

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Dimethylfumarat (D-829)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 27. November 2023

von 13:30 Uhr bis 14:22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Biogen GmbH**:

Frau Patel

Frau Henning

Frau Dr. Röseler

Frau Dr. Schneller

Angemeldete Teilnehmende für **Krankheitsbezogenes Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose (KKNMS e.V.)**:

Herr Prof. Dr. Mäurer

Angemeldete Teilnehmende für **St. Josef-Hospital Bochum/Ruhr-Universität Bochum**:

Herr Prof. Dr. Gold

Herr Prof. Dr. Faissner

Angemeldete Teilnehmende für **Universitätsklinikum Jena**:

Herr Prof. Dr. Huppke

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

Frau Cramer

Frau Dr. Henke

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Merck Healthcare Germany (GmbH)**:

Frau Unsorg

Frau Giesl

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 13:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir beginnen nach der Mittagspause mit der Anhörung zu Dimethylfumarat, neues Anwendungsgebiet. Wobei „neues Anwendungsgebiet“ ein bisschen übertrieben ist: Das Verfahren hat ja eine etwas längere Genese.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 12.10. dieses Jahres, zu der der pharmazeutische Unternehmer Biogen und als klinische Sachverständige Professor Dr. Faissner und Professor Dr. Gold sowie das Krankheitsbezogene Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose Stellung genommen haben. Als weitere pharmazeutische Unternehmer nehmen Merck Healthcare Germany GmbH und Sanofi-Aventis Deutschland sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller teil.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen. Für Biogen sind anwesend Frau Patel, Frau Henning, Frau Dr. Röseler und Frau Dr. Schneller. Vom Krankheitsbezogenen Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose ist Herr Professor Dr. Mäurer da, und vom St. Josef-Hospital Bochum/Ruhr-Universität Bochum müsste Herr Professor Dr. Gold zugeschaltet sein. Herr Gold?

Ist Herr Professor Dr. Faissner vom St. Josef-Hospital Bochum/Ruhr-Universität Bochum anwesend? Herrn Professor Dr. Huppke vom Universitätsklinikum Jena sehe ich auch noch nicht. Die hatten doch Offenlegungserklärungen vorgelegt; vielleicht kommen sie noch. – Von Sanofi ist Frau Dr. Henke da, Frau Cramer versucht sich gerade einzuwählen. Anwesend sind auch Frau Unsorg und Frau Giesel von Merck und Herr Bussilliat vom vfa.

Ich höre gerade, die Experten sind möglicherweise jetzt da. Herr Professor Dr. Faissner ist da – wunderbar –, und Herr Professor Dr. Gold müsste auch im Zulauf sein. Herr Professor Dr. Huppke ist noch nicht anwesend; dann haben wir immerhin Herrn Faissner.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einzuführen. Wer macht das für Biogen? – Frau Patel? Sie haben das Wort.

Frau Patel (Biogen): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren des Unterausschusses Arzneimittel! Vielen Dank für die Möglichkeit, ein paar einleitende Worte zu sagen. Es geht heute um die Anhörung zu Dimethylfumarat in der pädiatrischen Indikation, hier insbesondere bei Kindern und Jugendlichen von 13 bis 18 Jahren.

Ich möchte ganz kurz mein Team vorstellen. Es sind heute dabei Anne Röseler für HTA, Christine Henning für medizinische Fragen und Susanne Schneller für Dossier und Analysen.

Heute geht es um die pädiatrische Indikation, und ich möchte folgende Punkte kurz hervorheben. Die Studie ist eine wirklich gut gemachte Studie. Sie ist randomisiert, kontrolliert und wurde mit einem Vergleichsarm gemacht als einzige Kinderstudie in der Wirksamkeitskategorie 1 der MS-Therapien. Sie ist somit auch versorgungsnah.

Gerade für diese jugendlichen Patienten, die eine vulnerable Patientengruppe sind, ist es wichtig, dass jeder Schub ein schwerwiegendes Ereignis ist; denn jeder Schub trägt auch zu einer bleibenden Behinderung bei. Deswegen muss er verhindert werden. Die „Zeit bis zum ersten Schub“ sollte als separater Endpunkt anerkannt werden; denn sie bildet die Schnelligkeit des Wirkeintritts ab. Gerade bei diesen vulnerablen Kindern und Jugendlichen ist ein schneller Wirkeintritt essenziell.

Der Endpunkt „Zeit bis zur Behinderungsverbesserung“, hier mit dem Ausmaß „erheblich“, ist total patientenrelevant; denn bei der MS, die im Kindesalter beginnt, tritt der Meilenstein EDSS 4, also eine permanente Gehbehinderung, schon zehn Jahre früher ein als bei MS, die im Erwachsenenalter beginnt.

Als letzten Punkt möchte ich gerne noch die Sicherheitsdaten ansprechen. Die sind bei der pädiatrischen Population und bei den Erwachsenen ähnlich; dies ist in der Fachinfo auch so festgehalten. Es handelt sich um ein gut bekanntes und beschriebenes Sicherheitsprofil mit in der Fachinfo ausführlich beschriebenen Monitoring-Maßnahmen. Diese werden in der Versorgung auch konsequent umgesetzt. Deswegen sollte der Endpunkt „schwere UE“ auch noch ausmaßgeblich anerkannt werden.

In der Gesamtschau sehen wir damit beim Vergleich zwischen Interferon und DMF einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Kinder und Jugendlichen. – Vielen Dank für die Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Patel, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht auch an Sie, an den pharmazeutischen Unternehmer, bevor ich mich an die Kliniker wende. – Sie sind ja bekanntermaßen auch Zulassungsinhaber von Avonex, und vor etwa einem Jahr, also im Dezember 2022, wurde, unter anderem auf der Basis der hier vorliegenden Studie, die Zulassung von Avonex auf Erwachsene beschränkt. Das heißt: Die jetzt in Rede stehende pädiatrische Population ist da ausdrücklich ausgenommen worden.

Können Sie uns hierzu vielleicht ein paar Hintergründe erläutern, damit sich das für uns erschließt, bevor wir dann auf den aktuellen Versorgungsstandard heute, nach der Einschränkung der Zulassung für Avonex, eingehen können? – Frau Henning, bitte.

Frau Henning (Biogen): Dazu möchte ich sagen, dass die Fachinformation etwas älter war und auf den Daten von nur acht Kindern beruhte. Deswegen wurde auch von Seiten der EMA diese Anpassung vorgenommen, dass Avonex nur noch für erwachsene Patientinnen und Patienten zugelassen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann meine Frage an die Kliniker Herrn Mäurer und Herrn Faissner – sofern Herr Gold und Herr Huppke mittlerweile da sind, können Sie sich natürlich auch gerne äußern –: Wie ist der aktuelle Versorgungsstand für die Kinder und Jugendlichen ab 13 mit RRMS, den wir heute in der Bundesrepublik Deutschland sehen? Könnten Sie uns dazu etwas sagen? – Ich würde mit Herrn Mäurer beginnen und dann auf Herrn Faissner übergehen.

Herr Prof. Dr. Mäurer (KKNMS): Ich tue das sehr gerne, sofern Herr Huppke noch nicht da ist, weil er als Pädiater sicherlich mehr dazu zu sagen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe ihn im Moment noch nicht. – Dann müssen Sie.

Herr Prof. Dr. Mäurer (KKNMS): Dann tue ich das gerne. – Ich muss bei Frau Patel in Bezug auf „gute Studien“ ein bisschen einhaken. Wir haben im Moment eine sehr gute Studie über Fingolimod, die auch eine Zulassung ab zwölf Jahren hat, und bei der Fingolimod im Double-Blind-/ Double-Dummy-Design gegen Interferon getestet wurde. Das ist aus meiner Sicht eine qualitativ sehr hochwertige Studie. Sie hat die Versorgung der Kinder durchaus verändert, weil man sagen muss: Die Daten sind sehr belastbar, und sie haben sicherlich auch etwas verändert in Bezug auf die Behandlung der kindlichen Multiple Sklerose.

Dann haben wir, wie Sie sagen, aus der Wirksamkeitskategorie 1 natürlich noch Teriflunomid, was gegen ein Placebo getestet worden ist und dementsprechend – das hatten wir vor Kurzem auch hier im selben Kreis verhandelt – sicherlich nicht so aussagekräftige Daten geliefert hat im Vergleich zu der Vergleichsstudie, die Sie ja jetzt letztlich auch für Ihr Präparat akklamieren. Das ist die Versorgungslandschaft im Moment.

Alles andere: Wir haben natürlich Zulassungsausweitungen für bestimmte Interferon-Präparate. Diese reichen teilweise sogar bis in sehr junge Lebensalter, ich glaube, bei Rebif sogar bis zu zwei Jahren. Aber im Endeffekt ist die Versorgungslandschaft bei den Kindern natürlich im Moment sehr gut durch das Fingolimod abgedeckt, keine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Mäurer. – Herr Professor Faissner.

Herr Prof. Dr. Faissner (St. Josef-Hospital Bochum/Ruhr-Universität Bochum): Ich glaube, den Ausführungen von Professor Mäurer gibt es erst einmal nichts Wesentliches hinzuzufügen. Das Einzige, was man vielleicht noch anfügen könnte, wäre, dass es zu anderen Substanzen, die eben auch bei der Multiple Sklerose bei Erwachsenen eingesetzt werden, Kasuistiken gibt und hier und da Fallberichte, aber eben keine randomisierten Studien wie zu den gerade genannten Präparaten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Faissner. – Ich frage noch mal: Sind Herr Huppke oder Herr Gold inzwischen da? – Nein, beide fehlen. – Dann Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Bickel (KBV): Ich habe eine Nachfrage, weil Sie ja gerade das Fingolimod als potenziellen Vergleichspartner ins Spiel gebracht haben. Da würde ich jetzt gerne noch mal nachfragen, ob denn das Anwendungsgebiet von Fingolimod und Dimethylfumarat wirklich deckungsgleich ist; denn da steht ja zum Beispiel: Patienten „mit hochaktiver Erkrankung“ oder „mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender MS“. Vielleicht können Sie noch mal sagen, ob das wirklich das gleiche Anwendungsgebiet betrifft bei Tecfidera und Fingolimod.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Professor Mäurer.

Herr Prof. Dr. Mäurer (KKNMS): Ja, dazu würde ich sehr gerne etwas sagen, weil das genau das ist, was ich auch in meiner Stellungnahme angemerkt hatte. Frau Patel hat zu Recht gesagt: Eine kindliche MS hat schon einen ziemlichen Impact, auch auf das spätere Leben. Wir wissen, dass die Kinder extrem inflammatorisch sind. Sie haben am Anfang eine sehr hohe Krankheitsaktivität und entwickeln anfangs trotz hoher Krankheitsaktivität meistens überhaupt keine schwere Behinderung. Aber wenn man sie dann Jahre später beobachtet, wenn man guckt, wie viele Kinder mit MS zur Hochschule gehen, ihr Abi schaffen, so wie ihre Altersgenossen, dann sieht man, dass die Erkrankung doch ziemlich viel Impact hatte.

Von daher ist meine Haltung eigentlich: Jede kindliche MS ist per se hochaktiv. Herr Huppke mag das gerne noch kommentieren, aber aus klinischer Sicht würde ich bei Kindern eigentlich wenig Kompromisse zulassen. Ich halte diese Unterscheidung im Moment eigentlich nicht für zeitgemäß nach dem, was wir wissen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Mäurer. – Ich frage noch mal: Herr Huppke?

Herr Prof. Dr. Huppke (Universitätsklinikum Jena): Ja, es tut mir leid. Am Anfang hat mein Lautsprecher nicht funktioniert, sodass ich den Anfang verpasst habe. – Also, generell ist es ja so, dass Dimethylfumarat für die milde oder moderate MS zugelassen ist – so haben wir das jetzt auch in der Leitlinie wieder drinstehen –, während das Fingolimod für die hochaktive MS eingesetzt wird. Das ist tatsächlich nur bedingt sinnvoll, aber das sind halt die Zulassungsbedingungen für diese Medikamente. Tecfidera hat die Zulassung für die milde oder moderate MS, und die gibt es für Fingolimod nicht. Insofern werden die Medikamente unterschiedlich eingesetzt.

Es stimmt, dass die Patienten mit pädiatrischer Multipler Sklerose in der Regel eine hochaktive Multiple Sklerose haben und deswegen inzwischen ja auch überwiegend mit Fingolimod behandelt werden. Aber ich finde auch, dass der Einwand richtig ist, dass Fingolimod und Dimethylfumarat von der Wirkungsstärke her eigentlich besser zusammenpassen im Vergleich mit den Interferonen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Huppke. – Herr Faissner, noch Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Faissner (St. Josef-Hospital Bochum/Ruhr-Universität Bochum): Nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, wunderbar. – Dann Frau Bickel, Nachfrage?

Frau Bickel (KBV): Dann noch mal die Frage: Welchen Stellenwert hat denn dann das Tecfidera bei Kindern? Sie sagen ja, dass Sie eigentlich eher das Fingolimod einsetzen. Vielleicht können Sie noch mal aus klinischer Sicht etwas dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? Herr Huppke?

Herr Prof. Dr. Huppke (Universitätsklinikum Jena): Also, aufgrund der Zulassungsbedingungen ist es ja so, dass einige Kinder noch nicht die Voraussetzung für eine hochaktive Multiple Sklerose erfüllen. Dazu haben wir jetzt gerade in den aktuellen Leitlinien wieder die neuen Kriterien formuliert, und es gibt halt einige Kinder, die dann da noch nicht reinfallen, möglicherweise auch, weil man sie so früh entdeckt hat. Für diese Patienten ist das Dimethylfumarat ein gutes Medikament, weil es im Prinzip schon eine relativ gute Wirksamkeit hat und man kein schlechtes Gewissen haben muss, es auch bei den Kindern einzusetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Huppke. – Gibt es Ergänzungen dazu von Herrn Mäurer oder von Herrn Faissner? – Nein, ich sehe Kopfschütteln. – Frau Bickel, Nachfrage?

Frau Bickel (KBV): Ich habe gleich noch eine andere Frage. Die würde ich anschließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann würde ich Frau Duszka vom GKV-SV das Wort erteilen, dann Frau Teupen und dann wieder Frau Bickel.

Frau Duszka (GKV-SV): Vielen Dank. – Meine erste Frage richtet sich auch an die klinischen Stellungnehmer. Uns würde interessieren, welchen Einfluss die schon angesprochene Änderung der Zulassung von Avonex auf die Versorgung der Patientinnen und Patienten hier im Anwendungsgebiet hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? Herr Huppke als Pädiater?

Herr Prof. Dr. Huppke (Universitätsklinikum Jena): Also, Avonex ist ja jetzt seit Neuestem erst ab 18 zugelassen. Früher war die Zulassung eher schwammig; zumindest ich habe nie so ganz verstanden, wann man das eigentlich einsetzen darf, und wir haben das in letzter Zeit auch zunehmend weniger eingesetzt. Also, ich glaube nicht, dass das einen ganz großen Einfluss auf die Therapielandschaft bei den Kindern und Jugendlichen haben wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzungen dazu von Herrn Faissner oder von Herrn Mäurer? – Keine. Frau Duszka?

Frau Duszka (GKV-SV): Ich habe dazu keine Rückfrage. Ich hätte noch eine zweite Frage, aber kann mich damit auch gerne anstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Teupen, PatV.

Frau Teupen (PatV): Vielen Dank. – Wir hätten inhaltliche Fragen; ich glaube, das passt jetzt auch ganz gut. – Also, wir haben ja noch Mobilitätsendpunkte, kognitive Funktion, Fatigue und Lebensqualität, die natürlich auch für Kinder extrem wichtig ist.

Es gibt ja jetzt Kritik vom IQWiG: Einmal gibt es sehr viele fehlende Werte, und es wird kritisiert, dass die verwendeten Ersetzungsstrategien unter anderem nicht adäquat sind. Vielleicht können Sie noch etwas zu den Daten sagen, warum so viele Werte fehlen und ob Sie noch etwas nachgereicht haben. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön. – pU, wer möchte?

Frau Henning (Biogen): Ich würde die Frage gerne nehmen. Zunächst möchte ich darauf eingehen, dass aufgrund der Protokollabweichung keine Standorte oder Teilnehmer aufgrund

dieser Abweichung ausgeschlossen wurden. Die meisten Protokollabweichungen beziehen sich auf die Kategorie Study Procedures Criteria, das heißt, in dieser Kategorie bezogen sich die meisten Abweichungen auf fehlende oder später durchgeführte Untersuchungen. Hier ist zu nennen, dass die später durchgeführten Untersuchungen dem jeweiligen Zeitraum der Visiten zugeordnet wurden und somit auch in die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen miteinbezogen wurden.

Man hat auch eine Post-hoc-Analyse der Protokollpopulation für den primären Punkt und für einige wichtige sekundäre Endpunkte und die jährliche Schubrate vorgenommen. Dabei waren die Ergebnisse der Analysen insgesamt ähnlich denen der ITT-Population.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt eine Nachfrage. War das jetzt Frau Schneller, oder wer hat jetzt gerade geantwortet?

Frau Dr. Schneller (Biogen): Ich habe nichts hinzuzufügen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Ich konnte das jetzt nur nicht verifizieren, weil ich da zwei Leute auf dem auf dem Bildschirm sehe. – Frau Teupen, haben Sie eine Nachfrage?

Frau Teupen (PatV): Es ist nicht ganz klar, ob das eigentlich meine Frage war. Ich wollte eigentlich noch mal zu den Werten fragen: Was ist denn da rausgekommen? Ich habe diese Sache mit der Ersetzungsstrategie nicht ganz verstanden, Frau Henning. Vielleicht können Sie das noch mal erläutern.

Frau Henning (Biogen): Ich würde Frau Schneller bitten, zu den Daten noch zu ergänzen.

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

Frau Dr. Schneller (Biogen): Sie hatten ja die Kognition, die Fatigue und die Quality of Life. Zur Kognition: BVMT und SDMT wurden erst späteren Protokollversionen hinzugefügt. Deswegen fehlen da zu Beginn Werte.

Was man bei den Responder-Analysen gemacht hat: Man hat Non-Response, also NRI, eingesetzt. Und wir sehen hier bei der Verbesserung oder Verschlechterung mit der Skalenspannweite von 15 Prozent eben keinen signifikanten Unterschied in beiden Instrumenten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt hat sich Frau Janke vom IQWiG gemeldet.

Frau Dr. Janke (IQWiG): Ja, gerne eine Frage direkt dazu. Generell – vielleicht kann ich da direkt einhaken – ist es ja so, dass es erst mal kein Problem ist, wenn Tests erst mit einer späteren Protokollversion eingeführt werden und aus dem Grund Werte in den Auswertungen nicht berücksichtigt werden. Jetzt war es in dem Fall so, dass wir das in der Dossierbewertung relativ umfangreich kommentiert haben, dass uns eben die Information fehlte, bei wie vielen Patientinnen und Patienten wirklich das der Grund für die fehlenden Werte war, und zu welchem Anteil fehlende Werte aus anderen, gegebenenfalls potenziell auch informativen Gründen vorliegen. Vielleicht bezog sich die Frage von Frau Teupen auch auf diesen Punkt.

Ein anderes Problem, was wir noch mit den vorliegenden Auswertungen zu den Funktionstests hatten, war, dass uns auch keine Quelle vorgelegt wurde, wie beispielsweise ein Manual, aus dem hervorgehen würde, welche Auswertungen da eigentlich vorgesehen sind. Dazu haben Sie auch nichts vorgelegt. Diese Informationen zu den vorgesehenen Auswertungen und zur Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die eigentlich grundsätzlich Erhebungen vorliegen sollten – auch zu Studienbeginn –, die fehlten uns also. Und soweit ich das gesehen habe, haben Sie die auch mit der Stellungnahme nicht vorgelegt. Da wäre jetzt noch mal meine Frage: Warum nicht?

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

Frau Dr. Schneller (Biogen): Zu dem Manual. Da beziehen Sie sich wahrscheinlich auf die Zusammenfassung der drei Lernversuche, wenn ich das richtig verstanden habe. Das war einfach im Protokoll nicht so festgelegt. Wir haben da auch Nachforschungen angestellt, ob das so in den Daten vorhanden ist, und im Datensatz sind eben keine zusammengefassten Analysen vorhanden. Deswegen können wir die auch nicht vorlegen. Das war per Protokoll und per Auswertung so in den Daten festgelegt bzw. angelegt.

Zu den fehlenden Werten aufgrund der Protokolländerung kann ich jetzt keine weiteren Details geben, als ich vorher schon gegeben habe. Wir müssen dann einfach noch einmal in die Daten gucken. Aber wenn sie verspätet eingeführt werden, dann sind manche Patienten ja schon weiter in ihrem Studienverlauf, und somit können ja keine Werte zum Baseline vorliegen.

Ich weiß nicht, ob ich die Frage richtig verstehe. Vielleicht könnten Sie das noch mal kurz für mich schärfen.

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

Frau Dr. Janke (IQWiG): Ja, gerne. – Grundsätzlich wäre für uns die Information notwendig gewesen, wie viele Patienten genau aus diesem Grund einen fehlenden Wert haben, und wie viele Patienten aus anderen Gründen fehlende Werte haben. Das müsste sich ja dann auf Basis der Daten auch nachvollziehen lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – pU?

Frau Dr. Schneller (Biogen): Also, da müsste ich noch mal in die Daten gucken. Die liegen mir jetzt so nicht vor. Die haben wir so nicht angefragt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. Dann schauen Sie noch mal. – Frau Teupen, Frage beantwortet?

Frau Teupen (PatV): Ja, wunderbar. Dank Frau Janke ist es, glaube ich, klarer geworden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Fasshauer hat eine Frage: zu dem Komplex oder einem anderen Bereich?

Frau Fasshauer (PatV): Nicht nur zur Kognition; natürlich ist das eine wichtige Funktion aus Patientensicht. Mich interessiert natürlich auch nicht nur, wie die Schubrate reduziert wird, sondern auch die bestätigte Behinderungsprogression. EDSS-basiert sind ja da auch keine geeigneten Daten da bzw. nicht der Nachweis, dass da eine Verbesserung ist.

Ich meine, hier geht es um MS zu Beginn des Lebens, also um Kinder und Jugendliche, bei denen das Schubereignis natürlich einen Rückschlag bedeutet und Schwierigkeiten bedeutet. Aber es sollte letzten Endes eben auch eine Auswirkung auf die Behinderungsprogression haben. Könnte jemand etwas dazu sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich schaue. – Frau Henning.

Frau Henning (Biogen): Es geht darum: Bei der bestätigten 24-Wochen - Behinderungsprogression sehen wir keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Allerdings betrug die Anzahl der Patienten in der DMF-Gruppe drei und in der Interferon-Gruppe vier Patienten, die eine Behinderungsprogression aufgewiesen haben, was sich damit deckt, dass wir in den pädiatrischen Patienten in dieser früheren Phase noch keine akkumulierte Behinderung sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war ja das, was Herr Huppke und Herr Mäurer eben auch ein Stück weit adressiert hatten. Gibt es aus Sicht der Kliniker dazu noch eine Anmerkung zu machen? – Ja, bitte schön, Herr Mäurer.

Herr Prof. Dr. Mäurer (KKNMS): Genau das ist der Punkt. Letztlich sagt man, dass man es den Kindern nicht unbedingt ansieht, wie schwer das ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war das mit dem Abitur und dem Studium.

Herr Prof. Dr. Mäurer (KKNMS): Genau. Deswegen wäre es mir persönlich sehr wichtig, auch wenn das vielleicht nicht ganz so gerne gehört wird, auch bei den Patientenvertretern, auf das MRT zu gucken. Beim MRT sind die Daten, finde ich, auch ein bisschen schwer zu durchschauen; T1-Gadolinium aufnehmende Läsionen wären für mich in dieser Phase tatsächlich sehr interessant. Aber die Daten, die da vorgelegt werden, sind ja nun auch nicht besonders überzeugend, oder täusche ich mich da?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mäurer. – pU?

Frau Patel (Biogen): Wir haben die Daten zu Gadolinium gerade nicht vorliegen, weil die normalerweise gar nicht anerkannt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Frau Fasshauer, Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Fasshauer (PatV): Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Dann Frau Bickel und dann Frau Duszka.

Frau Bickel (KBV): Vielen Dank. – Ich habe zwei Fragen, zum einen an die Kliniker: Wie schätzen Sie den Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub“ ein? Die Krankheitsschübe sind ja vom IQWiG anerkannt worden. Es geht jetzt um die Frage: Was ist mit dem Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub“? Es gibt ja darüber hinaus noch wichtige weitere Informationen, die für Sie im klinischen Alltag relevant sind. Das ist meine Frage an die Kliniker.

Dann habe ich eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wann ist denn die Zulassung von Avonex auf Erwachsene beschränkt worden? Denn wir haben ja hier diesen Zustand, dass das Verfahren von Dimethylfumarat ausgesetzt wurde vor dem Hintergrund des Patentrechtstreits, und es ist ja wieder in den Stand versetzt worden in diesem Dimethylfumarat-Verfahren vom 16. Juni 2022. Wann ist denn die Zulassung für das Interferon eingeschränkt worden? – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann fangen wir mit den Klinikern an. Erste Frage: Zeit bis zum ersten bestätigten Schub. Wer möchte dazu etwas sagen? – Bitte, Herr Huppke.

Herr Prof. Dr. Huppke (Universitätsklinikum Jena): Das spielt natürlich schon eine riesige Rolle. Es ist ja so, dass nach der neuen Leitlinie sowohl für die Erwachsenen als auch für die Kinder ein Schub unter Therapie dazu führt, dass die Therapie umgestellt wird, das heißt, dass wir dann in die nächsthöhere Wirkklasse wechseln.

Man muss sich klarmachen: Ein Schub bedeutet, dass inzwischen, statistisch gesehen, acht neue Läsionen im MRT entstanden sind, sodass man bei jedem Schub eigentlich schon davon ausgehen muss, dass man einen erheblichen Krankheitszuwachs, eine Progression hat, damit ein Schub entstehen kann. Und dieser Schub entsteht natürlich, statistisch gesehen, irgendwann. Aber je mehr Läsionen im Hirn entstehen, desto schneller kommt dann auch der nächste erste Schub, sodass das schon eine große Rolle spielt.

Im Allgemeinen versuchen wir aber heutzutage eigentlich, die Kinder so mit den Medikamenten einzustellen, dass sie keine Schübe mehr haben, also dass man diesen Punkt gar nicht erreicht, sondern dass wir das Fortschreiten der Erkrankung vorher im MRT feststellen und dann schon die Therapie beenden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Huppke. – Ergänzungen, Herr Mäurer? Herr Faissner? – Herr Mäurer schüttelt den Kopf, Herr Faissner auch. – Okay, dann zur zweiten Frage: Avonex, Einschränkungen. pU? – Frau Henning.

Frau Henning (Biogen): Die Einschränkung gilt seit dem Dezember 2022.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war, was ich eingangs dann auch richtig genannt hatte.
– Frau Bickel?

Frau Bickel (KBV): Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Duszka, GKV-SV.

Frau Duszka (GKV-SV): Ich würde gerne an Herrn Hälbig abgeben. Es gab ein paar technische Probleme mit der Meldung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Hälbig, bitte.

Herr PD Dr. Hälbig (GKV-SV): Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich habe noch mal einen Punkt zu adressieren, der eben schon mal Gegenstand der Diskussion war, und zwar der Stellenwert von Avonex bzw. grundsätzlich den Interferonen beta-1a. Ich habe jetzt die Kliniker so verstanden, dass der Stellenwert hier relativ ist und im Prinzip andere Wirkstoffe in der Indikation eher führend und relevant sind. Ich stelle diese Frage natürlich einerseits mit Blick auf die Frage, was im Versorgungskontext als richtig und relevant erachtet wird, und zum Zweiten natürlich auch dahin gehend, was wir vor dem Hintergrund dann als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung bestimmen.

Wir haben jetzt diese Zulassungsänderung, und die Frage ist, welche Konsequenzen das tatsächlich für die Bestimmung der ZVT hat. Das ist meines Erachtens noch nicht so ganz klar herausgearbeitet worden, selbst wenn wir zur Kenntnis genommen haben, dass Sie den Stellenwert der Interferone hier eher relativiert sehen. Aber für uns hat das im Rahmen der Nutzenbewertung natürlich die Konsequenz, dass wir mit der ZVT, so wie sie bisher bestimmt war, Schwierigkeiten haben, die Studie anzuerkennen und für die Nutzenbewertung heranzuziehen.

Vor dem Hintergrund würde ich Sie noch einmal bitten wollen, vielleicht dazu auszuführen, und zwar nicht nur zu Avonex, sondern auch zu Rebif. Hier gibt es ja nun keine Änderung der Zulassung, keine neuen Daten, und formal könnte man sagen: Wenn man sich wirklich nur auf die beiden Wirkstoffe bzw. Präparate bezieht, könnte man unterscheiden.

Auf der anderen Seite ist die Zulassung bei Rebif ja auch nicht wirklich so ganz klar, und auch da gibt es ja doch Unsicherheiten und gewisse Einschränkungen. Und da wir eigentlich die Administrationsmodi bei der Bewertung, insbesondere der Bestimmung der ZVT, nicht wirklich in Anschlag bringen, ist die Frage, welche Konsequenzen sich dann unter Umständen auch für das Rebif ergeben.

Wenn Sie zu dem komplexen Fragenkonvolut noch mal Stellung nehmen würden, wären wir sehr dankbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Hälbig. Wer möchte beginnen? – Herr Professor Huppke vielleicht?

Herr Prof. Dr. Huppke (Universitätsklinikum Jena): Also, ich finde das jetzt schwer zu beantworten. Wir teilen ja die pädiatrische Multiple Sklerose bei Diagnosestellung in mild oder moderat oder hochaktiv ein. Dementsprechend wählen wir dann Medikamente aus der Kategorie 1, und dazu gehören das Dimethylfumarat, die Interferone, das Glatiramacetat und das Teriflunomid. Eigentlich ist es so, dass man den Patienten oder den Eltern diese Medikamente vorstellt und dann gemeinsam überlegt, welches Medikament man auswählt anhand der Nebenwirkungen und zu erwartenden Wirkungen.

Wenn die Patienten die Kriterien für die hochaktive Multiple Sklerose erfüllen, dann besprechen wir mit ihnen ein Medikament aus der Wirkungsgruppe 2 oder 3. Insofern ist es schon so, dass das Dimethylfumarat auch aufgrund der Zulassungsbestimmung nicht gleichwertig mit Fingolimod einzusetzen ist, sondern eher mit den Interferonen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Huppke. – Ergänzungen, Herr Mäurer, Herr Faissner?

Herr Prof. Dr. Mäurer (KKNMS): Ja, ich kann gerne noch mal dazu Stellung nehmen, auch wenn ich einschränkend sagen muss: Ich habe natürlich begrenzte Erfahrungen mit Kindern. Aber nach den Erfahrungen, die ich mit Kindern und Jugendlichen gemacht habe, muss man ganz klar sagen: Die bringen sie kaum in einer parenteralen Therapie so gut unter. Ich würde tatsächlich bestätigen, dass die parenteralen Präparate, also damit die ganzen Interferone, für Kinder extrem belastend sind, auch wegen der grippeähnlichen Nebenwirkungen; es gibt immer sehr große Diskussionen mit den Eltern. Und im Endeffekt versucht man dann doch irgendwie – oder man hat es zumindest früher immer versucht –, die Kinder auf irgendetwas Orales zu bringen, weil es einfach auch die Situation in den Familien entspannt. Von daher würde ich Ihnen absolut recht geben, wenn Sie in den Raum stellen, dass das als zweckmäßige Vergleichstherapie im Moment vielleicht gar nicht mehr so relevant ist.

Und ich möchte die Bemerkung von Herrn Huppke aufgreifen. Er hat uns ja auch gesagt: Das Wesentliche bei Kindern ist, die Erkrankung so schnell wie möglich zu silencen, so weit es geht. Von daher würde ich heutzutage ganz ehrlich alles an dem vermessen, was am besten abschneidet, und das, muss man sagen, ist halt im Moment die S1P-Modulation.

Die einzige Einschränkung, die ich aus klinischer Sicht machen würde, wäre: Klar, das sind Medikamente, die auch schon ein ganz gutes Nebenwirkungsspektrum haben. Da hätte so eine Ergänzung mit Dimethylfumarat, was ja generell ein sehr günstiges Nebenwirkungsspektrum hat – es wurde ja auch sehr schön gesagt: angenehm –, einen gewissen klinischen Nutzen, sage ich mal. Aber aus Ihrer Sicht natürlich, aus Sicht des IQWiG, würde ich sagen: Sie liegen gar nicht so falsch mit dem, was Sie in den Raum gestellt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Mäurer. – Ergänzungen oder Anmerkungen, Herr Prof. Faissner? – Nein, das sehe ich nicht. Dann frage ich noch mal: Herr Hälbig, Frage beantwortet. Nachfrage?

Herr PD Dr. Hälbig (GKV-SV): Keine Nachfragen, haben Sie vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Frau Scheiderbauer von der PatV.

Frau Scheiderbauer (PatV): Ich habe noch ein paar Nachfragen, weil ich im Grunde nicht ganz genau weiß, worauf die Experten oder die Kliniker hinauswollen. Meiner Kenntnis nach gibt es keine Langzeitdaten dazu, was aus Kindern wird in Abhängigkeit von der nominalen Aktivität ihrer Erkrankung und der MRT-Aktivität. Man weiß natürlich, dass es schwere und sehr aktive Verläufe gibt, auch klinisch aktive Verläufe, und den Kindern muss man helfen. Aber man weiß meines Wissens im Grunde noch gar nicht, ob die Therapie jetzt wirklich die Langzeitverläufe verbessert, weil es diese Daten naturgemäß nicht geben kann und die ganzen Zulassungsstudien ja eher kürzere Zeiträume abdecken.

Das heißt: Wie sicher sind Sie sich denn, dass jede MS bei Kindern eine hochaktive ist, oder wie teilen Sie in mild oder moderat zu Beginn ein? Was sollen wir daraus jetzt für Schlüsse für dieses Verfahren ziehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Scheiderbauer. – Herr Mäurer, Sie hatten eben die Begrifflichkeit geprägt, eigentlich sei im kindlichen Alter jede MS als hochaktiv zu klassifizieren mit Blick auf das, was sich dann à la longue zeigt. Wollen Sie beginnen? Ich glaube, darauf rekurriert Frau Scheiderbauer, weil Herr Huppke sich ja doch für eine Differenzierungsmöglichkeit und sogar eine Notwendigkeit ausgesprochen hatte, wenn ich das richtig bei mir abgespeichert habe; da gab es ja einen kleinen Dissens in Ihren Äußerungen.

Herr Prof. Dr. Mäurer (KKNMS): Ja, wahrscheinlich keinen Dissens, aber ich sage mal so: Natürlich hat Frau Scheiderbauer recht: Wir haben jetzt noch nicht die langen Beobachtungen

der PARADIGMS-Studie. Aber ich hatte zumindest letztes Jahr auf demECTRIMS einen zusammenfassenden Vortrag von Brenda Benwell gehört, in dem sie praktisch schon in die Zukunft geguckt hat und genau diese Daten so gezeigt hat, dass sie Fingolimod eben für einen echten Gamechanger in der pädiatrischen MS hält. Das kann ich nur so wiedergeben.

Und Sie wissen: Meine Haltung ist, dass ich eigentlich jede MS als ziemlich gefährlich und hochaktiv einstufe. Das ist so mein Grundsatz, und bei Kindern noch mehr, weil sie halt so inflammatorisch ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mäurer. – Herr Huppke.

Herr Prof. Dr. Huppke (Universitätsklinikum Jena): Es gibt natürlich keine Langzeitdaten. Die würden mich natürlich auch unglaublich interessieren: Wie geht es unseren Patienten nach 30 oder 40 Jahren? Haben wir es tatsächlich geschafft, die sekundäre Progredienz abzuwenden? Ich kann Ihnen aber sagen, dass ich ja schon seit Anfang der 2000er pädiatrische MS-Patienten betreue und da schon viele Kinder mit schweren Behinderungen an die Erwachsenen-Neurologen übergeben habe.

Heutzutage passiert das nicht mehr. Also, wir haben jetzt wirklich schon ganz andere Therapiemöglichkeiten. Das kann man wirklich nicht aus dem Erwachsenenbereich übertragen, wie hochaktiv diese Patienten bei uns häufig sind. Und die akquirieren tatsächlich auch schon in den ersten zwei, drei Jahren – einfach aufgrund der ständigen Schübe, die sie haben – Behinderungen. Die haben dann durchaus auch drei bis vier Schübe im Jahr. Das kann man sich ja bei Erwachsenen nicht so vorstellen.

Insofern ist die Perspektive der Neurologen da vielleicht nicht so richtig, sondern wir haben es bei den Kindern und Jugendlichen wirklich mit einem ganz anderen Patientenkollektiv zu tun. Das betrifft nicht hundertprozentig alle, aber doch recht viele, muss man sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Huppke. – Herr Professor Faissner: Ergänzungen, Anmerkungen? – Keine, danke. Dann frage ich Frau Scheiderbauer: Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Scheiderbauer (PatV): Die Nachfrage ist eher – ich glaube, Frau Bickel hat es eben schon mal gefragt –, welche Patienten das denn jetzt sind, die dafür in Frage kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Huppke?

Herr Prof. Dr. Huppke (Universitätsklinikum Jena): Die, die in die Kategorie 1 fallen, also die milde oder moderate MS, für die ich kein Fingolimod geben darf, weil das dafür nicht zugelassen ist. Da kommen dann die Krankenkassen und schicken eine Regressforderung an mich. Das ist unser Problem. Wir haben ja keine freie Therapiewahl. Auch im Bereich der hochaktiven MS sind wir total eingeschränkt. Wir müssen alle Patienten erst mal mit Fingolimod behandeln, bis sie dann an dem Fingolimod scheitern – obwohl ich genau weiß, dass sie daran scheitern werden. Ansonsten bekomme ich eine Regressforderung von den Krankenkassen.

Also, so ganz toll finde ich die Therapielandschaft für unsere Jugendlichen nicht. Wir haben halt noch keine freie Wahl. Und wenn wir aufgrund der Kriterien, die wir ja aus der Neurologen-Leitlinie übernommen haben, keine hochaktive MS diagnostizieren können, sind wir darauf angewiesen, einen Wirkstoff aus der Kategorie 1 zu nehmen und damit dann viele Kinder oder Jugendliche schon in eine gescheiterte Therapie reinzunehmen, einfach aufgrund der Zulassung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Huppke. Ergänzungen dazu? – Sehe ich nicht. Frau Scheiderbauer?

Frau Scheiderbauer (PatV): Nein, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dann Frau Bickel von der KBV und anschließend Frau Janke vom IQWiG.

Frau Bickel (KBV): Ich habe nach wie vor ein bisschen ein Problem damit, die Label von Dimethylfumarat und Fingolimod in Einklang zu bringen. Bei Dimethylfumarat steht ja ganz klar: Die Patienten dürfen, wenn sie schon eine krankheitsmodifizierende Therapie bekommen haben, nicht hochaktiv sein. So steht es in dem Label von Dimethylfumarat. Deswegen ist es natürlich auch ein bisschen schwierig, dass das BfArM bzw. die EMA das Label dann so anders ausgesprochen hat.

Ich habe aber bezüglich dieser Studie trotzdem noch mal eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. 14 Prozent der Patienten – das konnte ich sehen – waren ja auch vorbehandelt mit krankheitsmodifizierender Therapie. Vielleicht da noch mal die Frage – das war ja auch offengeblieben –: Wie viel Prozent hatten da eine hochaktive Form? Denn es wäre ja die Voraussetzung, dass sie nicht hochaktiv sein dürfen, wenn sie schon eine krankheitsmodifizierende Therapie haben.

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

Frau Henning (Biogen): Bezogen auf die Studie gehen wir erst mal nicht davon aus, dass hochaktive Patienten eingeschlossen wurden. Erstens hatten die Patienten keine hohe Schubfrequenz; im Median mehr als einen Schub im vergangenen Jahr bzw. zwei Schübe in den vergangenen zwei bis drei Jahren. Zusätzlich waren die meisten – Sie hatten ja die 14 Prozent angesprochen – mit Interferonen vorbehandelt, und sie mussten laut Haupteinschlusskriterien auch neurologisch stabil sein.

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

Frau Bickel (KBV): Nein, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann Frau Janke, IQWiG.

Frau Dr. Janke (IQWiG): Ich würde gerne auch noch mal auf die Studiendaten zu sprechen kommen. Es war ja so, dass wir in der Bewertung eine Vielzahl von fehlenden Informationen beschrieben haben, die Sie uns weder im Dossier noch mit den Stellungnahmen übermittelt haben. Das jetzt alles aufzuzählen, würde hier, glaube ich, zu weit führen. Wir hatten ja gerade schon die fehlenden Informationen zu den vorgelegten Auswertungen bei den kognitiven Funktionstests thematisiert. Darüber hinaus fehlten beispielsweise auch Auswertungen zu den Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und der Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen und beispielsweise auch die endpunktspezifischen Beobachtungsdauern für die relevante Teilpopulation der Kinder und Jugendlichen ab 13 Jahren.

Zu der letzten Information würde ich gerne noch mal nachfragen, weil diese eben auch von besonderer Bedeutung für die Bewertung gewesen wäre. In der vorliegenden Studie hatten wir ja das Problem, dass wir sehr viel mehr Kinder und Jugendliche mit einem Therapie- und Studienabbruch im Vergleichsarm als im Interventionsarm hatten und dass sich daraus eben Unterschiede in der Beobachtungsdauer zwischen den Studienarmen ergeben haben. Dabei ist uns die Größenordnung für die relevante Teilpopulation letztlich unklar geblieben. Wir haben näherungsweise Daten für die Gesamtpopulation der Studie betrachtet, aus denen wir abgeleitet haben, dass wir dennoch relative Risiken heranziehen können. Letztlich konnten wir aber aufgrund dieser fehlenden Informationen auch die Effekte für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen nicht quantifizieren. Da wäre noch mal meine Nachfrage an den Hersteller, warum diese Informationen nicht übermittelt wurden.

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

Frau Dr. Schneller (Biogen): Ich bin jetzt, glaube ich, gerade nicht so gut zu hören. Können Sie mich hören? ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt hört man gar nichts. Jetzt sind Sie völlig abgehackt.

Frau Dr. Schneller (Biogen): Kann man mich jetzt wieder verstehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt geht es wieder, ja.

Frau Dr. Schneller (Biogen): Also, die erste Frage bezog sich auf die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. Ich habe verstanden: Sie zählen da auf die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne die Inkludierung der Grunderkrankung. Das ist natürlich immer schwierig zu analysieren, weil man dann ja quasi subjektiv beurteilen würde, was ein SUE ist und was nicht. So ist ja ein SUE streng definiert zur Hospitalisierung, und da haben wir die Gesamtraten ja vorgelegt. Da sehen wir unter DMF eben 20 Prozent und unter Interferonen 31 Prozent mit einem schwerwiegenden Ereignis.

Bei der Beobachtungsdauer haben wir Ihrem Bericht entnommen, dass dieser Fakt der unterschiedlichen Beobachtungsdauer gesehen wird und dass aber trotzdem die relativen Risiken herangezogen werden können, weil eben, wie im IQWiG-Bericht beschrieben ist, die relativen Risiken durchaus beurteilbar sind.

Zu den Therapie- und Studienabbrüchen. Wir haben einen umfassenden Appendix zum Modul vorgelegt, über 1 700 Seiten. Bei den Studienabbrüchen haben wir – Moment, ich muss da einmal nachschauen – 7 gegen 13 Prozent der Patienten und bei Therapieabbruch eben auch 7 gegen 13 Patienten, was nicht signifikant unterschiedlich ist.

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

Frau Dr. Janke (IQWiG): Vielleicht noch einmal eine kurze Nachfrage oder Anmerkung zu den Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse oder auch Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse unter Ausschluss der erkrankungsbezogenen Ereignisse. Da war es ja so, dass die das PT Multiple-Sklerose-Rezidiv auch miterhoben haben und dass das auch in den Auswertungen mit drin war. Das haben wir in der Bewertung auch beschrieben. Es wäre also jetzt, glaube ich, weniger subjektiv, das da tatsächlich herauszurechnen.

Bezüglich der Therapieabbrüche ist uns jetzt nach der Stellungnahme gar nicht mehr unklar, wie viele Therapieabbrüche es insgesamt gab, sondern eher, wie sich das auf die endpunktspezifischen Beobachtungsdauern auswirkt. Das haben Sie jetzt noch nicht wirklich adressiert.

Frau Dr. Schneller (Biogen): Also, bei den SUE kann ich noch einmal nachsenden, dass 21 Prozent ein MS-Rezidiv hatten. Bezüglich der Beobachtungsdauern sehen wir das so, dass im Bericht ja eben auch stand, dass es durchaus beurteilbar ist. Deswegen sind wir dem nicht weiter nachgegangen.

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

Frau Dr. Janke (IQWiG): Okay, das nehme ich jetzt so zur Kenntnis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. Weitere Fragen, Anmerkungen? – Keine. Dann würde ich dem pU die Möglichkeit geben, zusammenzufassen.

Frau Patel (Biogen): Vielen Dank für die Möglichkeit der Anhörung bei der pädiatrischen Indikation von DMF. Wir denken immer noch, dass es eine gut gemachte Studie ist in der Kinderindikation, hier bei Jugendlichen von 13 bis 18 Jahren, da sie einen aktiven Vergleichsarm hat – auch innerhalb der Wirksamkeitskategorie 1 –, alle Medikamente eigentlich aufgeführt waren und wir davon eins ausgewählt haben.

Sowohl die Schubrate als auch die Zeit bis zum ersten Schub sind schwerwiegende Ereignisse für diese vulnerable Patientengruppe. Die Behinderungsverbesserung ist ein wichtiges

Therapieziel, gerade für diese Gruppe der Jugendlichen, und das Sicherheitsprofil ist gut bekannt und beschrieben. Auch die Monitoring-Maßnahmen werden in der Versorgung konsequent umgesetzt. Für die Kinder und Jugendlichen gibt es einen beträchtlichen Zusatznutzen mit der DMF-Therapie. – Schönen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Patel, an Sie und an Ihr Team dafür, dass Sie uns die Fragen beantwortet haben. – Danke auch an Herrn Prof. Huppke, Herrn Prof. Mäurer und Herrn Prof. Faissner dafür, dass Sie uns als Experten zur Verfügung gestanden haben. – Wir werden das, was hier besprochen wurde, jetzt natürlich zu diskutieren haben.

Damit ist diese Anhörung beendet. Ich bedanke mich.

Schluss der Anhörung: 14:22 Uhr