

# Mündliche Anhörung



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

**hier: Wirkstoff Dimethylfumarat**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 8. September 2014  
von 10.06 Uhr bis 11.39 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Biogen Idec GmbH:**

Frau Gleißner

Herr Wolff

Frau Patel

Frau Dr. Schicklmaier

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Genzyme GmbH:**

Frau Dr. Dörner

Frau Dr. Sommer

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Kandenwein

Frau Dr. Roske

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Neuro TransConcept GmbH:**

Herr Prof. Braune

Herr Dr. Lang

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Dr. Bloching

Frau Dr. Gartner-Freyer

Angemeldeter Teilnehmer für das **Klinikum Bochum:**

Herr Prof. Gold

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Carl Gustav Carus:**

Herr Prof. Dr. Ziemssen

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Teva GmbH:**

Herr Apfel

Herr Dr. Tracic

Angemeldete Teilnehmer der Firma **ratiopharm GmbH:**

Herr Zanders

Frau Dr. Müller-Schubert

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Bahr

Herr Dr. Erdmann

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Orben

Herr Dr. Rasch

Angemeldete Teilnehmerin der Firma **Merck Serono GmbH:**

Frau Dr. Osowski

Angemeldeter Teilnehmer für die **Philipps-Universität und Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH:**

Herr Dr. Tackenberg

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Düsseldorf:**

Herr Prof. Kieseier

Beginn der Anhörung: 10.06 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlich willkommen heute Morgen hier bei uns im Gemeinsamen Bundesausschuss, Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V, hier: mündliche Anhörung im Stellungnahmeverfahren Dimethylfumarat. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Ihnen allen bekannte Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Juli 2014, in der das IQWiG zu dem Ergebnis gelangt, dass ein Zusatznutzen aus seiner Sicht nicht belegt sei. Das IQWiG sieht den vorgelegten indirekten Vergleich als unvollständig an und kann daraus deshalb keinen Zusatznutzen belegen. Der vorgelegte indirekte Vergleich gegen Interferon ist nach der IQWiG-Bewertung nicht vollständig, da nicht beide verfügbaren Fertigarzneimittel mit der ZVT berücksichtigt worden sind. Daraufhin hat Biogen umfangreiche Daten nachgereicht. Wir müssen uns gleich noch darüber unterhalten, ob und in welchem Umfang und wie wir damit umzugehen haben.

Im Gegensatz zum IQWiG hat die AkdÄ, die heute nicht vertreten ist, in ihrer schriftlichen Stellungnahme ausgeführt, dass die Studie mit direktem Vergleich hätte dargestellt und ausgewertet werden müssen, weil der hier in Rede stehende Wirkstoff ebenfalls ZVT gewesen sei. Die AkdÄ tendiert deshalb in die Richtung, dass es möglicherweise einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen hätte geben können.

Ein Stellungnehmer, nämlich die Firma Medac, hat darauf hingewiesen, dass das Verfahren nicht fristgerecht begonnen worden ist. Auch das ist eine Fragestellung, mit der wir uns auseinanderzusetzen haben.

Wir haben im schriftlichen Stellungnahmeverfahren Stellungnahmen von Biogen bekommen, von der AkdÄ, von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie e. V., vom Krankheitsbezogenen Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose, von der Trierer Aktionsgruppe für Neudiagnostizierte und junge Erwachsene mit multipler Sklerose, von der Initiative Selbsthilfe Multiple Sklerose Kranker e. V., von Herrn Professor Bernd Kieseier und Herrn Professor Dr. Hartung von der Neurologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf, von Herrn Privatdozent Dr. Tackenberg von der Klinik für Neurologie der Philipps-Universität und Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, von Herrn Professor Dr. Ziemssen vom Uniklinikum Dresden, von Genzyme GmbH, von Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate, von Merck Serono, von Neuro TransConcept, von Novartis Pharma GmbH, von ratiopharm, von Roche Pharma, von Teva GmbH und vom Verband forschender Arzneimittelhersteller. Das waren alle Stellungnehmer. Ich muss sie für das Protokoll aufzählen.

Ich begrüße heute – auch das muss ich für das Protokoll machen; es tut mir furchtbar leid, es kostet immer viel Zeit – Frau Gleißner, Herrn Wolff, Frau Patel und Frau Dr. Schicklmaier von Biogen Idec GmbH, Frau Dr. Dörner und Frau Dr. Sommer von Genzyme, Frau Dr. Kandenwein und Frau Dr. Roske von Roche, Herrn Professor Braune und Herrn Dr. Lang von Neuro TransConcept, Herrn Dr. Bloching und Frau Dr. Gartner-Freyer von Novartis, Herrn Professor Gold vom Klinikum Bochum, Herrn Professor Dr. Ziemssen vom Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Herrn Apfel und Herrn Dr. Tracic von Teva, Herrn Zanders und Frau Dr. Müller-Schubert von ratiopharm, Herrn Bahr und Herrn Dr. Erdmann von Medac, Frau Orben und Herrn Dr. Rasch vom vfa, Frau Dr. Osowski von Merck Serono sowie Herrn Dr. Tackenberg von der Philipps-Universität Gießen und Marburg. – Sind alle aufgerufen, oder hat sich jemand versteckt, der nicht gemeldet und aufgerufen worden ist? – Nein, wir haben keine versteckten Gäste mehr unter uns. Dann begrüße ich Sie ganz herzlich.

Wir führen Wortprotokoll, wie üblich. Deshalb nennen Sie bitte den Namen und die Institution, bevor Sie mit Ihren Ausführungen beginnen.

Mein Vorschlag wäre, dass wir zunächst Biogen das Wort erteilen, um unmittelbar zu replizieren. Bitte lesen Sie nicht die ganze Stellungnahme vor. Das gilt für alle. Wir haben sie gelesen und sie vorausgewertet. Konzentrieren Sie sich auf die aus Ihrer Sicht wesentlichen Punkte, insbesondere mit Blick auf die nachgelieferten Daten, damit wir uns nicht gegenseitig in einem Vorlesen der bereits bekannten Stellungnahmen ergehen. Wir haben heute noch weitere Anhörungen. Vor diesem Hintergrund wäre es nicht nur zeitraubend, sondern auch etwas ermüdend, wenn man das alles nochmals hören würde. Ich würde sagen: Biogen beginnt. Wer möchte? – Frau Patel.

**Frau Patel (Biogen Idec):** Vielen Dank, Herr Hecken. – Sehr geehrter Herr Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren vom Unterausschuss Arzneimittel! Wir von Biogen Idec freuen uns, dass wir heute hier bei der Anhörung für unser neues Arzneimittel Tecfidera sind. Als Erstes möchte ich gerne unser Team vorstellen. Von mir aus rechts außen sitzt Herr Dr. Wolff. Er ist Arzt und Methodiker. Gleich rechts neben mir sitzt Frau Erika Gleißner. Sie ist vom Market Access und zuständig für das Tecfidera-Dossier. Links von mir sitzt Frau Petra Schicklmaier von der Medizinischen Abteilung, zuständig für Tecfidera. Ich selber verantworte den Bereich Market Access bei Biogen Idec.

Tecfidera ist ein neues Arzneimittel, das oral einzunehmen ist, zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig remittierender multipler Sklerose. Tecfidera hat ein vollständiges und umfassendes nicht klinisches und klinisches Entwicklungsprogramm durchlaufen, das etwa zehn Jahre dauerte. Die Wirkung von Tecfidera, das heißt die Wirksamkeit, die Sicherheit und Qualität, so wie sie in der Zulassung von Tecfidera durch die europäische Kommission beschrieben worden ist, ist einzigartig und neu.

In unserem Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss wurde uns die zweckmäßige Vergleichstherapie Interferon  $\beta$  1a, 1b oder Glatirameracetat zugewiesen. Für Tecfidera liegt keine Head-to-Head-Studie vor. Wir haben uns deswegen entschieden, einen indirekten Vergleich zu machen. Um hier spezifischer zu sein: Wir haben die Methode der Netzwerkmetaanalyse gewählt.

Es gibt natürlich verschiedene Methoden, das zu machen. Aber das ist eine Methode, mit der man verschiedene Therapieoptionen in einem Therapiegebiet robust miteinander vergleichen kann. Die Netzwerkmetaanalyse wird durchaus auch vom IQWiG in seinen Methoden beschrieben und ist auch schon verwendet worden. Auch andere HTA-Agenturen verwenden sie weltweit, und auch im Cochrane-Handbuch ist sie beschrieben. Jüngstens hat NICE diese Methode von Biogen Idec voll anerkannt. Wir zeigen dadurch, dass die Ergebnisse in Bezug auf die Schubendpunkte für Tecfidera im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie signifikant besser sind. Um ganz genau zu sein: Bei den gepoolten Ergebnissen aller Interferon  $\beta$  1a sind die Daten um 23 Prozent besser, für die Endpunkte Behinderungsprogression und Abbrüche aufgrund von Nebenwirkungen gibt es eine Tendenz zugunsten von Tecfidera.

Die Bewertung des IQWiG beruht auf der Netzwerkmetaanalyse. Das IQWiG hat viele konstruktive Anregungen gemacht. Wir sind dem auch nachgekommen. Die Ergebnisse bleiben positiv zugunsten von Tecfidera. Es gab drei Hauptkritikpunkte des IQWiG. Das erste war, dass wir die Daten von Interferon  $\beta$  1a i. m. ergänzen sollten. Das haben wir auch getan. Wir haben diese Daten ergänzt. Aber ich möchte noch einmal darauf hinweisen, dass wir beim Beratungsgespräch explizit gefragt haben, ob wir uns ein Produkt aussuchen dürfen. Das wurde bejaht, weil man davon ausgegangen ist – so die Begründung der Geschäftsstelle –, dass alle Produkte in der Basistherapie etwa gleich wirken. Deswegen durften wir uns exemplarisch ein Produkt aussuchen.

Die Daten, die wir nachgereicht haben, zeigen auch, wenn man die Interferon- $\beta$ -1a-Daten poolt, dass es eine Überlegenheit in Bezug auf die Schubendpunkte um 23 Prozent versus der ZVT gibt.

Der zweite Punkt war, dass wir das statistische Modell zusätzlich noch rechnen sollten, wie vom IQWiG vorgeschlagen. Das haben wir getan. Wenn man das tut, bleiben die Endpunkte statistisch signifikant zugunsten von Tecfidera. Das zeigt, dass die Ergebnisse robust sind.

Wir sollten – drittens – weitere Tests auf Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz machen und sie adäquat überprüfen. Auch das haben wir vorgenommen. Man kann sagen, dass die Patientenpopulationen der unterschiedlichen Studien in der Netzwerkmetaanalyse ähnlich genug sind, um sie miteinander zu vergleichen.

Als Fazit möchte ich gerne festhalten: Wir haben eine robuste und aussagefähige Netzwerkmetaanalyse vorgelegt. Sie zeigt, dass die Wirksamkeit im Hinblick auf die Schubendpunkte zugunsten von Tecfidera ausfallen, bei den gepoolten Daten um etwa 23 Prozent, und dass die Endpunkte Behinderungsprogression und Abbrüche aufgrund von Nebenwirkungen eine Tendenz zugunsten von Tecfidera zeigen.

Zur Sicherheit möchte ich ergänzen, dass wir weiterhin eine positive Risiko-Nutzen-Relation zeigen. Das können wir mittlerweile durch die Vierjahresdaten und durch den letzten PSUR-Bericht, der 37.000 Patientenjahre Erfahrung zeigt, belegen.

Last, but not least: DMF ist oral und wird von den Patienten stark präferiert. Damit bleiben wir bei der Aussage: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Patel. – Ich frage an die Bänke, an das IQWiG, bevor wir zu den anderen Stellungnehmern kommen: Gibt es dazu Fragen, Anmerkungen? – Herr Müller, bitte.

**Herr Müller:** Ich wollte nur eine Rückfrage stellen. Sie führten aus, dass Sie keine direkte Vergleichsstudie hatten. Die AkdÄ hat die Studie gegen Glatirameracetat als direkte Vergleichsstudie angesehen. Können Sie konkretisieren, warum Sie diesen direkten Vergleich, den man methodisch höher schätzen würde als den indirekten Vergleich, nicht verwerten konnten?

**Frau Dr. Schicklmaier (Biogen Idec):** Die Studie, die Sie ansprechen, ist die CONFIRM-Studie. Sie war vierarmig mit einem Copaxonearm. Das ist richtig. Dieser Arm ist allerdings nicht als direkter Vergleichsarm im Sinne einer Head-to-Head-Studie angelegt gewesen. Das war ein Referenzarm. Das heißt, diese Patienten waren nicht verblindet. Die Patienten wussten, dass sie Glatirameracetat bekommen. Einer der beiden beteiligten Neurologen, nämlich der behandelnde Neurologe, wusste dies ebenfalls. In unseren Augen ist dadurch, dass diese Offenheit hier existiert, dies hierfür nicht gut geeignet gewesen. Die Studie war auch nicht gepowert, um diesen Vergleich zu bieten. Deswegen haben wir uns für die Netzwerkmetaanalyse entschieden.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Schicklmaier. – Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich habe zwei, drei Punkte. Ich fange mit dem letzten an, den Sie gerade angesprochen haben. Sie haben gerade gesagt, sie sei nicht als eine Head-to-Head-Studie angelegt worden. Das verstehe ich, ehrlich gesagt, nicht. Es ist doch ein Head-to-Head-Vergleich durchgeführt worden. Wenn Sie jetzt nachträglich sagen, die Patienten sind parallel randomisiert worden und parallel untersucht worden, wenn Sie jetzt beschreiben, einer der Arme ist offen durchgeführt worden, ist das kein Widerspruch dazu, dass es eine Head-to-Head-Studie war. Es war eine direkt vergleichende Studie. Wenn ich Sie richtig verstehe, sagen Sie: Sie ist bezüglich des Glatiramerarms schlechter interpretierbar, insbesondere aus zwei Gründen, aufgrund der Offenheit, dass die Patienten das wussten und Teile der behandelnden Ärzte, und dass sie möglicherweise nicht ausreichend gepowert war. Mit dem

ersten Argument habe ich persönlich ganz große Probleme. Denn wenn Sie konsequent so argumentieren, werden wir in Zukunft eine Vielzahl von direkt vergleichenden Studien hier im Verfahren nicht mehr berücksichtigen können. Das, denke ich, ist ein problematisches Argument.

Mit dem zweiten muss man sich auseinandersetzen, wenn man sich die Studienergebnisse anschaut: In welche Richtung gehen die Studienergebnisse, wie groß war die Power für die einzelnen Endpunkte, kommt vielleicht nicht doch ein bestimmtes Ergebnis heraus? Das Problem an der ganzen Sache ist, dass Sie, obwohl Sie das eigentlich für den indirekten Vergleich – denn dort haben Sie diesen Arm eingeschlossen – hätten machen müssen, die Ergebnisse dieses direkten Vergleichs in Ihrem Dossier nicht berichtet haben. Sie haben weder in der Einzelstudie selbst den direkten Vergleich berichtet, noch haben Sie, übrigens im Gegensatz zu allen anderen Studien – was interessant ist –, die Einzelergebnisse dieses Studienarms in Ihrem Dossier dargestellt. Das heißt, wir befinden uns in einer Situation, wo Sie in diesem Dossier weder diesen direkten Vergleich selbst herangezogen haben noch die eigentlich relevanten Ergebnisse Ihrer eigenen Studie im Dossier berichtet haben.

Ich komme zu meinem zweiten Punkt. Sie haben in Ihrem Eingangsstatement auf NICE verwiesen. Leider kann man die Bewertung von NICE überhaupt nicht interpretieren. Denn aufgrund Ihres Vorgehens, einen erheblichen Teil der Datenmenge als vertraulich zu kennzeichnen, obwohl es sich um klinische Daten handelt, mit der entsprechenden Folge, dass NICE das in seiner Bewertung auch machen musste, lässt sich der NICE-Bericht nicht interpretieren. Man weiß also nicht genau, was gemacht wurde, wie es gemacht wurde. Bei den unerwünschten Ereignissen ist praktisch alles schwarz; bei Ihnen im Dossier ist es allerdings alles weiß, nicht schwarz, aber nichtsdestotrotz unlesbar.

Der letzte Punkt, den ich ansprechen möchte, betrifft die Wirkstoffe bei Interferon  $\beta$  1a. Noch vor Einreichung Ihres Dossiers gab es eine Bewertung im gleichen Anwendungsgebiet durch das IQWiG, und zwar zum Wirkstoff Teriflunomid. Dieses Dossier hatte dasselbe Problem der Auswahl eines einzigen Fertigpräparats aus einer Wirkstoffgruppe. Denn es wird die Wirkstoffgruppe festgelegt und nicht ein Fertigpräparat. Dort haben wir bereits darauf hingewiesen und aus diesem Grund den indirekten Vergleich dort auch als inhaltlich unvollständig gekennzeichnet. Der G-BA hat mit seinem Beschluss diese Feststellung des IQWiG bestätigt – auch das steht in den Tragenden Gründen –, bevor Sie das Dossier zum Mai wieder eingereicht haben. Insofern, denke ich, ist die Sache, was die zweckmäßige Vergleichstherapie angeht, zumindest aus unserer Sicht – der G-BA wird letztendlich die Entscheidung treffen – konsequent und eindeutig.

Zu den weiteren inhaltlichen Punkten, indirekter Vergleich, muss man gegebenenfalls gleich noch kommen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kaiser. – Dann erhält Frau Müller das Wort, und es kann im Zusammenhang geantwortet werden. – Bitte schön, Frau Müller.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ergänzend zu dem, was Herr Kaiser eben ausgeführt hat, habe ich eine Frage. Ich weiß nicht, wer sie beantworten will, Herr Dr. Wolff oder Frau Dr. Schicklmaier am ehesten. Ich bin keine Methodikerin, aber was ich nicht so ganz nachvollziehen konnte: Sie haben eben ausgeführt, warum Sie den direkten Vergleich nicht bewertet haben. Der Hauptpunkt war einmal die Tatsache: nicht verblindet, es war nicht darauf gepowert, soweit ich das verstanden habe. Wir arbeiten mit indirekten Vergleichen, wenn wir nicht das haben, was eigentlich der Goldstandard und wünschenswert wäre, den direkten Vergleich, und nehmen dabei gewisse Abschläge in Kauf, versuchen sozusagen zu adjustieren für bestimmte Dinge. Die Einschränkung, die Sie genannt haben, verstehe ich. Aber würden Sie sagen, dass der schlechter geeignet ist als ein indirekter Vergleich, dass das die

Qualität so weit herunterstuft, dass man da weniger aussagen könnte, als wenn man einen indirekten Vergleich macht? Denn da ist auch nicht randomisiert, da ist auch nicht gepowert. Wenn Sie vielleicht dazu noch etwas sagen könnten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Ja, bitte schön.

**Frau Gleißner (Biogen Idec):** Dazu würde ich kurz Stellung nehmen. Im indirekten Vergleich, in der Netzwerkmetaanalyse, die wir gemacht haben, sind insgesamt 14 Studien eingeschlossen. Das erhöht natürlich die Basis, auf der die Ergebnisse fußen. Das heißt, damit kann man schon eine gewisse Power bedienen. Deswegen ist eine Netzwerkmetaanalyse eigentlich sehr gut geeignet, um einen indirekten Vergleich durchzuführen. Der Referenzarm in der CONFIRM-Studie, der Glatirameracetat-arm, war nur ein Referenzarm, der für den Placebovergleich ausgelegt war.

(Frau Dr. Chr. Müller: Aber randomisiert?)

– Ja.

**Frau Dr. Schicklmaier (Biogen Idec):** Vielleicht kann ich dazu etwas ergänzen, weil Sie eben auch gefragt hatten, was wir mit dem Referenzarm meinen. Die Studie ist 1 : 1 : 1 randomisiert, also ein Placeboarm, ein Copaxonearm, zwei zu unterschiedlichen Dosierungen von DMF, alle vier mit den etwa gleichen Patientenzahlen, um die 350, die wir eingeschlossen haben. Wie Frau Gleißner gerade schon gesagt hat: Die Studie war vom Protokoll her so angelegt – das war im Vorfeld mit den Behörden auch so abgestimmt –, dass daraus der Vergleich gemacht werden kann, Copaxone vs. Placebo, auf der anderen Seite der Vergleich DMF vs. Placebo. Die Studie war von der Fallzahl her nicht berechnet, um den Vergleich zwischen Copaxone und DMF direkt zu ziehen. Das ist im Studienprotokoll so festgelegt worden, und daran haben wir uns auch gehalten. Natürlich können Sie das nachher analysieren, wenn Sie möchten. Das haben wir natürlich auch gemacht. Das ist post hoc analysiert worden. Wenn Sie diese Ergebnisse ansehen, stellen Sie fest: Sie gehen in die gleiche Richtung, sind also mit denen gleichgerichtet, die wir zusammenfassend dargestellt haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich fange mit dem letzten Punkt an. Nochmals zu der Glatirameracetat-Studie. Ich möchte Ihnen meinen Eindruck von der Gefährlichkeit dieser Argumentation geben, sowohl was die Offenheit der Studie angeht als auch als das, was Sie als Auswertbarkeit bezeichnen bzw. als Power. Sie argumentieren im Grunde genommen, dass zukünftig im Verfahren offene Studien und Nichtunterlegenheitsstudien, die eben nicht auf den Nachweis einer Überlegenheit angelegt sind, in einer Situation einer Überlegenheitsfragestellung, wie wir sie hier haben, nicht verwendbar sind. Das führt dazu, dass Sie eigentlich argumentieren, dass die bisherigen Studien, die in G-BA-Verfahren berücksichtigt wurden, zu einem ganz großen Teil nicht verwendet werden können und dass sie auch zukünftig nicht mehr verwendet werden können. Die beiden Punkte, die Sie im Wesentlichen genannt haben, sind Offenheit und die Nichtanlage auf Überlegenheit. Deswegen: Ich würde noch einmal darüber nachdenken, ob das eine angemessene Argumentation ist oder ob es nicht eine Argumentation ist, die hier gerade passt. Da würde ich ein bisschen mit der Allgemeinheit dieser Argumentation aufpassen. Der andere Punkt betrifft den indirekten Vergleich. Natürlich haben Sie mehr Patienten. Sie kaufen sich nur unglaublich viele Probleme ein, wie man hier in dem indirekten Vergleich auch sieht und wo man konstatieren muss, übrigens erneut konsistent zum Teriflunomid-Bericht, dass hier eine inhaltliche Unähnlichkeit derart vorliegt, dass man diese Studie eigentlich nicht zusammenfassen kann. In dem direkten Vergleich zu Glatirameracetat haben Sie durch die Randomisierung vergleichbare Patienten, Sie haben vergleichbare Endpunkterhebungen, Sie haben vergleichbare Vorbedin-

gungen. Das heißt, all diese Probleme kaufen Sie sich ein mit dem indirekten Vergleich und sind mit dem indirekten Vergleich sichtbar nicht lösbar. Insofern sehe ich nach wie vor keine Argumentation, warum Sie nicht den direkten Vergleich primär hätten nehmen sollen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kaiser. – Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Warum haben Sie dieses Design gewählt, dass Sie Placebo gegen Glatirameracetat und Placebo gegen Dimethylfumarat vergleichen wollen?

**Frau Dr. Schicklmaier (Biogen Idec):** Es ist schon eine gute Weile her, dass die Studie designt und geplant worden ist. Als wir das damals gemacht haben, war unser Ziel natürlich, einen Effekt auf die klinische Krankheitsaktivität zu zeigen, ganz klar, mit beiden Studien, die wir unternommen haben, und gleichzeitig die Anforderung der Zulassungsbehörden an Zulassungsstudien zu erfüllen. Was uns zu dieser Zeit an Daten vorlag, waren die Ergebnisse aus der vorangegangenen Phase-II-Studie. Die sah nun so aus, dass wir damit gerechnet haben, dass wir einen ähnlichen Effekt zeigen können wie die bereits damals auf dem Markt befindlichen Präparate wie Interferon  $\beta$  oder auch Copaxone. Eine Phase III, die auf Überlegenheit testet, erschien uns aus diesem Grund nicht machbar, aufgrund der Patientenzahl, die hierfür notwendig gewesen wäre. Insofern haben wir uns, wie gesagt, mit den Behörden darauf geeinigt, einen Referenzarm vorzulegen, der zumindest Informationen zum Nutzen-Risiko-Profil der beiden untersuchten Präparate, also sowohl Copaxone als auch im Gegenzug DMF, liefern kann.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Ermisch, bitte.

**Herr Ermisch:** Ich habe mich bei dem Ganzen gefragt: Wenn Sie sich schon gegen den direkten Vergleich entscheiden, warum dann für diese Netzwerkanalyse und nicht das, was mir relativ eindrücklich schien, den indirekten Vergleich nach Bucher über den Placeboarm quasi in Ihrer Studie, das, was Sie sowieso ausgewertet haben? Sie hätten keine Probleme mit der Vergleichbarkeit; denn die Patienten sind randomisiert. Ich dachte mir, das böte sich an.

**Frau Gleißner (Biogen Idec):** Die Netzwerkm-metaanalyse haben wir aus dem Grund gewählt, weil dort alle Studien berücksichtigt werden können, die zu den Produkten, den Vergleichstherapien verfügbar sind bzw. die wir mit der systematischen Literaturrecherche identifiziert haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Dazu als Hinweis: Nicht alles, was man mit einer Recherche identifiziert, ist auch geeignet. Eine inhaltliche Bewertung gehört natürlich dazu. Das ist auch das große Problem des indirekten Vergleichs.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich habe eine ganz kurze Rückfrage an Sie, Frau Dr. Schicklmaier. Ich konnte dem eben nicht wirklich folgen, was Sie belegt haben. Sie haben gesagt, Sie haben damals in der Zulassungssituation wissen wollen: Wie sieht unser Produkt im Vergleich zum Therapiestandard – Interferon, Glatiramer – aus? Sie haben gesagt, Sie wollten das Benefit Ratio für diesen Standard und für Dimethylfumarat. Aber gleichzeitig haben Sie gesagt, soweit ich Sie verstanden habe, dass man eigentlich nicht vergleichen kann. Dann frage ich mich: Was kann ich daraus ablesen? Wenn Sie vielleicht dazu noch etwas sagen könnten. Denn wenn es so unvergleichbar ist, wie Sie begründet ha-



ben, weil es darauf nicht gepowert war und weil es nicht verblindet war, kann ich damit eigentlich auch nichts anfangen. Wo ich folgen konnte, ist das, wo Sie die Patientenzahl genannt haben, das ist klar. Der zu erwartende Unterschied war sicherlich wesentlich geringer als gegen Interferon. Es geht einfach schneller und kostet nicht so viel. Aber dem anderen kann ich nicht so ganz folgen.

**Frau Dr. Schicklmaier (Biogen Idec):** Ich habe mich vielleicht nicht gut genug ausgedrückt. Was Sie aus dem Referenzarm sehr wohl sehen können, ist zum Beispiel, ob sich die Patientenpopulation, mit der Sie arbeiten, so verhält, wie Sie das erwarten würden. Für Copaxone vs. Placebo war es gepowert, da können Sie die entsprechenden Auswertungen machen und sehen, ob die Schubratenreduktion Einfluss auf die Behinderungsprogression hat und Ähnliches, ob es so aussieht, wie Sie das eigentlich erwarten, und auch, ob das Sicherheitsprofil weiterhin so ist, wie man es von dem Präparat erwartet. Wenn die Ergebnisse so sind, dass Sie sagen können, das ist genau das, was man von diesem lange Jahre bekannten Präparat erwartet, können Sie auch davon ausgehen, dass auf der anderen Seite der Vergleich zwischen DMF und Placebo eine gute Abbildung der Realität ist.

**Frau Patel (Biogen Idec):** Wir würden gerne Herrn Wolff zu Wort kommen lassen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Gerne. Jetzt ist Herr Wolff dran.

**Herr Wolff (Biogen Idec):** Ich wollte auf einen Kommentar eingehen, der von Herrn Kaiser gemacht wurde. Er sagt, dass nicht alles, was identifiziert wurde, automatisch geeignet ist, in ein Netzwerk eingeschlossen zu werden, wenn ich ihn richtig verstanden habe. Dazu möchte ich aus der Dossierbewertung des IQWiG zitieren. Dort heißt es:

Alle Studien sind hinsichtlich der eingeschlossenen Patientenpopulationen grundsätzlich für die Fragestellung geeignet ...

Natürlich sind wir uns darüber im klaren, dass, wenn wir eine Netzwerkmetaanalyse machen, bestimmte Annahmen erfüllt sein müssen. Das ist bei einer normalen Metaanalyse nicht anders. Ich denke, dass wir die Anforderungen, die vom IQWiG in der Dossierbewertung angemerkt wurden, in der Antwort darauf adressiert haben und überzeugend dargestellt haben, dass es schon möglich ist, diese Netzwerkmetaanalyse für dieses Projekt zu machen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Ich möchte zu dem direkten Vergleich mit Glatirameracetat zurückkommen. Ich habe mir das nochmals im EPAR angeschaut. Dort gibt es eine schöne Graphik. Habe ich das richtig interpretiert, dass bei der zugelassenen Dosierung von zweimal täglich 240 mg nur ein Endpunkt statistisch signifikant zugunsten Ihres Wirkstoffs ist, und zwar die Nummer der neuen T2-Läsion? Der Rest ist nicht statistisch signifikant gegen Glatirameracetat? Letztendlich ist die Relapse-Rate dann nicht statistisch signifikant. So lese ich das aus dem EPAR. Die harten Endpunkte sind also alle nicht statistisch signifikant gegenüber Glatirameracetat. Ist das richtig?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Schicklmaier, bitte.

**Frau Dr. Schicklmaier (Biogen Idec):** Es ist richtig, was Sie zusammengefasst haben und wovon Sie sagen, dass es im EPAR steht. Das ist die Auswertung, die man, wie ich vorhin schon sagte, machen kann, wenn einem die Daten natürlich alle vorliegen, und die ist auch gemacht worden. Es zeigt genau das. Wenn Sie diesen Vergleich mit Copaxone so anstellen, obwohl die Studie, wie ich schon ausgeführt habe, dafür nicht ausgelegt war, dann bekommen Sie im Vergleich zur zweimal täglichen

Dosierung nur die Signifikanz, die Sie eben genannt haben. Alle Ergebnisse, die wir ausgewertet und angesehen haben, sind aber gleichgerichtet, also zugunsten von DMF, sind aber nur in diesem Fall statistisch signifikant gewesen. Das ist richtig.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Eyding, bitte.

**Herr Dr. Eyding:** Ich habe eine Frage im Anschluss an das, was Herr Kaiser gesagt hat, auch in Bezug auf den direkten Vergleich versus die Netzwerkmetaanalyse. Ein Punkt, der jetzt noch gar nicht so richtig zur Sprache gekommen ist, den ich aber entscheidend finde und zu dem ich Sie um eine Stellungnahme bitte: Es geht um die Vollständigkeit der Endpunkte. Wir müssen am Ende eine Bewertung machen, die eine Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Dimethylfumarat erlaubt. Der indirekte Vergleich leidet aus meiner Sicht ganz stark darunter, dass man eigentlich nur für ganz wenige Endpunkte überhaupt Daten hat, und für die Endpunkte, die berichtet werden, sind sie auch nicht balanciert. Das heißt, wir haben eine ganz unterschiedliche Power für die verschiedenen Aussagen, gerade in Bezug auf die Startendpunkte, also Abbruchraten wegen UEs, SUEs. Und zu den spezifischen UEs, die mit Dimethylfumarat zusammenhängen, aber auch mit der Vergleichstherapie, haben wir fast keine Aussagen. Ich würde Sie einfach bitten, dazu Stellung zu nehmen. Konkret: Zur Schubrate haben wir 14 Studien in der Netzwerkmetaanalyse, zu den SUEs haben wir nur noch zwei und auch nur in der Auswertung, die Sie im Dossier geliefert haben, nicht mehr in der Stellungnahme, auch zu den anderen Auswertungen der Startendpunkte, Abbrüche wegen UE, haben wir fast nur die Hälfte der Studien, die damit einhergehen. Das heißt, wir haben den Fall vorliegen, dass die Analyse ganz stark unter selektiven Berichten oder Publication Bias leidet. Unabhängig davon, ob das in den Studienberichten oder in den Publikationen, die Sie gefunden haben, drin war oder nicht, ist das aus meiner Sicht ein schwerwiegendes Problem dieser Netzwerkmetaanalyse. Dazu können Sie vielleicht noch Stellung nehmen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Gleißner, bitte.

**Frau Gleißner (Biogen Idec):** Zu dem Thema Endpunkte. Es ist gewissermaßen limitiert durch das, was in den Publikationen veröffentlicht worden ist. Da haben Sie durchaus recht. Wir haben in unserer Netzwerkmetaanalyse bezüglich der Wirksamkeitsendpunkte in der jährlichen Schubrate konsistent eine Überlegenheit von Tecfidera versus der Vergleichstherapie zeigen können. Bezüglich der Sicherheitsendpunkte ist es grundsätzlich vergleichbar. Der Effektschätzer schwankt ein bisschen, das ist richtig, aber es ist grundsätzlich immer eine Vergleichbarkeit zu sehen. Insbesondere in der jährlichen Schubrate zeigen wir die signifikante Überlegenheit von Tecfidera, die konsistent in den Studien berichtet worden ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Direkte Nachfrage dazu, Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Sie sprechen im Grunde genommen genau das Problem an, das darin besteht: Sie sagen, wir haben bei der Schubrate konsistent die Überlegenheit gezeigt, und bei den Startendpunkten haben wir Vergleichbarkeit gezeigt. Das liegt ganz genau daran, dass die Konfidenzintervalle wegen der geringeren Power, die Sie für diese Startendpunkte aufbringen können, viel weiter sind. Deswegen sagen Sie: Vergleichbarkeit. Ich nenne Ihnen einmal ein Beispiel. Aus den Stellungnahmen geht hervor, dass Sie bei dem einzigen berichteten Endpunkt, Abbruch wegen UE, ein Konfidenzintervall beim relativen Risiko haben, das von 0,42 bis 1,94 läuft. Das ist viel weiter. Daraus schließen Sie die Vergleichbarkeit, im Gegensatz zu den Nutzenendpunkten, wo Sie viel engere Konfidenzintervalle haben, weil Sie mehr Studien haben. Genau das ist das Problem. Daraus zu schließen, dass es

vergleichbar ist, obwohl man gar nicht weiß, wo man sich bewegt, finde ich gewagt und auch einen echten Nachteil dieser Netzwerkmetaanalyse, insbesondere vor dem Hintergrund, dass Sie eine Direktvergleichssubstanz haben, wo Sie alle Endpunkte, auch die relevanten für Dimethylfumarat, im direkten Vergleich erhoben haben. Insofern ist das auch ein ganz großer Nachteil dieses methodischen Vorgehens.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kaiser direkt anschließend.

**Herr Dr. Kaiser:** Direkt anschließend daran und ergänzend. Herr Eyding hat eben die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse erwähnt, die Sie in Ihrer Stellungnahme übrigens nicht ergänzend ausgewertet hatten, ganz unabhängig davon, ob die ergänzenden Auswertungen überhaupt geeignet sind. Jedenfalls: Sie haben sie nicht zusätzlich noch ausgewertet. Sie waren bereits im Dossier bezüglich dieses Endpunkts unvollständig. Sie haben hier Ergebnisse einer Studie, die Sie selbst durchgeführt haben, wozu aber in einer Publikation die Ergebnisse nicht vollständig berichtet sind, auch in Ihrer Bewertung nicht vollständig aufgenommen, nämlich die Studie mit Interferon  $\beta$  1a, die MS-CRG-Studie. Ich gehe einmal ganz fest davon aus – es wäre zumindest sehr ungewöhnlich für eine solche Studie aus diesem Zeitraum –, dass auch in dieser Studie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erhoben worden sind. Das ist etwas völlig Übliches. Ich kann mir keine Arzneimittelstudie denken, wo schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nicht erhoben worden sind. Zu dieser Studie haben Sie keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet, obwohl Sie den Studienbericht haben. Wir können nicht die unveröffentlichten Daten verwenden, sofern Sie dem widersprechen. Also sowohl in dem Dossier als auch jetzt in der Stellungnahme sind Sie bezüglich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse unvollständig. Das passt auch zu dem, was ich eben schon gesagt habe: Auch der direkte Vergleich mit dem Glatirameracetatarm ist von Ihnen nach wie vor nicht berichtet worden, weder im Dossier noch in der Stellungnahme. Sie haben diese eigentlich relevanten Daten, die Sie sogar selber in den indirekten Vergleich einschließen, nicht berichtet. Der Verweis auf die Publikation hilft da nicht, denn die Publikation ist nicht vollständig.

**Frau Patel (Biogen Idec):** Ich wollte ganz kurz dazu sagen, dass wir die Daten schon offenlegen werden. Wir werden das noch unterschreiben, sodass man das anschauen kann und auch berichten kann. Frau Schicklmaier sagt vielleicht noch etwas zu den Nebenwirkungen.

**Frau Dr. Schicklmaier (Biogen Idec):** Was ich jetzt kommentieren kann, sind die unerwünschten Ereignisse aus den beiden Studien, aus unseren Zulassungsstudien. In denen ist die Rate an Studienabbruchern wegen unerwünschter Ereignisse im Rahmen von ein bisschen über 10 Prozent und damit recht ähnlich zu dem, was wir aus anderen Studien kennen. Wir haben hier nichts Ungewöhnliches gesehen in Bezug auf die Abbrecherrate.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Teupen, bitte.

**Frau Teupen:** Auch zu diesem Themenblock. Aus Patientensicht ist natürlich die Lebensqualität als patientenberichteter Endpunkt wichtig, aber natürlich auch so etwas wie Fatigue. Das Problem des indirekten Vergleiches trifft diesen Punkt ganz besonders. Vielleicht können Sie dazu etwas sagen, ob es in der Netzwerkanalyse überhaupt keine Daten dazu gab, die man hätte darlegen können.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Frau Gleißner, bitte.

**Frau Gleißner (Biogen Idec):** Zum Thema Lebensqualität haben Sie natürlich recht; den kann man im indirekten Vergleich nicht analysieren, weil es dafür die Daten in den Publikationen der Vergleichs-

therapie nicht gibt. Was ich Ihnen aber sagen kann, ist, dass wir in den Studien zu Dimethylfumarat die Lebensqualität mit erhoben haben, und zwar zum Beispiel mit Hilfe des SF-36. Beim SF-36 kann man feststellen, dass die Patienten, die Dimethylfumarat bekommen, eine Verbesserung des körperlichen Summenscores erzielen können unter DMF-Behandlung, während die Placebopatienten eine Verschlechterung erfahren. Dieser Unterschied ist auch im SF-36 signifikant.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller, bitte.

**Herr Dr. Chr. Müller:** Ich springe zurück, es tut mir leid, wenn wir ein bisschen springen. Ich wollte zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen etwas fragen. Ich konnte nicht so recht folgen. Herr Kaiser hat nach schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, also SUEs, gefragt, und Sie haben jetzt berichtet: Therapieabbrüche wegen UEs, Frau Dr. Schicklmaier, ist das richtig? Sie sind also nicht direkt darauf eingegangen, sondern Sie haben einen anderen Sicherheitsendpunkt berichtet.

**Frau Dr. Schicklmaier (Biogen Idec):** Um das nochmals klarzumachen: Die Abbrüche wegen schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sind eine Untergruppe derer, die ich als unerwünschte Ereignisse bezeichnet habe. Das ist in einem niedrigeren Rahmen vorgekommen. Schauen Sie beispielsweise die beiden hauptsächlichen Nebenwirkungen unseres Präparates Dimethylfumarat an, das sind der sogenannte Flush, also so eine Art Hitzewallung, und gastrointestinale Nebenwirkungen, die relativ häufig vorkommen. Zwischen 30 und 40 Prozent der Patienten können betroffen sein, in meist mäßiger bis leichter Ausprägung. Abbrecher aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in diesem Bereich haben wir im Bereich von 3 bis 4 Prozent zu diesen beiden Ereignissen.

(Frau Dr. Chr. Müller: Darf ich nochmals nachfragen?)

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

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich wollte nicht in Abrede stellen – ich kenne eher unerwünschte als schwerwiegende Ereignisse –, dass das ein relevanter Endpunkt ist. Aber wenn Sie wirklich die schwerwiegenden – bei Flush kann ich nicht so ganz folgen – erfasst haben, kann ich dem folgen. Bloß: Was ist, weil es ein absoluter Standard ist, mit den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen? Können Sie dazu etwas sagen, nicht zu der Subgruppe, die zum Therapieabbruch führt, sondern insgesamt? Da hat Herr Kaiser recht, das wird in jeder Studie erhoben, man muss ja, sonst kann man seiner Meldepflichtung nicht nachkommen, das wird auch ausgewertet, das ist absolute Grundlage. Habe ich Sie richtig verstanden, Frau Patel, dass da noch etwas freigegeben wird, dass wir diese Information bekommen, oder können Sie vielleicht jetzt hier schon etwas sagen?

**Frau Patel (Biogen Idec):** Bei den Daten, die freigegeben werden, geht es darum, dass das IQWiG immer gerne eine Freigabe hätte, alle Daten zu analysieren und zu veröffentlichen. Das müssen wir noch nachliefern, und das werden wir auch nachliefern.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Aber konkret hier etwas sagen wollen Sie nicht?

**Frau Gleißner (Biogen Idec):** Ich möchte noch kurz ergänzen zum Thema schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Wir haben diesen Endpunkt für die Dimethylfumarat-Studien im Dossier berichtet. Wir sehen hier ein Risk Ratio von 0,82. – So viel dazu. Es ist schon berichtet. Das einzige Problem in der Netzwerkmetaanalyse ist, wie schon erwähnt, es ist nicht auswertbar, weil wir die Daten für die Vergleichstherapie nicht haben, außer für eine einzige Studie.

**Frau Dr. Schicklmaier (Biogen Idec):** Wenn ich eines noch hinzufügen darf: Wenn Sie zusammengekommen eine Rate von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen aus den Dimethylfumarat-Studien möchten: Die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse liegen in etwa bei 1 bis 2 Prozent.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dr. Hälbig.

**Herr Dr. Hälbig:** Einen Safety-Aspekt möchte ich noch ansprechen, der bisher hier noch nicht adressiert wurde, und zwar die Lymphopenie bzw. Leukopenie. Wir wissen, dass es bisher keine berichteten Fälle unter dem Präparat gibt, wir wissen aber, unter Fumaderm gab es einige, wir kennen auch die besonderen Bedingungen, unter denen sie aufgetreten sind. Wir wissen auch, dass die pharmakologischen Unterschiede zwischen den beiden Substanzen möglicherweise relevant sind. Auf der anderen Seite ist klar geworden, insbesondere aus der CONFIRM-Studie, dass 5 Prozent der Patienten eine Lymphopenie bis unter 500 entwickeln. Uns scheint es ein Problem zu sein, dass bei Fumaderm in der Fachinformation Exitszenarien und -strategien mit recht hochfrequentem Monitoring vorgegeben sind, dass Abbruchkriterien vorgeschrieben sind und das Ganze bei DMF nicht der Fall ist. Könnten Sie dazu vielleicht kurz Stellung nehmen?

**Frau Patel (Biogen Idec):** Ich würde ganz gerne kurz darauf eingehen, dass Tecfidera und Fumaderm nicht das Gleiche sind. Fumaderm hat 50 Prozent zusätzliche Fumarsäureester. Die europäische Kommission hat ganz klar in der Zulassung von Tecfidera beschrieben, dass die verschiedenen Fumarsäureester unterschiedlich wirken. Nichtsdestotrotz werden wir noch kurz auf die Lymphopenie eingehen.

**Frau Dr. Schicklmaier (Biogen Idec):** Sie haben recht, und wir sehen das auch. Sie haben ganz richtig die Zahl zitiert mit ungefähr 6 Prozent der Patienten, die einen Abfall der Lymphozyten unter 500 haben. Nach dem Gesamtbild, das uns bisher vorliegt, haben wir in den beiden Studien gesehen, dass Lymphopenien oder Abfälle der Lymphozyten insgesamt bei ungefähr knapp 40 Prozent der Patienten auftreten. Im Allgemeinen fallen die Lymphozyten nicht so tief, dass sie aus dem Normbereich herausfallen. Im Mittel liegt das innerhalb der Normwerte. Der Lymphozytenabfall ist überwiegend im ersten Jahr der Studie langsam aufgetreten und hat sich dann stabilisiert. Diese Stabilisierung zieht sich übrigens fort auch durch unsere weiterführende Studie, die die Patienten aus der DEFINE und CONFIRM aufgenommen hat und von der wir in der nächsten Woche auf einem Kongress die Fünfjahresdaten zitieren werden. Die Stabilisierung im Mittel bleibt erhalten. Es fällt also nicht weiter ab. Nichtsdestotrotz gab es, wie gerade gesagt, vereinzelte Abfälle auch unter die Norm. Wir haben dem natürlich Rechnung getragen, indem wir in der Fachinformation darauf hinweisen, dass die Blutwerte kontrolliert werden sollten. Nachdem dieser Abfall sehr langsam und innerhalb des ersten Jahres stattfindet, haben wir jetzt gesagt, man soll die Blutwerte vor Einstellung auf das Präparat kontrollieren, dann nach sechs Monaten und im weiteren Verlauf alle sechs bis zwölf Monate oder natürlich, wenn es aus irgendeinem Grund klinisch indiziert ist. Es gibt auch Expertenmeinungen und -ratschläge, beispielsweise vom Kompetenznetz Multiple Sklerose, die durchaus eine häufigere Kontrolle vorsehen, was in keinem Fall schadet. Wir haben in der Fachinformation auch festgehalten, dass ein regelmäßiges Monitoring notwendig ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Hälbig zu einer Nachfrage, bitte.

**Herr Dr. Hälbig:** Ganz kurz zu diesem Punkt, weil Sie die Fachinformation adressieren. Bei Einschuss oder Therapiebeginn reicht im Prinzip ein sechs Monate altes BB bzw. Diff-BB aus. Damit soll

nach sechs Monaten weiterer Behandlung ein Follow-up gemacht werden. Das heißt, potenziell haben wir zwölf Monate zwischen den beiden Erhebungen. Das scheint mir bemerkenswert zu sein.

Der zweite Punkt. Wenn Sie auf die Mittelwerte und die Entwicklung über den Studienverlauf bei CONFIRM verweisen: Letztlich sind wir alle davon überzeugt, dass das nicht ein generelles Problem für die Mehrzahl der Patienten darstellt, sondern dass es ausgewählte individuelle Patienten sind, von denen wir nicht einmal alle Risikofaktoren kennen. Nichtsdestotrotz, angesichts der Daten, die Sie jetzt schon präsentieren können, denke ich, rechtfertigt das, was wir wissen, dass wir das Problem etwas ernster nehmen und ein höherfrequentes Monitoring, insbesondere frischere Daten zu Beginn der individuellen Therapie haben. – Danke schön.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Bitte schön, Frau Fasshauer.

**Frau Fasshauer:** Gerade auch in Ergänzung zu dem, was Herr Hälbig gesagt hat: Aus Patientensicht ist es eigentlich nicht vertretbar, wie es in den Fachinformationen steht, dass im Grunde genommen die Behandlung unter Aufsicht eines Arztes eingeleitet werden sollte, der Erfahrung in der Behandlung der Erkrankung besitzt. Zum Schutz des Patienten würde es auch bei der Vielzahl der neuen Medikamente wirklich wichtig sein, dass Einleitung und Überwachung der Behandlung durch eine Fachärztin/einen Facharzt für Neurologie oder eine Fachärztin/einen Facharzt für Nervenheilkunde erfolgt. Das wäre die Einschätzung der Patientenvertretung. Was hält das Pharmaunternehmen davon? Das würde ich gerne wissen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Lassen wir das gerade beantworten.

**Frau Patel (Biogen Idec):** Selbstverständlich sind wir auch dafür, dass es nur in neurologischer, in nervenärztlicher Hand erfolgt. Ich denke, Herr Gold wird dazu noch Stellung nehmen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Gold, bitte.

**Herr Prof. Gold (Klinikum Bochum):** Kurz zur angesprochenen Frage der Leukopenie. Durch die verzögerte Zulassung im EU-Raum haben wir in Bochum einen großen Andrang von Patienten gehabt, die argumentiert haben: Ihr kennt euch doch mit Fumaderm aus. Die Erstbeobachtung war auch in Bochum Ende der 90er-Jahre: Gebt uns bitte Fumaderm, bis Tecfidera da ist. Ich kann nur bestätigen, dass wir im Off-Label-Versuch nach jeweiliger Genehmigung durch die Krankenversicherung und der zuständigen Patienten eine hohe Variabilität der Leukopenie mit Fumaderm beobachtet haben, teilweise vertrugen die Patienten nur eine halbe Tablette pro Tag. Ich habe das auf die Äthylhydrogenfumaratkomponente, insgesamt 95 mg in den 215 mg, zurückgeführt. Viele der Patienten haben seit Februar auf Tecfidera umgestellt, und das Problem ist nicht mehr da. Ich glaube also, dass Fumaderm ein ganz anderes Maß an hämatologischen Nebenwirkungen hervorruft und dementsprechend auch die vier PMLs unter Fumaderm – einer ist in meiner Klinik behandelt worden – als Zeichen der hämatologischen Suppression zu werten sind.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Gold. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Dazu habe ich eine Nachfrage. Bei den Studien ist es ja aufgetreten, und da ist nicht Fumaderm eingesetzt worden, sondern Tecfidera. Oder habe ich das jetzt falsch verstanden?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Gold dazu.

**Herr Prof. Gold (Klinikum Bochum):** Noch einmal ganz kurz. Es ist eine ganz andere Qualität und Quantität. Es ist viel häufiger unter Fumaderm, und es ist auch wesentlich ausgeprägter. Die untere Grenze wird entsprechend der in der Dermatologie an 200.000 Patientenjahren erprobten Settings bei 500 Lymphozyten und 3.000 Leukozyten pro Mikroliter angesetzt. Unser Dermatologe hat uns beraten. Da sehen Sie bei Fumaderm schon unter der Regelmedikation fast bei jedem vierten Patienten solche niedrigen Werte. Das ist einfach die Frage der Quantität. Es ist selten aufgetreten. Die Zahlen schwanken zwischen 3 Prozent und 6 Prozent, so zum Beispiel in der von mir geleiteten DEFINE-Studie, wobei die 3 bis 6 Prozent ein einmaliger und kein persistierender Wert von Lymphopenie waren.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dazu noch Fragen, Anmerkungen? – Dann würde ich diesen Komplex abschließen und einfach in die Runde fragen. Wir haben noch eine Reihe von weiteren Stellungnahmen, auch von Klinikern, von Selbsthilfegruppen, von anderen pharmazeutischen Unternehmen. Wird von Ihnen noch ergänzender Vortrag zum schriftlichen Inhalt Ihrer Stellungnahme zu den Dingen, die jetzt hier diskutiert worden sind, gewünscht? – Wer möchte noch? – Ja, bitte schön, Herr Braune.

**Herr Prof. Braune (Neuro TransConcept):** Ich bin niedergelassener Neurologe in Prien am Chiemsee. Neben mir sitzt mein Kollege Michael Lang, Neurologe und Nervenarzt in Ulm. Wir sind heute hier als Vertreter von Neuro TransConcept. Neuro TransConcept ist ein Netzwerk niedergelassener Neurologen und Nervenärzte in Deutschland, etwa 100 Praxen, die sich einer qualifizierten neurologischen Versorgung verschrieben haben. Deswegen auch Zertifizierungsvorgänge extern, die Qualität in unserem Netz sichern. Einer unserer Commitments ist die Versorgungsforschung. Dazu betreiben wir Datenbanken für verschiedene chronische neurologische und psychiatrische Erkrankungen, unter anderem eben auch MS. In diesem Zusammenhang haben wir geschaut: Wie schaut nach den drei Monaten, in denen das Tecfidera in Deutschland verfügbar ist, der typische Tecfidera-Patient aus? Gibt es dafür überhaupt einen Bedarf, welche Patienten bekommen das letztlich? Wir haben das so gestaltet, dass wir jeweils Patienten betrachtet haben, die umgesetzt worden sind, von einer Disease Modifying Drug wie Interferon zum Beispiel auf Copaxone oder anderes Interferon oder in letzter Zeit eben auch auf DMF. Das ist der Gruppenvergleich, wo wir aus unserer Datenbank insgesamt 496 Patienten identifizieren konnten, die auf DMF umgesetzt wurden, 323 auf Interferon  $\beta$  1a, 312 auf 1b und 460 auf Copaxone, also insgesamt 1.591 Datensätze.

Wenn man die klinischen Charakteristika für die Patienten anschaut, die in dieser ganz frühen Phase nach der Verfügbarkeit im Markt DMF als Umsetzer bekommen haben, stellt man fest, es sind Patienten, die gut laufen. Es sind Patienten, die länger als in der Vergangenheit bei einem Wechsel von einem DMF auf ihrer Substanz waren, nämlich drei Jahre und mehr, die eine eher niedrige Schubrate im Vergleich zu bisherigen Umsetzern haben und die von ihrer Lebensqualität her eigentlich ganz gut dastehen. Über 80 Prozent der Patienten sind werktätig, vollschichtig tätig und haben einen niedrigen Grad der Behinderung.

Was wir aber feststellen, ist: Wenn es zur Umsetzung kommt, dann ist es im Wesentlichen nicht aufgrund einer Verschlechterung im Verlauf. Wir haben gesehen, dass nur bei 14 Prozent der Patienten im Jahr zuvor eine Verschlechterung im EDSS stattgefunden hat. Über 60 Prozent sind unverändert. Was wir aber sehen, ist, dass die Lebensqualität dieser Patienten im Jahr vorher deutlich einbricht. Somit spielt die Verträglichkeit, aber auch die Einstellung zu der bisherigen Disease Modifying Drug eine wesentliche Rolle für die Umstellung auf DMF.

Es ist also – zusammengefasst – so, dass der typische Patient, der bis jetzt DMF als Umstellung bekommen hat, geringe neurologische Defizite hat und zumeist ein normales privates und berufliches Leben führt, aber unter der bisherigen Therapie doch deutlich leidet, was zu einem messbaren Einbruch in der Lebensqualität führt. Es ist zu erwarten, dass wir aufgrund der oralen Therapieform, die mit DMF zur Verfügung steht, dem akzeptablen Sicherheitsprofil, das wir kennen, eine neue Möglichkeit haben, eine Therapieoption anzubieten, die die Patienten bei der Stange hält, die die Patienten auf Therapie hält, sodass wir langfristig das Ziel von Freedom of Disease Activity mit Unterstützung von DMF hoffentlich bei mehr Patienten erreichen können.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Braune. – Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Ich möchte ganz kurz nachfragen. Sie machen ein Register, haben Sie gerade gesagt. Sie haben Patienten systematisch befragt. Mit Lebensqualitätsbögen? Habe ich das richtig verstanden?

**Herr Prof. Braune (Neuro TransConcept):** Das ist keine Befragung, sondern es ist eine kontinuierliche In-time-Dokumentation. Wenn der Patient in der Sprechstunde ist, werden mit seinem Einverständnis die Daten erhoben, EDSS, Schubrate, Nebenwirkungen, MR-Daten und Ähnliches.

(Frau Teupen: Die Lebensqualität?)

– EQ-5D nehmen wir dafür als standardisiertes Tool.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Lang, bitte.

**Herr Dr. Lang (Neuro TransConcept):** Wir dokumentieren diesen EQ-5D über Jahre. Wir haben vor mehr als fünf Jahren damit begonnen und können deswegen in allen Bereichen Veränderungen dokumentieren und dann auch berechnen.

Vielleicht noch zur Diskussion vorher, als wir über Nebenwirkungen und Verlauf bei Patienten gesprochen haben. Ich habe in den letzten Monaten, seit der Zulassung, 98 Patienten eingestellt. Nur 3 Prozent haben abgebrochen. Das heißt, wenn wir über die Nebenwirkungen diskutieren, die in den Studien aufgefallen sind: In der alltäglichen Praxis, in einer Schwerpunktpraxis, in einer Praxis, in der man besonderen Wert auf die Therapietreue der Patienten legt und sich besondere Mühe gibt, die entsprechend aufzuklären, haben wir einen extrem geringen Abbruch an Patientenzahlen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wolff.

**Herr Wolff (Biogen Idec):** Ich wollte noch etwas näher auf einen Aspekt eingehen, der am Anfang schon angerissen wurde. Das ist die Durchführung einer Netzwerkmetaanalyse. Sicherlich würde man sich für jede Studie wünschen, dass es haufenweise Direktvergleiche gibt, die zusammengefasst werden können, sodass man nicht auf indirekte Verfahren zurückgreifen muss. Das ist klar. In diesem Fall war es so, dass es diesen einen Referenzarm gibt, der nicht dafür geeignet, nicht dafür gedacht, nicht dafür gepowert war, sodass die Netzwerkmetaanalyse hier benutzt wurde. Es wurden 14 Studien eingeschlossen. Wie ich vorhin schon angedeutet habe: Wie bei einer normalen Metaanalyse müssen bestimmte Voraussetzungen erfüllt sein. Das IQWiG hat in der Dossierbewertung darauf hingewiesen, dass da mehr Angaben vonnöten sind. Die sind in der Stellungnahme von Biogen Idec enthalten und sind sehr klar, also Ähnlichkeit, Heterogenität und Konsistenz.

Interessant finde ich, dass das IQWiG in der Dossierbewertung einen Hinweis auf eine andere Studie gegeben hat, die von Jones durchgeführt wurde, der darauf hinweist, dass eventuell ein anderes Mo-



dell möglich sein würde. Jetzt ist es so, dass das Modell, das initial eingereicht wurde, nicht erfunden wurde, sondern es wurde in der Vergangenheit publiziert, benutzt, verwendet, eingereicht. Der Unterschied zwischen den beiden Verfahren, ohne in statistische Genauigkeiten zu gehen, ist im Prinzip, wie die Variation zwischen den Behandlungsarmen berücksichtigt ist. Da gibt es kleinere Unterschiede zwischen diesen beiden Verfahren. Insofern macht es durchaus Sinn, weil wir einfach nicht wissen, welches das bessere Verfahren ist, beide Modelle zu rechnen und die Ergebnisse beider Verfahren darzustellen. Wenn man das tut, sieht man, dass auch die Ergebnisse dieser Berechnung, die quasi vom IQWiG vorgeschlagen wurde, immer noch in dieselbe Richtung zeigt, dass die auch statistisch signifikant ist für die schubrelevanten Endpunkte. Man könnte aus statistischer Sicht sagen, das leicht bessere Model Fit ist bei dem eingereichten Modell. Aber die Beobachtung, dass beide Modelle statistisch signifikante Vorteile für die schubrelevanten Endpunkte zeigen, erschien mir hier noch erwähnenswert.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Frau Malack.

**Frau Malack:** Ich wollte kurz auf die Herren Braune und Lang zurückkommen. Ihre Auswertung der Datenbank ist sicherlich ganz interessant, methodisch natürlich nicht von so hoher Qualität wie eine Studie oder eine indirekt vergleichende Studie, einfach aufgrund der Auswahl der Patienten. Zum anderen wollte ich darauf hinweisen, dass es sicherlich schwierig ist, die Daten schon jetzt zu vergleichen, weil Sie einerseits Patienten haben, die im Schnitt drei Jahre lang – so hatten Sie gesagt – ein Medikament bekommen haben und in der Endphase einen Einbruch der Lebensqualität hatten. Diese vergleichen Sie mit den ersten drei Monaten eines neuen Medikaments, von dem der Patient sicherlich viel erwartet. Es ist sicherlich interessanter, die Daten in drei Jahren miteinander zu vergleichen. Jetzt ist es wahrscheinlich eher schwierig, eine vernünftige Aussage zu machen.

**Herr Prof. Braune (Neuro TransConcept):** Aktuell sind wir sicher nicht in der Lage, zum Verlauf unter DMF etwas zu sagen. Daher zunächst einfach nur das Profil: Welchen Platz hat DMF jetzt im Markt gefunden, was für Patienten sind es, die dafür geeignet sind, die auch Interesse an der Substanz zeigen und bei denen die Therapie begonnen wird? Der Verlauf steht aus, das ist klar.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ich hatte das auch so verstanden, Frau Malack, dass hier gar nicht beansprucht worden ist, dass das auf Dauer vielleicht so bleibt. Entscheidend war – so hatte ich es verstanden –: Den Patienten ging es eigentlich gut, die waren gut eingestellt, aber die Interferon-Therapie hat nach drei Jahren Probleme gemacht. Deshalb hat die Lebensqualität gelitten. Dieser Mangel ist jetzt beseitigt. Eigentlich wäre vom Therapieregime, wenn man sich die Nebenwirkungen des Interferons wegdenkt, das ein optimal eingestellter Patient, wo man sagen kann: Okay, bis in alle Ewigkeit. Nicht mehr und nicht weniger ist, glaube ich, der Wert dessen, was Sie damit dokumentieren wollten. Ob und inwieweit das am Ende wissenschaftlich verwertbar ist, ist eine völlig andere Frage.

**Herr Prof. Braune (Neuro TransConcept):** Exakt, Herr Hecken, genau so war es gemeint. Wir sind im Alltag häufig überrascht, ehrlich gesagt, wie viel die Patienten unter den bisher verfügbaren Substanzen über die Zeit getragen haben, sei es der Fatigue-Komplex, was immer das ist, sei es auch im Systemischen, weil sie gesagt haben: Ich brauche die Substanz, ich muss auf der sicheren Seite sein, ich muss mein Leben leben. Häufig sehen wir erst nach dem Umsetzen, wo wir diesen ganzen Symptomkomplex gar nicht zu erwarten haben, überrascht, wie viel der Patient toleriert hat, ohne groß zu klagen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Tackenberg.

**Herr Dr. Tackenberg (Phillips-Universität Marburg):** Ich wollte zu dem Lymphopenieproblem grundsätzlich ergänzen. Wir haben von Nichtfachinformationsseite der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und des KKNMS eine Leitlinie herausgegeben, wo durchaus häufiger Blutbildkontrollen durchgeführt werden. Das Zweite ist, wir haben im Falle der Lymphopenien im Gegensatz zu anderen Nebenwirkungen bei anderen Präparaten einen ganz klaren Biomarker, der sehr einfach zu bestimmen ist. Insofern sehe ich für diese 3 bis 5 Prozent der Patienten zumindest in der ärztlichen Praxis nicht wirklich ein sicherheitsrelevantes Problem, wenn man denn oft genug kontrolliert.

Das Zweite, was ich ergänzen wollte, auch im Vergleich zu den Vorrednern: Auch ich habe bei inzwischen 120 auf Tecfidera eingestellten Patienten die Erfahrung gemacht, dass es eine eher bessere Verträglichkeit ist, auch was Flush und gastrointestinale Symptome angeht, im Vergleich zu den Studien. Es geht nicht nur um Abbrecher. Die sind sicherlich auch in der Größenordnung von zwei bis drei Patienten auf diese 120 gesehen. Aber insgesamt erscheint mir in der Befragung der Patienten, die in regelmäßigen Abständen kommen, insbesondere am Anfang alle vier bis sechs Wochen, es durchaus so, dass es in der ärztlichen Praxis tatsächlich so ist, dass die Patienten deutlich bessere Verträglichkeitsreports geben als das, was wir aus den Studien kennen, was die 30 Prozent, die Frau Dr. Schickmaier eben erwähnt hat, betrifft.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kaiser, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich komme auf den Punkt von Herrn Wolff zurück, den er eben aufgemacht hat. Sie hatten, Herr Hecken, in der Einleitung gesagt: Gibt es vielleicht noch konkrete Fragen zu den nachgereichten Daten? Ich möchte das gerne zum Anlass nehmen. Herr Wolff, Sie haben gesagt, Sie haben mit den Stellungnahmen verschiedene Analysen nachgereicht, um die Probleme zu adressieren. Wir stehen leider vor folgendem Sachverhalt: Wir haben mit dem alten Studienpool bzw. mit dem alten Modell die neue und korrekte Fragestellung, bezogen auf die zweckmäßige Vergleichstherapie, jetzt in Ihren Stellungnahmen adressiert. Sie haben die gemeinsame Analyse für den Wirkstoff gemacht, sprich: für die Fertigpräparate.

Die statistischen sonstigen Auswertungen, Analysen, haben Sie aber gerade nicht dafür gemacht, sondern wiederum nur separat. Die Rationale erschließt sich mir nicht. Sie haben gerade selbst gesagt, eigentlich müsste man die Sachen nebeneinander betrachten. Das muss man natürlich für die richtige Fragestellung machen und nicht isoliert. Dann erschließen sich auch manche Interpretationen Ihrerseits in den Stellungnahmen mir nicht. Vielleicht können Sie mir das näherbringen. Ich zitiere eine auf Seite 21. Da geht es um die Betrachtung von Kovariablen: Haben die in dem Gesamtkomplex „inhaltliche Ähnlichkeit“ einen Einfluss? Sie schreiben:

Auch führt die Betrachtung der Kovariable „Erkrankungsdauer“ zu keiner relevanten Änderung der Ergebnisse ...

Jetzt schaue ich mir Ihre Tabelle 21 in der Stellungnahme an. Die Kovariable „Erkrankungsdauer“ führt dazu, dass für die von Ihnen eröffnete Fragestellung der Unterschied bezüglich der Schübe nicht mehr statistisch signifikant ist. Ist das nicht eine relevante Änderung der Ergebnisse?

Darüber hinaus würde mich zusätzlich interessieren, wie Sie überhaupt auf die Auswahl der Kovariablen gekommen sind. Denn hier sind teilweise Variablen nicht dabei, von denen ich erwartet hätte, dass Sie die nehmen würden, weil sich bereits in Ihren eigenen Studien Effektmodifikationen zeigen. Was war der konkrete Weg zur Auswahl der Kovariablen?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Wolff direkt dazu. Konkrete Fragen bedürfen konkreter Antworten.

**Herr Wolff (Biogen Idec):** Genau dazu. Was in der Antwort dargestellt ist, ist tatsächlich, dass wir den Vorschlag aufgegriffen haben, das alte Modell mit dem neuen Modell zu vergleichen. Wir haben das neue Modell dargestellt und die Ergebnisse verglichen. Wie Herr Kaiser schon sagte, haben wir der Bitte Folge geleistet, die Interferon- $\alpha$ -1a-Gruppe gepoolt darzustellen. Das war immer noch ein Vorteil für DMF, wie besprochen. Sie fragten, wie in Tabelle 21 die Kovariablen ausgewählt wurden; hier wird Frau Gleißner vielleicht ergänzen. Das sind tatsächlich identifizierte relevante Kovariablen, die in den Studien berichtet wurden und zur Auswertung einfach vorlagen. Ihr Punkt, dass der EDSS-Wert nicht mehr statistisch signifikant ist – ich glaube, das war Ihre Aussage – – Sorry, die Schubrate, okay.

**Frau Gleißner (Biogen Idec):** Bei dem EDSS-Wert kann man sehen, dass die Signifikanz bei Anpassung der Kovariablen auf den EDSS tatsächlich differiert. Dazu möchte ich aber sagen, dass sich der Effektschätzer von 0,79 auf 0,84 verändert, also nicht so dramatisch. Die Signifikanz geht nur ganz knapp über die 1,0 drüber, 1,045. Die Kovariablen wurden ausgewählt, weil die in den Studien so vordefiniert waren.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser dazu.

**Herr Dr. Kaiser:** Wir sprechen jetzt also von knapp signifikant und knapp nicht signifikant. Das heißt, dass Ihre Ergebnisse im indirekten Vergleich für die Schübe knapp signifikant sind, interessiert nicht so, aber dass, wenn Sie die Kovariablen betrachten, es knapp nicht mehr signifikant ist, ist interessanter. Das kann ja nicht sein. Entweder man macht vernünftige Wissenschaft oder nicht. Das kann ja nicht die Argumentation sein. Ich wollte darauf hinaus, dass Sie in Ihrer Stellungnahme zu einer Kovariablen zitiert haben, wo sich der Effekt bezüglich der Qualität ändert, „keine statistische Signifikanz“, und Sie sagen, es gibt keine relevanten Änderungen. Ich habe mich gefragt, wie Sie darauf kommen. Das war für mich nicht nachvollziehbar.

Noch einmal zu den Kovariablen. Sie haben selber Studien durchgeführt mit DMF. Sie haben selber Subgruppenanalysen durchgeführt zu diesen Studien. Sie sehen in diesen Studien Effektmodifikationen, die Sie im Vergleich zu Placebo berichtet haben. Mir ist völlig unklar, welche dieser Effektmodifikationen Sie berücksichtigt und welche nicht berücksichtigt haben. Es ist klar, dass sie einige nicht berücksichtigt haben. Das kann man aus einem Abgleich Ihrer Analysen aus dem Dossier sehen. Mir ist völlig unklar, wie Sie zu dieser Auswahl gekommen sind. Was ist das konkrete Verfahren gewesen? Denn Sie haben gerade gesagt, was in den Studien untersucht worden ist. Sie können sich Ihr eigenes Dossier ansehen. Es ist viel mehr untersucht worden. Da finden Sie Effektmodifikatoren. Die sind in anderen Studien auch berichtet. Ich nehme einmal die Vorbehandlung. Das weiß man ja aus den anderen Studien. Das könnten Sie ganz gut analysieren. Sie haben die Daten Ihrer eigenen Studien. Mir ist Ihre Rationale tatsächlich unklar.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Möchte jemand etwas zur Rationale sagen? – Ja.

**Frau Gleißner (Biogen Idec):** Zu diesem Thema kann ich noch ergänzen, dass wir die gepoolten Analysen zu dieser Kovariablenanalyse gerne nachreichen können. Wir haben das jetzt gemacht und sehen, dass der Effekt konstant bleibt. Das können wir gerne nachreichen.

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

**Frau Bickel:** Ich möchte zu dem nachfragen, was Herr Kaiser eben angedeutet hatte. Wenn ich es richtig verstanden habe, haben Sie den gesamten Studienpool von Avonex und Rebif genommen. Aber Herr Kaiser hat gerade kritisiert, dass bestimmte statistische Analysen nur wieder auf dem Rebifpool durchgeführt wurden. Das erschließt sich mir jetzt nicht ganz. Könnten Sie das nochmals erläutern?

**Frau Gleißner (Biogen Idec):** Das meinte ich gerade: Diese Daten können wir gerne noch nachreichen. Die haben wir jetzt noch gemacht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Eyding, bitte.

**Herr Dr. Eyding:** Auch ich habe eine Interpretationsfrage. Diesmal geht es um den Modellvergleich, den Vergleich zwischen dem, was Sie initial im Dossier eingereicht haben, und dem, was nach IQWiG gefordert war oder wie Sie verstanden haben, was das IQWiG gefordert hätte. Ich habe die Tabellen am Anfang des Anhangs II so gelesen, dass die Effektschätzer zwischen Ihrem Modell und dem des IQWiG sehr stark voneinander abweichen. Wir haben in Ihren Analysen Effektschätzer, die um die 0,7/0,8 liegen. Bei den IQWiG-Analysen liegen sie bei 0,3/0,4. Sie schlussfolgern daraus, dass es keinen Unterschied macht, welches der beiden Modelle man verwendet. Ich nehme an, Sie schlussfolgern das daraus, dass bei manchen Endpunkten die Signifikanz da ist. Aber wenn man sich das genauer ansieht, stellt man fest, es gibt viele nicht mehr übereinstimmende Dinge. Ich frage mich wirklich, wie Sie dazu kommen, zu sagen, dass diese Unterschiede keinen Einfluss haben. Das würde ich Sie bitten zu kommentieren.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Wolff, bitte.

**Herr Wolff (Biogen Idec):** Das ist ein richtiger Hinweis. Interessanterweise, wenn man sich das anguckt, sind die – ich nenne es einmal so – durch das vom IQWiG vorgeschlagene Modell errechneten Effektschätzer eher stärker als die im ursprünglichen Modell berechneten. Meine Aussage beruhte darauf, dass die Effektschätzer schon auf derselben Seite liegen und dass die Konfidenzintervalle in den allermeisten Fällen immer noch auf der Seite von DMF sind, sprich: statistisch signifikante Ergebnisse gezeigt werden, durch beide Verfahren.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Eyding, bitte.

**Herr Dr. Eyding:** Eine kurze Nachfrage noch. Ich finde, die Effektschätzer, die beim IQWiG-Modell herauskommen, sind sehr groß. Ich habe mich gefragt, ob das wirklich richtig durchgeführt worden ist. Da sind Sie sich sicher? Denn es ist etwas, was man sonst in anderen veröffentlichten Netzwerken nicht sieht, dass die Effektschätzer so groß sind. Hier haben wir, was den Effektschätzer selber angeht, einen sehr großen Effekt. Das ist schon so gemacht worden, wie das IQWiG das erwartet hätte, und das würde das IQWiG auch so durchführen? Oder muss ich davon ausgehen, dass das irgendwie – keine Ahnung – nicht durchschaubar ist und man das im Moment nicht nachprüfen kann und wir das deswegen nicht prüfen können oder dass vielleicht sogar ein Fehler drinsteckt? Denn mir kommt es sehr unplausibel vor, dass es so stark voneinander abweicht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Wolff zur Frage der Plausibilität oder Unplausibilität, je nachdem.

**Herr Wolff (Biogen Idec):** Zum einen weise ich natürlich darauf hin, dass die Programmcodes, mit denen diese Berechnung durchgeführt wurde, alle eingereicht wurden. Das kann überprüft werden, das sollte kein Problem sein. Ich vermute, dass der unterschiedliche Schwerpunkt – das ist meine

persönliche Interpretation – der beiden Modelle, dass bei dem vom IQWiG vorgeschlagenen Modell der Random Effect auf den Behandlungseffekt noch stärker ausgeprägt ist, dazu führt, dass die Konfidenzintervalle tendenziell breiter sind und die Werte erstaunlicherweise extremer. Das wäre meine Interpretation. Aber interessant ist, dass die beiden Modelle, die unterschiedliche Schwerpunkte setzen, von Biogen Idec verwendet wurden bzw. vom IQWiG vorgeschlagen wurden, in dieselbe Richtung zeigen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Eine ganz kurze Nachfrage. Den Modellvergleich reichen Sie in den Stellungnahmen auch nur zu dem Endpunkt „jährliche Schubrate“ für den Pool ein. Für die anderen Analysen bleiben Sie bei der getrennten Darstellung ohne den Pool. Gibt es dafür einen bestimmten Grund? Also da machen Sie es getrennt für Rebif und Avonex. Gibt es einen Grund, weswegen Sie den Vergleich aller Endpunkte nicht auch für den Pool gemacht haben?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Frau Gleißner, bitte.

**Frau Gleißner (Biogen Idec):** Die Ergebnisse zu den gepoolten Daten haben wir im Nachgang noch gemacht, und die können wir auch einreichen. Die sind verfügbar, die haben wir in der Stellungnahme nicht drin, das ist richtig.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Eine kleine Nachfrage, weil es für mich jetzt nicht ganz klar wurde. Für die bisher im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertungen und Daten ist der Programmcode jetzt nachgereicht worden? Das ist richtig? Man kann das also überprüfen.

**Herr Wolff (Biogen Idec):** Ja.

(Frau Dr. Chr. Müller: Okay, danke!)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Wenn ich die Zulassungsstudien im Placebovergleich richtig gelesen habe, haben Sie bei der Behinderungsprogression kein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten Ihres Präparates gezeigt. Sind weitere Studien geplant – die Behinderungsprogression ist ein wichtiger Endpunkt –, dass Sie das nachweisen können, also längere Studien?

**Frau Dr. Schicklmaier (Biogen Idec):** In Bezug auf die Behinderungsprogression ist in der DEFINE-Studie eine signifikante Reduktion in Bezug auf die Behinderungsprogression nachgewiesen worden, in der CONFIRM-Studie nicht. Da haben Sie recht. Es ist ein wichtiger Endpunkt. Das ist zweifellos auch richtig. Im Moment kann ich nicht kommentieren, ob wir in dieser Hinsicht noch weitere Untersuchungen machen werden. Was wir mit Sicherheit sehen werden, ist, wie sich die Patienten im weiteren Verlauf verhalten, da wir sowohl die Patienten aus der DEFINE- als auch aus der CONFIRM-Studie weiter beobachten und da bereits eine weitere große Studie initiiert ist, die in Bezug auf Sicherheit und natürlich auch Wirksamkeit die Patienten betrachtet. Ich muss dazusagen, dass die jetzt nicht verblindet und randomisiert ist, sondern unter Normalbedingungen läuft.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Eine Nachfrage dazu: Das ist aber nur gegen Placebo gelaufen?

(Frau Dr. Schicklmaier (Biogen Idec) nickt)

– Okay. – Herr Professor Kieseier.

**Herr Prof. Kieseier (Universitätsklinikum Düsseldorf):** Sie haben einen ganz wichtigen Aspekt aufgezeigt: dass die Behinderungsprogression ein extrem wichtiger Endpunkt ist, aus Patientensicht, natürlich auch für den Arzt. Aber wir müssen einfach festhalten, dass es eine chronische, langsam vorschreitende Erkrankung mit großen Zeitspannen ist. Wir Ärzte sind in dem Konflikt, dass wir relativ kurze Zeitspannen bei diesen Patientenpopulationen sehen. Wenn ich auf die Kollegen aus Süddeutschland verweisen kann, die uns im Profil aufgezeigt haben, was sie für Patienten einstellen – das kann ich nur unterstreichen –, dann zeigt sich: Die Beobachtungszeiträume aus einer solchen Studie über zwei oder drei Jahre sind viel zu kurz. Das ist auch ein Phänomen, das wir bei den meisten Zulassungsstudien für die bereits etablierten Medikamente gesehen haben: dass eben dieser Endpunkt in der Kürze der Zeit schwer erreicht wird. Der relevante Endpunkt, den wir eigentlich betrachten, ist die Schubrate. Ich denke, das ist ein extrem wichtiger Endpunkt, an dem wir uns bei der Entscheidung hinsichtlich einer Therapie sehr stark orientieren; der Patient betrachtet das auch. Für den Patienten ist es wichtig, keine Schübe zu haben. Denn der Schub treibt letztendlich die Behinderung voran, und das ist ganz klar mit Lebensqualität assoziiert. Ich denke, es war richtig, dass man in der Kürze der Studien auf einen Endpunkt abhebt, der gut erreichbar ist und aufgrund der Struktur der Erkrankung betrachtbar ist, und das sind die Schübe.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Tackenberg.

**Herr Dr. Tackenberg (Phillips-Universität Marburg):** Vielleicht in Ergänzung dazu noch. In der Diskussion in der deutschen Neurologenschaft zum Thema „leitliniengerechte Definition von Risikopatienten“, die zum Beispiel unter einer bestehenden Therapie nicht stabil sind, richten wir uns aus genau dem Grund, den Herr Professor Kieseier gerade genannt hat, immer mehr danach, MRT-Aktivität und Schubrate heranzuziehen, um Therapieumstellungsoptionen zu diskutieren oder überhaupt Therapieeinstellungsoptionen zu diskutieren. Insofern ist das nicht nur ein studienrelevanter Endpunkt, sondern gewinnt für die praktische Behandlung von MS-Kranken sicherlich im Moment noch eine ganz besondere Bedeutung, wenn wir uns um Risikopatienten kümmern.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Herr Professor Ziemssen.

**Herr Prof. Ziemssen (Universitätsklinikum Carl Gustav Carus):** Wichtig ist vielleicht auch noch, aus Patientensicht zu sagen, dass es ein orales Medikament ist; das haben wir auch von den Kollegen von Neuro TransConcept gehört. Wenn ich zehn Jahre injiziert habe – woraus sich unsere Patienten rekrutieren –, wo es mit der Injektion nicht mehr geht, ist es sehr wichtig, und es gibt einen Mehrwert für den Patienten, wenn er sich nicht mehr injizieren kann.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Ich schaue in die Runde. Gibt es noch weitere Fragen? – Ja.

**Frau Dr. Osowski (Merck Serono):** Ich möchte einen Punkt aufgreifen, das ist die zweckmäßige Vergleichstherapie. Sie haben in dem Dossier zunächst diesen indirekten Vergleich nur gegen Rebif vorgelegt. Das wurde eben kritisiert, weil Avonex in diesem Punkt nicht berücksichtigt wurde. Ich möchte noch einmal darauf hinweisen, dass es sich zwar nach der ATC-Klassifizierung um einen ähnlichen Wirkstoff handelt, dass es aber signifikante Unterschiede zwischen Rebif und Avonex gibt, dass man von daher die Vollständigkeitsdiskussion, wenn in dem indirekten Vergleich nur Rebif berücksichtigt wird, für uns nicht nachvollziehbar ist. Es gibt sowohl eine Studie, die einen direkten Vergleich zwischen Rebif und Avonex mit signifikanten Unterschieden vorlegt, als auch einen aktuellen

Cochrane-Report, der ganz klar die Unterschiede im Bereich der Interferon- $\beta$ -1a-Präparate mit Überlegenheitsunterschieden herausbekommt. Von daher kann ich diesen Punkt der Unvollständigkeit nicht nachvollziehen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Lang, bitte.

**Herr Dr. Lang (Neuro TransConcept):** Ich möchte das, was Herr Professor Ziemssen gerade gesagt hat, unterstreichen. Es ist schon bedeutsam, dass wir hier eine orale Therapie haben. Es ist ein echter Mehrwert für die Patienten, die mehr als zehn Jahre therapiert werden müssen. Ich übersehe in meiner Praxis auch 15 und 20 Jahre MS-Therapie seit 1995. Es gibt ein weiteres orales Medikament, nämlich Aubagio – das wurde heute schon erwähnt –, es ist aber nicht vergleichbar, weil es ein ganz anderes Patientenkollektiv anspricht. Wir können es nicht so einsetzen, wie wir das Tecfidera einsetzen können. Es ist wichtig, dass wir die Therapietreue, die für den langfristigen Erfolg der Patienten notwendig ist, mit Substanzen ergänzen können oder die Patienten weiter behandeln können, die nach 10, 15 oder 20 Jahren nicht mehr spritzen können. Sie brauchen weiter ihre Therapie. Dazu brauchen wir die Option der oralen Therapie. Deswegen ist es ein echter Mehrwert für unsere Patienten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Gibt es weitere Wortmeldungen? – Herr Eyding, bitte.

**Herr Dr. Eyding:** Ich habe eine ganz kurze Nachfrage an Herrn Lang: Wieso ist das Teriflunomid für ein anderes Patientenkollektiv vorgesehen als Tecfidera? Aus der Zulassung kann ich das nicht so sehen.

**Herr Dr. Lang (Neuro TransConcept):** Für mich gibt es einen gravierenden Unterschied. Das Tecfidera hat eine andere Halbwertszeit als das Aubagio zum Beispiel. Ich tue mich schwer, einer jungen Frau, die vielleicht 30 ist, zehn Jahre MS hat und einen Kinderwunsch hat, Aubagio zu geben, mit dem Problem des Auswaschens wegen der langen Halbwertszeit des Präparats. Deswegen sage ich: Es gibt schon Unterschiede in der Einsetzbarkeit. Da ist der Vorteil von Tecfidera ganz evident.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Weitere Fragen? – Frau Dr. Nahnauer.

**Frau Dr. Nahnauer:** Sie sprachen gerade die Schwangerschaft an. Aber mit Tecfidera haben Sie auch Probleme in der Schwangerschaft, es ist auch nicht einsetzbar. Das habe ich jetzt nicht verstanden. Ist das der einzige Unterschied?

**Herr Dr. Lang (Neuro TransConcept):** Das Tecfidera hat eine deutlich kürzere Halbwertszeit. Es ist auf alle Fälle schneller draußen, als ich das Aubagio auswaschen kann. Wie schnell merkt eine junge Frau, dass sie schwanger ist? Es kann sein, dass die Schwangerschaft schon drei, vier Wochen besteht, bis die Frau das merkt. Da bin ich mit einem Medikament wie Tecfidera besser bedient als mit einem Medikament wie Aubagio, wo ich noch auswaschen muss.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, Sie wollten dazu noch etwas anmerken?

**Frau Dr. Chr. Müller:** Nur eine kleine Ergänzung. – Das könnte man theoretisch annehmen. Aber man weiß es nicht wirklich, je nachdem, welche sensible Phase da gerade greift. Kritisch ist es in jedem Fall, wenn es eine Schwangerschaft ist, die unter der Therapie stattfindet.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Dann sehe ich jetzt keine Wortmeldungen mehr. Ich will noch kurz auf das eingehen, was Medac im schriftlichen Stellungnahmeverfahren angeführt hat, damit wir das auch im Protokoll haben. Es wurde darauf hingewiesen, dass das Verfahren hier nicht fristgerecht begonnen wurde. Ich will dazu eine Erklärung geben. Es hat eine sehr längliche Befassung des G-BA über die Fragestellung gegeben: Besteht überhaupt Dossierpflicht oder nicht? Das heißt, es geht nicht um die Frage, ob der pharmazeutische Unternehmer irgendetwas verabsäumt hat. Der pharmazeutische Unternehmer hat aus von uns am Ende nachvollziehbaren Gründen dargelegt, dass er trotz aller Zweifel, die wir hatten, schon einen neuen Wirkstoff als gegeben ansieht. Das hat zu den Verzögerungen geführt. Das ist wiederum etwas, was mich ein bisschen erstaunt mit Blick darauf, dass nach meinem Eindruck hier Daten – wir haben heute noch mehrere Ankündigungen gehört – salamimäßig vorgelegt werden. Wenn wir einen pharmazeutischen Unternehmer überfallen, der nicht auf ein Dossier eingestellt ist, und sagen: Ihr müsst ein Dossier vorlegen, kann es zu irgendwelchen Problemen kommen, dann ist das ein anderer Sachverhalt, als wenn es eine lange Auseinandersetzung über die Frage gegeben hat, ob Dossierpflicht besteht oder nicht, und der pU die Dossierpflicht aus nachvollziehbaren Gründen will und wir erleben müssen, dass heute in dieser Anhörung bei verschiedenen Punkten gesagt wird: Jetzt haben wir aber bestimmte Daten, die wir noch zur Verfügung stellen können, da geben wir noch eine Freigabeerklärung etc. pp. Das ist, glaube ich, ein bisschen unglücklich vom gesamten Verlauf, weil bei mir ein relativ gutes Restgefühl verbleibt, das wir hoffentlich aufklären können, wenn wir das möglicherweise noch anschauen, was nachgeliefert worden ist.

Ich würde gerne dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, drei, vier Takte reüssierend zu sagen, wenn Sie das möchten. Andernfalls würde ich dann die Anhörung schließen. Möchte von Ihnen jemand etwas sagen? – Bitte schön, Frau Patel.

**Frau Patel (Biogen Idec):** Wir bedanken uns von Biogen Idec für die Anhörung heute hier in der Geschäftsstelle. Ich möchte noch einmal sagen: Wir hatten keine klassische Head-to-Head-Studie und deswegen den Vergleich zwischen der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Tecfidera mittels Netzwerkmetaanalyse gemacht. Wir sind gestartet mit dem Anspruch, einen Zusatznutzen aufgrund der Schubendpunkte zu haben, um 20 Prozent verbesserte Ergebnisse. Wir haben die Ergebnisse nach der IQWiG-Methode noch einmal überprüft und eingereicht, und die bleiben zugunsten von Tecfidera statistisch signifikant in diesem Endpunkt. Das spricht für einen robusten Zusatznutzen in Bezug auf die Schubendpunkte. Tecfidera ist das zehnte neue MS-Medikament auf dem Markt und das dritte orale.

Was ist so besonders an Tecfidera? Bis jetzt haben wir bei der schubförmigen MS Medikamente mit moderater Wirksamkeit und guter Sicherheit auf dem Markt, oder wir haben Medikamente mit guter Wirksamkeit und nicht unkritischer Sicherheit. Bei Tecfidera haben wir ein Arzneimittel, das eine gute Wirksamkeit und gute Sicherheit hat, und dazu ist es noch oral. Das scheint genau das zu sein, was Patienten wollen und weswegen es so gut angenommen wird. Genau darin besteht der Zusatznutzen von Tecfidera. – Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Patel, herzlichen Dank allen, die hier waren und sich an der aus meiner Sicht spannenden Diskussion beteiligt haben. Wir werden das jetzt abzuwägen haben. Wie gesagt, wir sehen uns beim nächsten Wirkstoff vielleicht in geringfügig anderer Besetzung wieder. Guten Heimweg!

Schluss der Anhörung: 11.39 Uhr