Sie das bestätigen. – Okay, ich habe Sie gesehen. Vielen Dank, Herr Professor Meyer.

Dann die Frage: Liegt der Datenschnitt vom August 2024 in unseren Daten vor, ja oder nein? Das ist mir immer noch nicht ganz klar. Dann würde ich gerne zu diesen abweichenden Voten der EMA kommen: Das hat uns auch umgetrieben, als wir im EPAR gelesen haben, dass es doch einige gab, die ein abweichendes Votum hatten. Kannten die diesen neuen Datenschnitt von August 2024 oder ist der schon eingereicht worden und wird von der EMA neu bewertet?

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

Frau Dr. Röseler (Biogen): Nein. Der Datenschnitt vom August 2024 – dazu hatte ich vorhin schon einmal kurz ausgeholt – wird gerade erarbeitet. Uns wurden nur die Daten zur Zeit bis zum Tod oder Studienabbruch gegeben. Alles andere wird im CSR nächstes Jahr vorgelegt, auch der EMA vorgelegt, und von der EMA noch einmal bewertet und betrachtet. Wir haben jetzt im Modul 4 im Dossier den Datenschnitt von 2022 und 2023 vorgelegt. Das sind Woche 52 bzw. Woche 104. Darauf beruhen unsere Analysen, in denen wir teilweise den beträchtlichen Zusatznutzen sehen.

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

Frau Bickel (KBV): Es gab immer das Hin und Her mit der RCT und den einarmigen Daten, aber gut, das habe ich jetzt verstanden. Vielen Dank. Dann noch eine Frage: Wieso waren diese Patienten so heterogen? Liegt das daran, dass das ein Ultra Orphan ist, wie es Herr Professor Meyer beschrieben hat, dass es die ALS-Patienten und davon nur zwei Prozent waren, die diese genetische Mutation haben, oder warum sind die Patienten so heterogen in die Studie eingeschlossen worden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Meyer.

Herr Prof. Dr. Meyer (ALS-Ambulanz Charité): Ich kann nicht für den pU reden, wie das entstanden ist, ganz konkret diese Kohorte. Grundsätzlich kann ich sagen, dass die ALS an sich eine heterogene Erkrankung mit einem unglaublich weiten Spektrum ist, im Endeffekt mit einer Zehnerpotenz am Krankheitsverlauf. Das spiegelt sich auch im Biomarker wider. Es ist klinisch so, aber eben auch auf biologischem Biomarkerniveau. Es ist eine sehr große Herausforderung, diese Heterogenität vor Baseline zu erkennen. Das ist nicht trivial. So entsteht diese Schwierigkeit, dass heterogene Gruppen randomisiert werden. Man versucht das, indem man zum Baseline-Augenblick diese sogenannten Running-In-Daten generiert. Aber die Prädiktion – dazu gibt es auch entsprechende Studien und Daten – ist nicht so gut. Man kann an Baseline nicht so gut erkennen, wie die Erkrankung im natürlichen Krankheitsverlauf verläuft. So entstehen ziemlich große Heterogenitäten, auch in den RCT-Phasen. Aber grundsätzlich ist die ALS eine sehr heterogene Erkrankung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Meyer. – Jetzt habe ich Herrn Bielen und Frau Röseler. Bitte schön, Herr Bielen.

Herr Dr. Bielen (Biogen): Ich kann Herrn Professor Meyer nur zustimmen. Ich erinnere an Stephen Hawkins, dessen Geschichte wir alle kennen, der über 50 Jahre mit der ALS verbracht

hat. Es gibt aber Patienten und auch SOD1-Mutationen, die für einen sehr schnellen Krankheitsverlauf sprechen. Das bedeutet ein bis zwei Jahre von Symptombeginn bis zum Tod. In der Studie ist es so, dass wir aufgrund dieser großen Heterogenität in der ALS und auch im Ultra-Orphan-Bereich als pU nicht zu selektiv sein können. Das heißt, wir hatten 100 Patienten in der VALOR-Studie und wollten nicht irgendwelchen Patienten den Zutritt zu dieser Studie verwehren. Insofern ist die Studie ein Abbild der Heterogenität der SOD1-ALS sowie der ALS in der Versorgungsrealität.

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

Frau Dr. Röseler (Biogen): Ich kann gern ergänzen, dass wir nach Vorbehandlung und nach Progression stratifiziert haben, wo auch der NfL-Wert relevant war. Im Tofersen-Arm haben wir einen höheren Anteil an Patienten mit hohen NfL-Spiegeln, was eigentlich eher gegeben ist, dass die Behandlungseffekte unter Tofersen unterschätzt werden, weil die Patienten mit höheren NfL-Werten eher schneller progredient sind. Ansonsten, denken wir, ist die Studie relativ ausbalanciert. Da sehen wir keinen großen Unterschied im Alter. Wenn, dann ist es ein minimalster Unterschied. Die Dauer der Symptome war relativ ausgeglichen, und auch die verschiedenen – wir haben sie kurz angesprochen – SOD1-Mutationen waren relativ ausbalanciert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, haben Sie weitere Fragen?

Frau Bickel (KBV): Vielen Dank, nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Dann Frau Teupen.

Frau Teupen (PatV): Das hat sich, glaube ich, durch das Gesagte fast erledigt, aber noch eine Frage an die Experten: Welche Patienten würden besonders profitieren? Ich nehme an, die mit dem starken Progress und dem hohen NfL. Vielleicht können Sie das noch kurz sagen. Daten zum Präsymptomatischen bekommen wir erst später. Wen würden Sie primär zuerst behandeln?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Wir beginnen wieder mit Herrn Meyer, danach Herr Weydt.

Herr Prof. Dr. Meyer (ALS-Ambulanz Charité): Wir wissen nicht genau – das hat Herr Dr. Weydt schon beschrieben –, ob ein Benefit bei den ganz aggressiv Betroffenen nachweisbar ist. Aber ansonsten sehen wir ein Respondieren grundsätzlich bei allen, auch mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten. Was hier ein völlig neuer Aspekt ist, den wir im Prinzip früher nicht gewagt haben zu denken, ist das Potenzial einer Verbesserung, auch nach Jahren bzw. nach vielen Monaten, sodass selbst bei einem Patienten oder einer Patientin mit einem sehr langsamen Krankheitsverlauf, aber Defiziten, die Erwartung da ist, dass eventuell sogar Verbesserungen entstehen und ein Funktionsgewinn, Rückgewinn von Funktionen besteht. Grundsätzlich würde man jetzt in der klinischen Praxis alle behandeln, die eine SOD1-assoziierte ALS haben, und dann in einzelnen Situationen, die Herr Dr. Weydt beschrieben hat, auch den Abbruch wegen Non-Response bei zum Beispiel extrem aggressiven Formen usw. in Betracht ziehen. Aber grundsätzlich ist sie bei dieser Ultra-Orphan-Konstellation erst einmal für alle geeignet.

Herr PD Dr. Weydt (ALS Ambulanz Uniklinik Bonn): Ich würde mich auch schwertun, mich auf irgendwie klinische Untertypen festzulegen. Es kann sein, dass sich das im Verlauf zeigt. Ich könnte mir vorstellen, dass man irgendwie eine Therapie-Response in den Neurofilamenten beobachten und daraus vielleicht irgendwelche prognostischen Sachen ableiten kann. Aber im Moment ist es so: Das sind so wenige Patienten und wir haben so wenig anzubieten und die Effekte sind bei denen, bei denen es anschlägt, so bemerkenswert, dass ich mich sehr schwer tun würde, mich vorweg einzuschränken, wem man das geben kann. Ob man schauen kann, ab wann man eine Therapieresponse prüft, ob man nach einem halben Jahr oder nach einem Jahr so eine Art Abbruchkriterien festlegt, finde ich durchaus überlegenswert, wenn man jetzt nicht einen Freischein für eine Behandlung auf immer verteilen muss. Worüber man

sich auch Gedanken machen muss, ist, welche spezifischen Mutationen man einschließt oder behandelt. Aber das ist komplex.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Weydt. – Frau Teupen, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Teupen (PatV): Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann gebe ich jetzt Frau Patel noch einmal das Wort. Frau Patel, wenn Sie möchten, können Sie uns die wesentlichen Punkte noch einmal zu Gehör bringen.

Frau Patel (Biogen): Ja. Vielen Dank für die Gelegenheit, ein paar Schlussworte zu sprechen. Auch ich habe heute bei der Anhörung etwas dazugelernt, und mein persönlicher Begriff der Anhörung ist „historisch“. Es ist selten, dass man in seiner Karriere die Chance hat, an einem so wertvollen Wirkstoff arbeiten zu dürfen. Im Fall von Tofersen ist das Besondere, je länger man sich die Daten ansieht, desto wertvoller wird das Produkt. Erst der Blick auf die Gesamtheit der Evidenz und damit alle Daten zeigt die außergewöhnliche Wirksamkeit von Tofersen auf die SOD1-ALS-Erkrankung und unterstreicht die tatsächliche therapeutische Bedeutung dieses Produktes für Patientinnen und Patienten. Ich möchte an Sie alle appellieren, dass auch Sie sich die Gesamtheit der Evidenz anschauen und dann die Quantifizierung des Zusatznutzens beurteilen. Darüber hinaus zeigt der bedeutende Endpunkt Vermeidung von Stürzen in der RCT-Phase der VALOR-Studie signifikante und klinisch relevante Ergebnisse, was einem geringen Zusatznutzen entspräche. – Vielen Dank für die Anhörung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Patel, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank auch an die beiden klinischen Experten, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das diskutieren, was in der letzten guten Stunde hier besprochen worden ist. Damit schließen wir diese Anhörung. Ich verabschiede mich von Ihnen, die Sie uns jetzt verlassen. Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 11:07 Uhr