

Mündliche Anhörung



gemäß § 91 Abs. 9 S. 1 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

**hier: Änderung der Anlagen XII der Arzneimittel-Richtlinie
Dimethylfumarat**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 27. Oktober 2015
von 12.08 Uhr bis 12.47 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Biogen GmbH**:

Frau Patel

Herr Dr. Kramer

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose (KKNMS) :

Herr Prof. Dr. Gold (nicht anwesend)

Herr Prof. Dr. Haghikia

Beginn der Anhörung: 12.08 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, Entschuldigung zunächst einmal, dass Sie über eine Stunde warten mussten. Wir haben vorhin noch Cholesterinsenkung betrieben; das ist manchmal ein langwieriger Prozess, zumal er mit diätetischen Komponenten verbunden war. Nichtsdestotrotz: Herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung, Wirkstoff Dimethylfumarat, Indikation zur Behandlung der multiplen Sklerose. Die Vorgeschichte ist klar. Wir haben am 23. Juni ein schriftliches Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlagen zur qualitätsgesicherten Anwendung im Beschluss über die Bewertung des Nutzens von Dimethylfumarat eingeleitet. Wir haben seinerzeit entsprechend der Risikoinformation des BfArM vom 7. April 2015 und vor dem Hintergrund von Berichten über das Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen hier Veränderungen vorgenommen. Es wurde parallel dazu auf Ebene der Zulassungsbehörden in einem Worksharing-Variation-Verfahren ein Verfahren zur Anpassung der Produktinformationen auf europäischer Ebene eingeleitet. Hier hat es in der vergangenen Woche eine Entscheidung gegeben. Die EMA hat in der letzten Woche über Änderungen der Fachinformationen von Tecfidera und auch von anderen Dimethylfumaraten entschieden. Es gibt hierzu eine entsprechende Verlautbarung der EMA. Wir werden uns – Sie hatten im Vorfeld auch Kontakt mit dem BfArM – auch in engem Kontakt mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte sehr genau über die Genese und den ganz konkreten und exakten Inhalt dieser Entscheidung unterrichten lassen. Wir führen heute die Anhörung zu der von uns zur Stellungnahme gegebenen Änderung der Hinweise für die qualitätsgesicherte Anwendung durch.

Wir haben Stellungnahmen im Verfahren erhalten von der Bundesärztekammer, von Professor Dr. Haas vom Jüdischen Krankenhaus, von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und Kompetenznetz Multiple Sklerose sowie von Biogen.

Heute sind hier anwesend zur Stellungnahme von der Firma Biogen Frau Patel und Herr Dr. Kramer. Herr Professor Dr. Gold ist nicht erschienen. Für die Deutsche Gesellschaft für Neurologie ist Herr Professor Dr. Haghikia anwesend.

Meine herzliche Bitte – wir führen Wortprotokoll –: Benutzen Sie bitte das Mikrofon, nennen Sie das entsendende Unternehmen oder die entsendende Fachgesellschaft, wenn Sie das Wort ergreifen.

Ich würde den Vorschlag machen, der Firma Biogen die Gelegenheit zu einer einleitenden Stellungnahme zu geben. Dann würden wir in eine Frage-Antwort-Runde eintreten. Frau Patel, bitte.

Frau Patel (Biogen): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst vielen Dank dafür, dass wir im Stellungnahmeverfahren Stellung nehmen dürfen. Sie haben die wesentlichen Punkte schon angesprochen, Herr Professor Hecken. Aus unserer Sicht ist ganz entscheidend, dass die Behördenvorgaben, die jetzt gemacht worden sind, voll umfänglich umgesetzt werden.

Ich würde ganz gerne kurz meinen Kollegen vorstellen. Herr Dr. Kramer ist zuständig für DMF in unserer medizinischen Abteilung. Er ist Arzt. Ich selber verantworte den Bereich Market Access bei Biogen.

Das Worksharing-Verfahren hat einige Zeit gedauert, aber es wurden ausführliche Diskussionen unter den Wissenschaftlern zu allen umfänglichen Daten geführt, die es zu DMF gibt. Es waren Neurologen, Virologen, Immunologen an den wissenschaftlichen Auswertungen beteiligt. Das Ergebnis, das wir jetzt haben, basiert auf Daten und Fakten. Deswegen sind wir auch der Meinung, dass diese so, wie sie jetzt gekommen sind, umgesetzt werden sollten. Gerade in Bezug auf die Anwendersicherheit

wäre es uns sehr wichtig, dass keine conflicting Empfehlungen ausgesprochen werden, sondern dass die EMA-Empfehlungen, die in die Fachinformation umgesetzt werden, einheitlich sind. Übrigens wird es auch einen Rote-Hand-Brief dazu geben – wir werden ihn in den nächsten Wochen an die Fachkreise verschicken –, sodass das in der Arzneimittel-Richtlinie des G-BA umgesetzt werden kann. Das wäre uns sehr wichtig. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Patel. – Frau Dr. Müller, erste Frage, bitte.

Frau Dr. Chr. Müller: Wenn Sie insoweit mit der Einführung fertig sind, hätte ich eine Frage an Herrn Professor Haghikia. Sie sind von der DGN. Habe ich das richtig verstanden?

Herr Prof. Dr. Haghikia (DGN, KKNMS): Ich vertrete die KKNMS. Wir machen die Empfehlungen, die letztendlich in die Therapieleitlinie der DGN einfließen.

Frau Dr. Chr. Müller: Also in Kooperation, wie Sie auch die Stellungnahme abgegeben haben. – Ein Punkt, wo wir genauere Sicherheit brauchen oder wo es sehr unterschiedliche Standpunkte gibt, ist die Frage, in welcher Frequenz eine Blutbildkontrolle notwendig ist und ob es eine Abstufung nach Dauer der Therapie gibt. Da haben wir sehr unterschiedliche Ansichten. Ich habe deshalb an Sie eine Frage. Die EMA hat in der Update-Empfehlung ausdrücklich gesagt, dass man erst dann von einem erhöhten PML-Risiko ausgeht – wenn nicht vorher eine immunsuppressive Erkrankung da war –, wenn eine Lymphopenie über sechs Monate andauert, und empfiehlt Kontrollen alle drei Monate. Sie wie auch andere Kliniker haben eine etwas häufigere Kontrollfrequenz empfohlen. Beispielsweise war Ihre Empfehlung alle sechs bis acht Wochen. Wie ist Ihre klinische Erfahrung? Wir haben noch nicht viele PML-Fälle. Gibt es im Zusammenhang mit der Dauer der Lymphopenie mit dem Risiko, dass sich eine PML entwickelt, auch Fälle, wo das früher als nach sechs Monaten auftrat, sodass die Frequenz alle drei Monate unter Umständen nicht ausreichend sein könnte?

Herr Prof. Dr. Haghikia (DGN, KKNMS): Wir waren von Anfang an konservativer als die Fachinformation, was die Empfehlung der EMA angeht. Der Hintergrund ist, wir haben in Bochum inzwischen eine jahrzehntelange Erfahrung. Sie wissen vielleicht, dass die Geschichte der Fumarsäure in der MS praktisch in Bochum entstanden ist, und zwar aus der Therapie der Schuppenflechte, der dermatologischen Anwendung. Wir haben unsere Erfahrung bereits 10, 15 Jahre vor der Dimethylfumarsäure Tecfidera mit Fumaderm gemacht. Wir haben viel von den Dermatologen gelernt, und das haben wir in die Empfehlung der KKNMS einfließen lassen. Die Dermatologen haben das Privileg, dass sie auf die Haut schauen und klinisch entscheiden können: Ist das eine Remission, ist das ein Schub? Sie können das entsprechend anpassen bzw. die Therapie anfangen und wieder beenden. Die haben das schon sehr früh von der Lymphozytenzahl abhängig gemacht, auch die Dosierung, aber auch die Frequenzen der Pausen, auch die Dauer der Pausen. Das haben wir vor den klinischen Studien bei MS-Patienten genau so durchgeführt – mit Fumaderm bei MS – und waren dementsprechend ein bisschen vorsichtiger und wollten den klinischen Einsatz nach den Phase-III-Studien erst einmal sammeln und schauen, ob sich das bei Tecfidera, der reinen Dimethylfumarsäure, anders verhält. Deswegen ist eingeflossen, etwas konservativer, etwas vorsichtiger zu sein. Wir vertreten das nach wie vor auch in der jährlich aktualisierten Therapieempfehlung. Die jüngste stammt vom Juli 2015, nachdem schon zwei Fälle aufgetreten waren. Das ist ein fortlaufender Prozess, das wird im Vorstand immer wieder diskutiert und gegebenenfalls angepasst. Mit dem etwas konservativeren Regime hätten wir diese drei Fälle verhindern können. Das muss man ganz klar sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage?

Frau Dr. Chr. Müller: Nein, vielen Dank, das war sehr deutlich. Danke schön.

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

Herr Dr. Hälbig: Ich erinnere daran, dass wir vor mehr als einem Jahr schon einmal in der gleichen Runde hier zusammensaßen und das Problem adressiert haben. Damals war man der Auffassung, dass Fumaderm und Dimethylfumarat bzw. Fumaderm und Tecfidera unterschiedliche Substanzen sind und mit unterschiedlichen Risikoprofilen ausgestattet sind. Das war zumindest die Position einiger der Vertreter hier. Mittlerweile haben wir publizierte Fälle von PML auch unter Tecfidera, und wir haben publizierte Fälle von PML unter anderen Fumaraten. Das ist uns allen bekannt. Worauf ich hinweisen möchte, ist, dass unter Fumaraten aufgetretenen Fällen auch solche waren, bei denen keine schwerwiegenden Lymphopenien festgestellt wurden, das heißt, es gab welche, die keine Lymphopenien hatten, bzw. andere, die lediglich Lymphopenien Grad 2 hatten. Die Frage wird zu diskutieren sein, ob die Gesamtlymphozyten tatsächlich der geeignete Parameter, der geeignete Marker für das Therapiemonitoring sind. Wir haben mittlerweile konvergierende Evidenzen dafür, dass unter fumarsäurehaltigen Arzneimitteln spezifische Lymphozytenteilpopulationen, und zwar im Zusammenhang mit der zellulären Immunität CD8 – die nehme ich als erste, dann aber auch CD4-Zellen –, depletiert werden, und das bei normalen Lymphozytengesamtwerten.

Zweitens gibt es mittlerweile deutlich mehr Evidenzen dafür, dass CD8- und CD4-T-zelluläre Immunität für die Pathogenese und Pathophysiologie der PML eine bedeutende Rolle spielt und insbesondere für das klinische Outcome der Patienten.

Wenn wir jetzt die Gesamtlymphozyten monitoren, erfassen wir damit natürlich keinesfalls die spezifischen möglichen Änderungen von T-Zell-Subpopulationen. Die Frage, die sich daraus ergibt – das ist bisher nicht adressiert worden –: Sind die Gesamtlymphozyten überhaupt der geeignete Parameter? Ist es sinnvoll – das ist auch eine Frage an die DGN bzw. das KKNMS –, sollte nicht viel eher eine T-Zell-Differenzierung insbesondere zu Beginn der Therapie und möglicherweise in bestimmten Abständen im Verlauf der Behandlung durchgeführt werden? Es ist die Frage, inwieweit wir die Daten wirklich verwenden können. Ist es nicht sogar relevant, eine jeweils spezifische T-Zell-Bestimmung vorzunehmen? Wir sollten, bevor wir über Monatsintervalle oder monatliche Frequenzen sprechen, die Abstände, die jetzt im Raum sind, sechs bis acht Wochen, drei Monate für die Gesamtlymphozyten, diesen Punkt adressieren. Wir wären sehr daran interessiert, zu erfahren, was die Position einerseits der DGN ist und andererseits, wie sich Biogen dazu stellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte beginnen? – Frau Patel, bitte.

Frau Patel (Biogen): Grundlegend möchte ich nochmals sagen, dass Tecfidera und Fumaderm zwei unterschiedliche Produkte sind. Sie wirken unterschiedlich auf die Kinetik der Lymphozyten. Die werden unterschiedlich quasi reduziert. Die Blutbildkontrollen sind der Parameter, mit dem wir im Moment am sichersten das Risiko der PML darstellen können; denn genau diese Daten sind ausgewertet worden. Die Lymphozytensubgruppen werden durch die Firma untersucht. Wir haben mehrere Studien dazu laufen, aber noch keine Ergebnisse vorliegen. Aber das wird erforscht. Gerne übergebe ich kurz an Herrn Kramer, dass er dazu noch etwas Wissenschaftliches sagen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Herr Kramer.

Herr Dr. Kramer (Biogen): Grundsätzlich ist die Psoriasis eine ganz andere Grunderkrankung als die MS und damit auch eine andere vorliegende Immunsuppression in der Pathologie, die zugrunde liegt. Zweitens haben wir eine unterschiedliche Dosierung in der Anwendung von Fumaderm im Vergleich

zu Tecfidera. Drittens. Wie Frau Patel schon sagte, scheint Fumaderm die Lymphozyten stärker zu supprimieren, als Tecfidera das tut. Die Zusammensetzung von Fumaderm aus vier Komponenten ist eine andere als Tecfidera aus einer aktiven Substanz. Auch die Pharmakodynamik und -kinetik ist eine andere. Die Proteinbindung, die vorliegt, ist eine andere.

Das Signal, das unter den drei bestätigten PML-Fällen unter Tecfidera aufgetreten ist, war eine ausgeprägte anhaltende Lymphopenie als bisher einziger identifizierter Risikofaktor.

Zu den mechanistischen Studien, die Sie angesprochen hatten: Denen geht Biogen nach – das ist etwas, was schon begonnen worden ist –, insbesondere der Fragestellung: Welche Lymphozyten-subpopulationen sind durch die Tecfidera-Therapie beeinträchtigt? Zweitens. Was passiert hinsichtlich der Kinetik und der Mechanik mit den Lymphozyten? Drittens. Was ist mit der Funktionalität der Lymphozyten unter der Tecfidera-Therapie? Da werden wir erste Antworten 2016 geben können.

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

Herr Prof. Dr. Haghikia (DGN, KKNMS): Zu der ersten Frage. Wir können es aus der klinischen Routine, aus der langjährigen Erfahrung mit den beiden Substanzen bestätigen. Fumaderm und Tecfidera bzw. reine Dimethylfumarsäuren machen teilweise unterschiedliche Dinge, auch was das Zeitfenster der Lymphopenie angeht und auch was die Dauer der Lymphopenie angeht. – Das ist zu Ihrer ersten Frage.

Zur zweiten Frage. Sie wissen, dass es letztendlich prädisponierende Grunderkrankungen sind, die das Risiko für eine PML erhöhen. Eine Kausalität für die JCV-vermittelte Infektion Enzephalitis ist bis heute nicht erwiesen, muss man sagen. Was die CD4-Zahlen oder -Subpopulationen angeht: Das ist sehr gut erforscht. Es gibt dazu sehr gute epidemiologische Daten aus dem Bereich der HIV, wo die CD4-Zahlen klar reduziert sind. Aus dem Bereich der MS gibt es die meines Wissens nicht. Vielleicht wird uns Biogen nächstes Jahr eines Besseren belehren.

Was die JCV-spezifischen T-Zellen angeht: Ich gebe Ihnen recht, das wird ein T-Zell-vermittelter Prozess sein. Das wissen wir schon aus dem Grund, weil die T-Zell-Konzentration ansteigt, wenn das Risiko für die PML da ist, das heißt, die humorale, die antikörpervermittelte Immunität reicht dann nicht aus. Was die Epitopspezifität der T-Zellen angeht, die Sie in diesem Fall untersuchen würden, wüsste man gar nicht, was man untersuchen sollte. Es gibt unterschiedlichste Epitope, es gibt unterschiedlichste Viren, Virusgenome, wo man bis heute nicht weiß, welches Genom letztendlich die PML macht. Das heißt, wonach suchen Sie eigentlich, nach welchem T-Zell-Rezeptor? Das heißt, ich halte das zum heutigen Zeitpunkt für nicht praktikabel. – Beantwortet das Ihre Frage?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hälbig, Nachfrage.

Herr Dr. Hälbig: Vielen Dank für die Ausführungen. Ich habe eine kurze Nachfrage, und zwar mit Blick auf das Fenster oder den blinden Spot, den wir möglicherweise dadurch haben, dass wir unter fumarsäurehaltigen Arzneimitteln Fälle von PML bekommen, ohne dass wir adäquat, wie erwartet, wie vorhergesagt, eine Depletion der Gesamtlymphozyten haben. Wie sollte das Ihrer Meinung nach im Safety Monitoring unter der Behandlung adressiert werden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Kramer, bitte.

Herr Dr. Kramer (Biogen): Danke schön. – Dazu muss man sagen, dass unter Tecfidera drei bestätigte PML-Fälle aufgetreten sind. Denen liegt alle das gleiche Muster zugrunde, nämlich eine anhaltende ausgeprägte Lymphopenie. Das ist auch das, was sich jetzt in den Monitoring-Hinweisen zeigt,

die von der EMA und auch von den entsprechenden Expertengremien aufgefasst worden sind, die dort hinzugezogen worden sind.

Was PML-Fälle unter anderen Präparaten angeht, so gibt es unter Fumaderm insgesamt neun bestätigte PML-Fälle. Davon sind sechs confounded, können also nicht ausschließlich Fumaderm zugeordnet werden; denn da sind unter anderem maligne Grunderkrankungen aufgetreten, Sarkoidose und immunsuppressive Vortherapien. Das heißt, da gibt es drei unconfounded bestätigte Fälle.

Was Psorinovo angeht, können wir als Firma Biogen nichts dazu sagen. Aber den Fällen unter Fumaderm liegt das gleiche Muster zugrunde; es ging eine ausgeprägte langanhaltende Lymphopenie voraus.

Herr Dr. Hälbig: Das überrascht mich ein bisschen angesichts der publizierten Fälle. Das kann man vielleicht in der Literatur rekapitulieren. – Ich habe noch eine Nachfrage, und zwar mit Blick auf das Nicht-Labor-Monitoring von Patienten, die mit Tecfidera behandelt sind: Wie häufig werden die klinisch neurologisch gesehen? Das heißt, wie häufig wird ein Neurostatus bei den Patienten erhoben, die mit Tecfidera behandelt werden?

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

Herr Prof. Dr. Haghikia (DGN, KKNMS): Wir von der KKNMS empfehlen im ersten Jahr alle drei Monate eine klinisch-neurologische Untersuchung, um auch die MS-Schubaktivität beurteilen zu können, in diesem Rahmen auch die Beurteilung hinsichtlich MS-atypischer Läsionen im MRT oder auch klinischer Zeichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Hälbig.

Herr Dr. Hälbig: Und nach dem ersten Jahr?

Herr Prof. Dr. Haghikia (DGN, KKNMS): Alle sechs Monate.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Erneute Nachfrage, Herr Hälbig.

Herr Dr. Hälbig: Zu einem anderen Punkt. Wie häufig werden bei diesen Patienten MRT-Untersuchungen durchgeführt? Das wird variieren. Aber was ist die Spannweite, und wie ist die Häufigkeitsverteilung?

Herr Prof. Dr. Haghikia (DGN, KKNMS): In der Regel sagen wir, wenn es klinisch keinen Anhalt gibt, weder für einen Schub noch für eine MS-atypische klinische Symptomatik, was für eine PML sprechen würde, in den ersten zwei Jahren einmal im Jahr und dann abhängig von der klinischen Situation.

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

Frau Dr. Fasshauer: Ich wollte eigentlich etwas anderes sagen, aber nun möchte ich einen Widerspruch zu einem Passus in Ihrer Stellungnahme anmelden. Sie reden von 146.000 Patientenjahren. Sie haben gerade von großer Erfahrung und nur drei PML-Fällen bei einer Gesamtzahl von 155.000 behandelten Patienten gesprochen. Das sagt gar nichts über das Langzeitrisiko aus. Von diesen Patienten müssen einige unter einem Jahr behandelt sein und sicher nur wenige in den Studien bis zu fünf Jahren behandelt worden sein. Von Langzeiterfahrungen kann man da meines Erachtens nicht sprechen.

Das Nächste. Fumaderm ist sicher völlig anders als Tecfidera. Aber was wir unter dem Strich sehen, ist die immunsuppressive Wirkung der Präparate. Ich möchte hier wirklich darauf hinweisen, dass kürzlich drei Fälle untypischer PML unter Fumarpräparaten bei Psoriasis publiziert worden sind, die auch eine mäßiggradige Lymphopenie entwickelt haben. Ich denke, das ist eine große Arbeit, die Sie alle sicher kennen werden. Hier war stichhaltig begründet worden, warum eine Bestimmung der T-Lymphozyten als CD4 und CD8 gefordert wird; denn da waren Auffälligkeiten vorhanden. Übrigens haben KKNMS und DGN in ihrem Leitlinien beschrieben, dass zum Beispiel bei Umstellung von Natalizumab zu immunsuppressiver Therapie ein kompletter Immunstatus da sein muss, sprich: Differenzialblutbild mit CD4- und CD8-T-Lymphozyten und B-Zellen-Nachweis. Ich denke, man sollte an diesen erfahrenen Dingen anknüpfen und das Risiko für Betroffene minimieren. Ich zähle keine PML-Fälle. Mich macht jeder einzelne PML-Fall traurig und betroffen. Aus Patientensicht, denke ich, kann man hier nicht differenzieren: Das eine ist ein Gemisch von Fumarsäureestern, und das andere ist ein Monopräparat. Die Wirkung unter dem Strich, das, was für uns offensichtlich ist, was wir sehen können, ist gleich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte darauf replizieren? – Frau Patel zunächst.

Frau Patel (Biogen): Die Patientensicherheit ist auch für uns oberstes Ziel, genauso wie für Sie. Deswegen machen wir ganz viele Forschungsaktivitäten gerade zur Sicherheit. Wir haben ein sehr enges Sicherheitsmonitoring innerhalb der Firma, wo jeder Nebenwirkung genauestens nachgegangen wird und sie den Behörden gemeldet wird.

Zu den Psorinovo-Fällen: Das sind die untypischen Fälle gewesen. Da gibt es große Lücken, wie die Lymphozyten erhoben worden sind. Da können wir gar nicht abschließend sagen, wie die Lymphozyten tatsächlich erhoben worden sind. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Kramer, bitte.

Herr Dr. Kramer (Biogen): Danke. – Wir können – zurück zu den allerersten Aussagen von Ihnen – mittlerweile auf 170.000 Patienten zurückblicken, die weltweit mit Tecfidera behandelt worden sind. In der Langzeitsicherheitsstudie ENDORSE sind mittlerweile über zweieinhalbtausend Patienten eingeschlossen. Das entspricht 8.293 Patientenjahren. Wir haben eine Therapiedauer von acht Jahren und einen durchschnittlichen Behandlungszeitraum von 3,6 Jahren pro Patient. Das heißt, das ist eine robuste Lage, auf der man sehr gut gerade die Lymphozyteneffekte, sei es im Mittel, aber auch bei einzelnen Subpopulationen untersuchen kann.

Zum zweiten Punkt. Wie Frau Patel sagte, die Psorinovo-Fälle basieren nicht auf einer deutschen Zulassung von Biogen. Dort sind sehr große Datenlücken drin, wo nicht gesagt werden kann, wie die Lymphozyten dort tatsächlich verlaufen sind. Da ist sehr viel Spekulation in den veröffentlichten Fällen mit drin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend, Herr Professor Haghikia.

Herr Prof. Dr. Haghikia (DGN, KKNMS): Zu Ihrer Frage, wie viel Erfahrung wir gesammelt haben. Die Patienten, die wir überschauen, zum Beispiel in Bochum: Da haben wir Patienten, die teilweise seit über 20 Jahren zunächst mit Fumaderm, dann mit BG 12, dem Studienpräparat, behandelt worden sind und inzwischen auf Tecfidera eingestellt sind. Sie haben natürlich absolut recht: In manchen Patienten ist die Wirksamkeit als immunsuppressiv zu bezeichnen, auch wenn es nicht allgemein als Immunsuppressivum bezeichnet wird. Was die Umstellung von Natalizumab und anderen Präparaten auf Tecfidera und andersherum angeht, sind wir von der KKNMS deutlich konservativer und mehr auf

Sicherheit bedacht als die EMA- oder die FDA-Empfehlung. Wir sagen: Weil Natalizumab selbst ein relativ großes Risiko darstellt, sollte ein gutes Work-up vorliegen, was die Lymphozytensubpopulation angeht, bevor man, egal ob auf Tecfidera oder auf andere Immunmodulatoren, umstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Haben Sie eine Nachfrage, Frau Fasshauer? – Bitte schön, Frau Fasshauer.

Frau Dr. Fasshauer: Wir haben mit Natalizumab sehr leidvolle Erfahrungen auch betreffend PML machen müssen. Wir haben eben auch unter Präparaten wie Gilenya gesehen, dass der JC-Virus nicht der einzige Kamerad ist, der uns Probleme bereitet. Ich denke zum Beispiel an Varizella Zoster. Ich meine, da ist es zum Auftreten von Enzephalitiden gekommen. Es gab eine Sicherheitsempfehlung, bei jedem Patienten vorher, bevor man eine solche massive immunsuppressive Therapie angeht, bestimmte Voruntersuchungen zu machen. Ich weiß, dass etwa 50 Prozent von uns JC-Virus-positiv sind. Das bringt uns auch nicht unbedingt weiter. Aber vielleicht sollte man bei Varizella Zoster und bei Negativität im Antikörperstatus, also seronegativ, Varizella-Zoster-Virus letzten Endes nicht nachzuweisen, die Empfehlung geben, vor Beginn der Therapie mit einer Impfung die Gefahr eines Ausbruchs der Erkrankung zu minimieren. Man sollte aus Patientensicht auch an diese Dinge denken und in den Leitlinien bei immunsuppressiven Medikamenten, die immer stärker auf den Markt drängen, an diese Komplikationen und an Voruntersuchungsnotwendigkeiten, diese Präparate betreffend, denken. Dazu würde ich Biogen ermutigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Fasshauer. Das war ein Statement, das Sie zur Kenntnis nehmen. – Herr Hälbig, bitte.

Herr Dr. Hälbig: Eine Frage zu Switch-Daten. Haben Sie Daten erhoben zum Switch, und zwar von Tecfidera und zu Tecfidera, insbesondere mit Blick auf Switch von und zu anderen, insbesondere eskalierenden Arzneimitteln, die im Zusammenhang mit der Behandlung der MS eingesetzt werden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Kramer, bitte.

Herr Dr. Kramer (Biogen): Danke. – Grundsätzlich ist beim Switch zu beachten, dass die Wash-out-Zeit der Vortherapie beachtet wird, dass die Halbwertszeit der Vortherapie beachtet wird und der spezifische Wirkmechanismus der Vortherapie beachtet wird. Das ist für jedes Präparat unterschiedlich. Somit kann hier keine pauschale Aussage getätigt werden. Das ist alles jetzt in die EMA-Empfehlung aufgenommen. Das wird in der Fachinformation sicherlich so umgesetzt werden.

Was einen Switch von Tecfidera auf andere Präparate angeht, so kann man sagen, dass die Halbwertszeit von Tecfidera weniger als 24 Stunden beträgt. Das heißt, die Elimination aus dem Körper geht im Vergleich zu vielen anderen Präparaten sehr schnell vonstatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Hälbig.

Herr Dr. Hälbig: Gibt es klinische Daten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kramer.

Herr Dr. Kramer (Biogen): Es sind natürlich die Zulassungsdaten, die wir hier haben. Daraus abgeleitet kennt man die Pharmakodynamik, kennt man die -kinetik sehr gut. Daraus kann man die Eliminationsdaten ableiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Hälbig.

Herr Dr. Hälbig: Dem entnehme ich, dass es keine Registerdaten oder Ähnliches zu Switch-Patienten in die beiden Richtungen gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Patel.

Frau Patel (Biogen): Es ist im Moment nicht in unserem Fokus, Switch-Daten zu generieren, weil wir keine Studie haben, die das untersucht. Das könnte ein guter Fokus für ein Register sein. Es gibt in der MS ein Register, das DMSG-Register. Da können wir sicherlich auf Daten hoffen.

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

Herr Prof. Dr. Haghikia (DGN, KKNMS): Auch die KKNMS hat eine prospektiv angelegte Studie, wo solche Daten erhoben werden. Aber Sie haben recht, es gibt keine Evidenz im Moment. Die Empfehlungen, die wir hineingeschrieben haben, beruhen auf mechanistischen Annahmen und Erfahrungswerten. Aber es gibt keine klinischen Daten. Da haben Sie recht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Hälbig.

Herr Dr. Hälbig: Vielen Dank für diese Auskunft. – Eine andere Frage bezüglich eines anderen Themas: Gab es Fälle von akutem Nierenversagen unter Tecfidera?

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

Herr Dr. Kramer (Biogen): Dort gibt es keine beschriebenen Fälle von akutem Nierenversagen oder überhaupt Nierenfunktionseinschränkungen unter Tecfidera. Die Daten, die in den Zulassungsstudien erhoben wurden, sind in der Fachinformation abgebildet. Es läuft natürlich unsere Routinepharmakovigilanz weiter. Da gibt es keinerlei Signal, dass da irgendetwas vorhanden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Bitte schön, Frau Mai.

Frau Dr. Mai: Nun sind drei PML-Fälle unter Tecfidera bekannt, der erste leider mit tödlichem Ausgang. Können Sie uns zu den anderen beiden Fällen etwas zum Outcome darlegen, bitte?

Herr Dr. Kramer (Biogen): Wir können nur beschränkt Auskunft geben, weil wir das Patientenrecht wahren müssen. Die anderen beiden Fälle sind nicht fatal und letal ausgegangen, sondern die Patienten sind klinisch stabil.

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

Frau Dr. Mai: Können Sie mir eine Auskunft geben, was für Sie „klinisch stabil“ bedeutet, auf welchem Niveau diese Stabilität ist?

Herr Dr. Kramer (Biogen): Dazu können wir aufgrund der Wahrung der Daten des Patienten keine weiteren Auskünfte geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Was ist klinisch stabil? Diese Frage nehmen wir mit in das Leben. Wenn ich dauerhaft im Koma liege, bin ich auch klinisch stabil. – Weitere Fragen, bitte? – Bitte schön, noch einmal Frau Fasshauer.

Frau Dr. Fasshauer: Ich wollte nur darauf hinweisen, dass in der jetzigen Fachinformation unter Punkt 4.4 steht, dass nicht ausreichend untersucht wurde bei Patienten, die immunsuppressiv vorbehandelt wurden, auch nicht untersucht wurde bei Patienten mit niedriger Lymphozytenzahl. Es steht nur da: Vorsicht geboten. Ich denke, das reicht nicht aus. Ich blicke selbst auf ein jahrzehntelanges MS-Leben zurück, und ich weiß, dass wir in den 80er-Jahren angefangen haben, mit Imurek immunsuppressiv zu behandeln. Ich denke, es war viele Jahre mit diesen Immunmodulatoren ein anderer Therapieansatz. Aber bei den neuen Präparaten – ich will jetzt keine Namen nennen – ist es so, dass die Immunsuppression überwiegt. Ich glaube, wir müssen uns wirklich Gedanken darüber machen – das erwarte ich auch in der Fachinformation –, dass man diese Dinge klarer berücksichtigt: Was bedeutet „immunsuppressiv vorbehandelt“? Welche Präparate hatte dieser Mensch? Wir können sicher viele Komplikationen vermeiden, wenn klar formuliert wird, wo Vorsicht geboten ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Fasshauer. – Weitere Anmerkungen, Ergänzungen? – Keine. – Dann können wir die Fragerunde beenden. Sie haben die Gelegenheit, Ihr Eingangsstatement zu wiederholen und dem Wunsch Ausdruck zu verleihen – so hatte ich Ihr Eingangsstatement verstanden –, dass wir die von der EMA skizzierten Anforderungen eins zu eins übernehmen möchten. Ob wir das tun, werden wir im Rahmen der Auswertung dieses Anhörungsverfahrens reflektieren. – Bitte schön, Frau Patel.

Frau Patel (Biogen): Vielen Dank, Herr Professor Hecken, vielen Dank, meine Damen und Herren, für die Anhörung hier. Wir möchten gerne nochmals darauf hinweisen, dass die Diskussionen bei der EMA nicht leichtfertig vonstattengegangen sind, dass sie sehr intensiv waren. Es ist europaweit sehr ausführlich mit Experten diskutiert worden. Alle Entscheidungen, die jetzt getroffen worden sind, und die Maßnahmen, die jetzt vorgeschlagen worden sind, sind daten- und faktenbasiert. Wir müssen das, was jetzt beschlossen worden ist, wirklich umgesetzt bekommen. Um dies umgesetzt zu bekommen, ist es sehr hilfreich, wenn konsistente Empfehlungen herausgehen. Dafür plädieren wir. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung. Danke auch für Ihr Verständnis, dass Sie eine Stunde vor der Tür gewartet haben. Aber die Sonne hat geschienen, dann ist es doppelt erträglich, wenn man in unserem Foyer sitzen darf. – Wir werden das jetzt abzuwägen haben und dann über den weiteren Verfahrensgang entscheiden. Danke, dass Sie da waren. Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 12.47 Uhr