

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Fingolimod**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 11. November 2014  
von 10.06 Uhr bis 11.11 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Fuchs  
Herr Dr. Kress  
Frau Rämsch  
Herr Dr. Wasmuth

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH:**

Herr Dr. Erdmann  
Herr Bahr (nicht anwesend)

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Genzyme GmbH:**

Frau Dr. Dörner  
Frau Dr. Claes

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Ratiopharm GmbH:**

Herr Königs  
Herr Brandenburg

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

Frau Dr. Osowski

Angemeldeter Teilnehmer für die **TU Dresden:**

Herr Prof. Dr. Kugler

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Teva GmbH:**

Herr Dr. Fendji  
Herr Zanders

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

Frau Patel  
Frau Gleißner

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

Herr Dr. Rasch

Angemeldete Teilnehmerin für das **Jüdische Krankenhaus Berlin:**

Frau Prof. Dr. Haas

Angemeldeter Teilnehmer für die **DRK Kamillus Klinik Asbach:**

Herr Dr. Pöhlau

Beginn der Anhörung: 10.06 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Sehr geehrte Damen und Herren! Ich begrüße Sie ganz herzlich in der 113. Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel. Ich heiße Sie ganz herzlich willkommen zu der mündlichen Anhörung zum Thema Fingolimod, Handelsname Gilenya, zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender multipler Sklerose mit einem neuen Anwendungsgebiet. Mancher von Ihnen wird das Verfahren hier im Unterausschuss kennen. Trotzdem erlauben Sie mir ein paar Hinweise, zunächst einmal diesen Hinweis: Sie sehen heute Herrn Hecken nicht. Er hat mich gebeten, ihn zu vertreten. Ich bin sogenannter benannter Vertreter von Herrn Hecken. Herr Hecken ist vom Gesundheitsausschuss des Deutschen Bundestages gebeten worden, an einer ganztägigen Anhörung zum Versorgungsstärkungsgesetz teilzunehmen. Deswegen sehen Sie mich heute an dieser Stelle.

Ein Hinweis zum Verfahren. Ich sage das bewusst auch für diejenigen, die das Verfahren kennen. Es wird ein Wortprotokoll geführt. Meine Bitte wäre insofern, wenn Sie sich nachher zu Wort melden, bei dem einzelnen Beitrag jeweils Ihren Namen und die Institution, die Organisation oder das Unternehmen zu nennen, das Sie vertreten, damit das im Protokoll richtig vermerkt werden kann und die Äußerungen richtig zugeordnet sind.

Für das Protokoll stelle ich fest, wer erschienen ist. Ich lese die mir zur Verfügung gestellte Liste vor. Die Reihenfolge ist ohne Ansehen von Rang, Namen und Institution. Ich fange an mit den Vertretern des pharmazeutischen Unternehmens Novartis Pharma. Ich begrüße Herrn Dr. Fuchs, Herrn Dr. Kress, Frau Rämisch und Herrn Dr. Wasmuth. Für Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH begrüße ich Herrn Dr. Erdmann, der Herr Johannes vertritt. Herr Bahr ist nicht erschienen; er ist wohl erkrankt. Von der Genzyme GmbH begrüße ich Frau Dr. Dörner und Frau Dr. Claes, von Ratiopharm Herr Königs und Herrn Brandenburg. Die Vertreterin von Merck Serono fehlt noch; sie kommt hoffentlich später. Dann begrüße ich Herrn Professor Kugler von der TU Dresden. Von der Teva GmbH begrüße ich Herrn Dr. Fendji und Herrn Zanders, für die Biogen Idec GmbH Frau Patel und Frau Gleißner, für den vfa, den Verband Forschender Arzneimittelhersteller, Herrn Dr. Rasch. Es fehlt noch Frau Professor Haas vom Jüdischen Krankenhaus in Berlin. Ich hoffe, dass sie noch kommt.

Ich steige von mir aus in die Thematik der heutigen Anhörung ein. Zunächst ein Hinweis auch für das Protokoll: Schriftlich Stellung genommen haben Novartis Pharma, Medac, Genzyme, Ratiopharm, Merck Serono, Herr Professor Kugler, Teva, Biogen Idec, der vfa, von der Uniklinik Münster Herr Professor Wiendl, ebenso von der Uniklinik Münster Herr Professor Meuth, von der Klinik Asbach Herr Dr. Pöhlau und Frau Professor Haas vom Jüdischen Krankenhaus in Berlin.

Meine Bitte wäre, wenn wir in die mündliche Anhörung einsteigen, dass Sie, wenn Sie sich äußern – das geht auch in Richtung Novartis –, nicht die Stellungnahme tutti completti von A bis Z vorlesen. Sie können davon ausgehen, dass alle Stellungnahmen reflektiert sind, dass man sie gelesen hat und sich damit beschäftigt hat. Insofern wäre meine Bitte, sich auf die wesentlichen Dinge zu konzentrieren. Es ist Ihnen aber selbstverständlich unbenommen, alle Aspekte, die Sie für angebracht halten, in dieser mündlichen Anhörung zu thematisieren. Ich könnte mir aber vorstellen – so mein Fahrplan –, dass es insbesondere um die Thematik der Subpopulationen geht, um das Thema: Ist die richtige ZVT gewählt worden? Da hat es eine kritische Auseinandersetzung mit dem IQWiG gegeben. Dann dürfte es um das Thema Ausschluss von Endpunkten aufgrund von zu großen Unterschieden in den nicht berücksichtigten Anteilen zwischen den Behandlungsarmen, Unklarheiten zum verwendeten

Fragebogen zur Fatigue, mittlerweile auch Anmerkungen zu fehlenden Daten zu unerwünschten Ereignissen und ganz am Ende vielleicht um das Thema Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie gehen. Das sind die Punkte, die mir bei der Durchsicht der schriftlichen Stellungnahmen aufgefallen sind. Meine Bitte wäre hauptsächlich an Novartis – ich habe gehört, dass Sie Daten nachgereicht haben –, auch das mit der Kernaussage zu thematisieren, um es in das Verfahren einzubringen.

Ich würde jetzt gerne die mündliche Anhörung eröffnen. Es ist Usus, dass zunächst einmal dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit gegeben wird, eine grundsätzliche Einleitung zu machen und Stellung zu nehmen. Ist das gewünscht, und wer von Ihnen fängt an? – Herr Kress, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Kress (Novartis Pharma):** Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vöcking! Vielen Dank für die Einladung zu dieser mündlichen Anhörung. Ich würde gerne am Anfang meine Kollegen und die Kollegin vorstellen. Frau Christiane Rämisch ist für statistische Fragestellungen zuständig, Herr Alexander Fuchs kommt aus der Medizin, Herr Timo Wasmuth aus der Gesundheitsökonomie. Ich selbst bin Mediziner und leite den Bereich Market Access bei Novartis.

Danke, dass wir zu Beginn der mündlichen Anhörung zur IQWiG-Bewertung, die uns vorliegt, Stellung nehmen können.

Einleitend würde ich gerne ein paar Worte zur Zulassungserweiterung sagen. Sie ist der Ausgangspunkt dieser Nutzenbewertung. Die Behandlung mit Fingolimod ist seit Mai 2014 zugelassen nach jeder krankheitsmodifizierenden Therapie. Zuvor konnten ausschließlich Patienten nach Versagen einer Interferontherapie auf Fingolimod umgestellt werden. Alle Patienten, die nicht ausreichend auf eine andere Therapie wie zum Beispiel Dimethylfumarat oder Teriflunomid ansprechen, hätten erst auf ein Interferon umgestellt werden müssen, bevor Fingolimod indiziert gewesen wäre. Wie im EPAR von Fingolimod beschrieben ist, gibt es keine Daten, die zeigen, dass dieser gerade beschriebene Zwischenschritt einen Vorteil für die Patienten bringt.

Das wissenschaftliche Gremium der EMA, das CHMP, sieht in der Möglichkeit, früh auf eine potenziell wirksamere Therapie zu wechseln, einen Nutzen für die Patienten, anstatt unnötig zwischen Therapien mit ähnlicher Wirkstärke zu wechseln. Für die erteilte Zulassungserweiterung wurden vom CHMP neue Datenanalysen von drei Phase-III-Studien, die vorliegen, bezüglich mit Interferon und Glatirameracetat vorbehandelten Patienten als ausreichend erachtet. Das CHMP ist der Meinung, dass ein Nutzen von Fingolimod bei mit Glatirameracetat vorbehandelten Patienten erwiesen ist. Außerdem sei es wissenschaftlich plausibel, sagt das CHMP, davon auszugehen, dass Fingolimod auch bei Versagen der neuen Basistherapien, wie zum Beispiel Dimethylfumarat oder Teriflunomid, wirksam ist. Es wird vonseiten der EMA als nicht sinnvoll erachtet, Daten für jede zugelassene Therapie zu fordern. Somit fokussiert das eingereichte Dossier auf Auswertungen der TRANSFORMS-Studie, einer direkt vergleichenden Phase-III-Studie gegen Interferon beta-1a.

Wir möchten uns heute in dieser Anhörung auf die im Dossier dargestellten Daten derjenigen Patienten konzentrieren, die nicht ausreichend mit einem Interferon beta vorbehandelt wurden, also weniger als ein Jahr. Aus formalen Gründen wurden diese Daten weder bei der Erstbewertung von Fingolimod vor zweieinhalb Jahren noch beim vorliegenden Dossier berücksichtigt. Die neu ausgewerteten Daten zeigen einen Zusatznutzen für diese Patienten und sollten daher in diesem Verfahren in die Bewertung einbezogen werden.

Auf Patienten, die ausreichend mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelt wurden, also länger als ein Jahr, möchte ich an dieser Stelle nicht weiter eingehen. Patienten mit schnell fort-

schreitender schwerer schubförmiger multipler Sklerose sind nicht Gegenstand der Indikationserweiterung und daher auch nicht Gegenstand der heutigen Bewertung.

Lassen sie uns bitte kurz die Daten der mit Interferon vorbehandelten Patienten von unter einem Jahr, also der nicht vollständig vorbehandelten Patienten, genauer anschauen. Diese Daten zeigen, dass Fingolimod im Vergleich zu Interferon beta-1a die jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe signifikant um 39 Prozent reduziert. Zu einem MS-Schub kann man sagen, dass für viele Patienten das ein einschneidendes Ereignis ist, da diese Schübe mit patientenrelevanten Symptomen wie zum Beispiel Sehstörungen oder Gangstörungen einhergehen und zu bleibenden Behinderungen führen können.

Die Daten zeigen zum Zweiten, dass Fingolimod im Vergleich zu Interferon beta-1a die kognitive Funktion signifikant verbessert. Zu kognitiven Einschränkungen kann man sagen, sie sind ein häufiges Symptom bei der multiplen Sklerose, das bereits früh in der Erkrankung auftritt. Sie können eine große Belastung für den einzelnen Patienten und auch für die Gesellschaft darstellen, da sie eine Einschränkung für den Patienten in seiner Berufsfähigkeit, seinen sozialen Interaktionen und den Aktivitäten des täglichen Lebens darstellen.

Drittens zeigen diese Daten, dass unter Fingolimod im Vergleich zu Interferon beta-1a die Inzidenz der grippeähnlichen Symptome signifikant reduziert ist. Dieser Endpunkt wurde bereits in der Erstbewertung von Fingolimod als patientenrelevant anerkannt. Grippeähnliche Symptome führen bei Patienten in den ersten Tagen nach Interferoninjektionen zu Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Arbeitsausfall und eingeschränkter Teilnahme am sozialen Leben.

Der patientenrelevante Vorteil in der Lebensqualität der Patienten durch die orale Gabe von Fingolimod im Vergleich zu den injizierbaren Basistherapien ließ sich aufgrund des Studiendesigns der TRANSFORMS-Studie leider nicht nachweisen. Es ist hier ein Double-Dummy-Design angewendet worden, das heißt die gleichzeitige Gabe der oralen Applikation und der Spritze, jeweils mit Verum und Placebo. Somit ließ sich hier ein Unterschied nicht darstellen. Dieses Studiendesign wurde bewusst gewählt, um den Zusatznutzen des Wirkstoffs und nicht allein den des Applikationsweges zu zeigen.

Daten mit Vortherapien außer Interferon beta innerhalb der Population der nicht vollständig vorbehandelten Patienten, also weniger als ein Jahr, können von uns aus ethischen Gründen nach Ablehnung der federführenden Ethikkommission nicht erhoben werden und liegen uns daher leider auch nicht vor und werden auch zukünftig nicht vorliegen können.

Das IQWiG bezieht die Neubewertung allerdings lediglich auf Patienten, die mit einer anderen Therapie als Interferon beta eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen. Begründet wird dieses Vorgehen damit, dass die mit Interferon vorbehandelten Patienten bereits Gegenstand der Erstbewertung waren.

Somit werden erneut aus formalen Gründen relevante Daten nicht in die Bewertung einbezogen, die jedoch, wie gerade dargestellt, einen patientenrelevanten Zusatznutzen von Fingolimod zeigen. Daher möchten wir Sie heute bitten, diese Daten doch noch in dem laufenden Verfahren von Fingolimod zu bewerten und in die Beschlussfassung über den Zusatznutzen einzubeziehen. – Vielen Dank.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Herr Kress. – Gibt es aus Ihren Reihen noch ergänzende Hinweise zu dem einen oder anderen Thema? Ich würde von mir aus sonst gerne einen oder zwei Punkte ansprechen, zum Beispiel das Thema des Fragebogens zur Fatigue. Es ist moniert worden, dass es da Unklarheiten gebe. Vielleicht können Sie das noch etwas erläutern. – Sie müssen es nicht. Das ist eine Frage, die bei mir aufgetaucht war. Ich will aber den anderen Teilnehmern nicht vorgreifen.

**Frau Rämisch (Novartis Pharma):** Zu dieser Frage möchte ich kurz etwas sagen. Das haben wir in der Stellungnahme schon ausgeführt. Es ist einfach so, dass der Fragebogen mFIS, während die Studie gelaufen ist, noch validiert wurde. Dadurch haben sich Änderungen ergeben. Letztlich ist der mFIS im Studienbericht und auch im Dossier als UFIS ausgewertet worden. Das heißt, es wurde nur eine reduzierte Anzahl von Fragen ausgewertet. Die Anzahl der Antwortkategorien wurde auch um eine reduziert.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Nach meinem Stand wurde von 39 auf nur 22 Items gegangen. Es war mehr als eine. Richtig? Dann wurde das – so habe ich es den Unterlagen entnommen – wieder umgerechnet.

**Frau Rämisch (Novartis Pharma):** Genau. Die Anzahl der Fragen wurde von 39 auf 22 Items vom mFIS zum UFIS reduziert. Dann ist auch die Anzahl der Antwortkategorien reduziert worden. Für die einzelnen Fragen hat man verschiedene Antwortkategorien, und die ist – um eins – auch reduziert worden.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Frage an das Gremium: Gibt es von dort Fragen? – Herr Kaiser hat sich zunächst gemeldet.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich würde gerne bei diesem Fragebogen bleiben. Den mFIS-Fragebogen gibt es schon ein bisschen länger. Mir ist nicht klar, welchen mFIS-Fragebogen Sie meinen. Das, worauf Sie referenzieren und was Sie zitieren, ist ein Fragebogen, den es schon seit Ende der 90er-Jahre gibt, der hat 21 Fragen. Er ist aus dem FIS-Fragebogen hervorgegangen, in dem doppelte Fragen eliminiert wurden. Sonst ist nichts gemacht worden. Ich kenne keinen Fragebogen mFIS mit 39 Fragen. Die Zitate, die Sie im Dossier erwähnen, referenzieren auf den bekannten mFIS-Fragebogen mit 21 Fragen. Vielleicht können Sie darstellen, welchen konkreten Fragebogen mit 39 Fragen Sie verwendet haben wollen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wer antwortet? Frau Rämisch nochmals oder Herr Kress, wer von Ihnen? – Sie dürfen auch gar nicht antworten. – Herr Fuchs.

**Herr Dr. Fuchs (Novartis Pharma):** Wir wollen gerne antworten. Ich glaube, der wesentliche Aspekt ist der, dass wir im Dossier den gleichen Fragebogen verwendet haben, der auch in der Auswertung der klinischen Studie, der TRANSFORMS, eingesetzt wurde. Es gab offensichtlich ein Missverständnis bei der Erstellung des Dossiers. Es ist der gleiche Fragebogen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Kaiser, eine Nachfrage.

**Herr Kaiser:** Das ist nicht so ganz einfach. Denn man muss natürlich prüfen, ob der Fragebogen, den Sie verwendet haben, auch validiert worden ist. So einfach mit 39 Fragen mit unterschiedlichen Antwortkategorien, fünf Antwortmöglichkeiten irgendwie auf einen Fragebogen mit 21 Fragen und vier Antwortmöglichkeiten herunterzurechnen, hat nichts damit zu tun, dass man hier einen validierten Fragebogen verwendet. Deswegen noch einmal die konkrete Frage: Was meinen Sie mit dem mFIS-Fragebogen, 39 Fragen? Mir ist er nicht bekannt. Ich habe eine Vermutung; die kann ich vielleicht auch äußern. Dann können Sie sie möglicherweise bestätigen. Sie haben in Ihrer Stellungnahme eine Validierungspublikation zum UFIS-Fragebogen genannt. Diese Validierung des UFIS wurde auf Basis des FIS mit mehreren Zwischenschritten durchgeführt. In einem ersten Zwischenschritt wurden doppelte Fragen des FIS eliminiert. Gleichzeitig wurden mit Fokusgruppen bei Patienten mit multipler Sklerose neue Fragen ergänzt. Daraus resultierten 39 Fragen. Das ist die einzige Situation, wo mir

die Zahl 39 begegnet ist. Möglicherweise haben Sie also eine Zwischenstufe der UFIS-Entwicklung aus dem FIS in Ihrer Studie verwendet. Dann ging die Entwicklung des UFIS weiter. Dann haben Sie am Ende möglicherweise den UFIS auf Basis der Erhebungen ausgewertet, die Sie mit der Zwischenversion der UFIS-Validierung genommen haben. Das ist natürlich hochproblematisch, weil in der weiteren Entwicklung weitere Fragen eliminiert worden sind, Antwortkategorien geändert worden sind, Formulierungen der Fragen geändert worden sind. Vielleicht können Sie doch noch einmal weg von der Aussage: „Ach, das war ein Missverständnis im Dossier“, hin zum Inhalt kommen und sagen: Was genau haben Sie gemacht?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Das, was Sie angesprochen haben, nannte ich bei mir „umrechnen“.

(Herr Dr. Kaiser: Aber von wo?)

– Deswegen wollte ich es hinterfragen. – Herr Fuchs, wollen Sie noch einmal eine Antwort versuchen?

**Herr Dr. Kress (Novartis Pharma):** Einen kurzen Moment brauchen wir noch.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wir können, wenn Sie wollen und noch etwas mehr darüber nachdenken wollen, die Antwort etwas zurückstellen. Oder wollen Sie jetzt antworten? – Herr Kress.

**Herr Dr. Kress (Novartis Pharma):** Wir antworten gleich darauf. Bevor wir mit der Antwort weitermachen, kann ich noch sagen, dass das natürlich eine relevante Frage ist. Ich möchte nur klarstellen, dass keiner der Punkte, bei denen wir vorher angedeutet haben, dass wir dort einen Zusatznutzen sehen, im Zusammenhang mit diesem Fragebogen steht. Deshalb ist es trotzdem wichtig, diese Frage zu klären, die hier im Raum steht.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Herr Fuchs.

**Herr Dr. Fuchs (Novartis Pharma):** Wir müssen die Frage zurückstellen. Wir werden Ihnen eine ausführliche Antwort zu diesem Punkt zukommen lassen. Ich kann im Moment nur so viel sagen: Wir sind in der Studie mit dem UFIS gestartet und haben es entsprechend umgewandelt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Fuchs, wann wollen Sie die Antwort geben? Am Ende der Anhörung? Ich denke im Grunde an den Verfahrensablauf.

**Herr Dr. Fuchs (Novartis Pharma):** Ich denke, wir werden die Daten nach der Anhörung entsprechend nachreichen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Ich glaube, die Fragen, die Herr Kaiser hatte, sind so weit beantwortet worden. Nur noch eine Frage: Die Validierungsstudie war auch die TRANSFORMS-Studie? Das war die gleiche Studie?

**Herr Dr. Fuchs (Novartis Pharma):** Korrekt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Carl.

**Herr Dr. Carl:** Wie kam es dazu, dass bei der Primärzulassung von Fingolimod zunächst nur Patienten mit Zustand nach Interferon-Behandlung zugelassen worden sind, und wie kam es dazu, dass diese Einschränkung letztendlich auf alle MS-modifizierenden Therapien erweitert worden ist?

**Herr Dr. Fuchs (Novartis Pharma):** Gilenya wurde ursprünglich, wie Sie gesagt haben, in einer Eskalation, einer Second-Line-Therapie, zugelassen. Der Hintergrund ist folgender: Zum damaligen Zeitpunkt gab es nur Tysabri in der Second-Line-Therapie. Man hatte da gewisse Erfahrungen. Die EMA und die FDA waren der Ansicht, dass man ein neues Medikament, in diesem Fall Fingolimod, in der gleichen Kategorie einordnet, obgleich die Zulassungsstudie, die TRANSFORMS-Studie, auch die FREEDOMS-Studie, in einem breiteren Kollektiv gelaufen sind. Das heißt, da waren durchaus Patienten eingeschlossen, die einer Basistherapie entsprechen. Die FDA hat an dieser Stelle anders entschieden. Auch die Schweizer Behörden haben anders entschieden. Da ist Gilenya bereits in 2010 bzw. 2011 als First-Line-Therapie zugelassen worden.

Die jetzige Änderung der Zulassung, die Erweiterung auf die kompletten Disease-modifying Therapien, kam dadurch zustande, dass wir neue Substanzen im Markt haben, Teriflunomid und auch das Tecfidera/Dimethylfumarat. Da wäre unter Umständen die folgende Situation eingetreten – das hat Herr Kress eben schon ausgeführt –: Wenn Sie einen Patienten auf eine der neuen Therapien einstellen und dieser Patient eine Krankheitsaktivität zeigt, das heißt, man muss die Therapie ändern, dann hätte dieser Patient primär zunächst auf eine Interferon-Therapie eingestellt werden müssen, um dann auf Fingolimod weiter eskaliert zu werden. Da haben die Behörden gesagt: Auf Basis der vorliegenden Daten ist es nicht statthaft; denn der Patient wird in dieser Zeit einem zusätzlichen Risiko ausgesetzt. Nach Bewertung der vorliegenden Sicherheitsdaten und auch der Wirksamkeitsdaten kamen CHMP und EMA zu dem Schluss, dass eine Zulassungserweiterung in dem beschriebenen Sinne möglich ist.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Carl, eine Nachfrage von Ihnen?

**Herr Dr. Carl:** Das war nicht ganz die Antwort auf die Eingangsfrage, nämlich warum zunächst die Zulassung auf Patienten, die vorher ausschließlich Interferon bekommen hatten, begrenzt worden ist. Denn damals stand auch Glatirameracetat schon zur Verfügung.

**Herr Dr. Fuchs (Novartis Pharma):** Der Grund ist einfach darin zu sehen: Man hat das Tysabri-Label an dieser Stelle kopiert. Das lautete eben nur auf Interferone. Dadurch fanden nur Interferone in das Fingolimod-Label Eingang.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Carl, ist das ausreichend beantwortet, oder gibt es noch weitere Nachfragen?

**Herr Dr. Carl:** Was war der spezielle Grund dafür, jetzt auf die anderen MS-modifizierenden Therapien auszuweiten, obwohl in der von Ihnen durchgeführten Studie nur Glatirameracetat beobachtet wurde?

**Herr Dr. Fuchs (Novartis Pharma):** Wir hatten insgesamt drei Fingolimod-Phase-III-Zulassungsstudien, die TRANSFORMS-, die FREEDOMS-1- und die FREEDOMS-2-Studie. In diese Studien wurden sowohl Patienten eingeschlossen, die vorher mit Interferon als auch mit Glatirameracetat behandelt wurden. Man hat die Gesamtheit der Daten neu ausgewertet. Auf Basis dieser neuen Analysen haben die Baseler Kollegen eine neue Zulassung, nämlich die Erweiterung auf eine Disease-modifying Therapy, eingereicht. – Beantwortet das die Frage?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Scheint angekommen zu sein, Herr Fuchs. – Herr Wasmuth, Sie haben sich zwischenzeitlich gemeldet.

**Herr Wasmuth (Novartis Pharma):** Um kurz zu ergänzen. Wie Herr Fuchs bereits dargestellt hat, wurden eine Reihe von neuen krankheitsmodifizierenden Therapien zwischenzeitlich zugelassen. Die EMA hat diese Situation natürlich auch beobachtet und hat festgestellt, dass es keinerlei Evidenz gibt, dass es eben Sinn macht, von einer krankheitsmodifizierenden Therapie wie zum Beispiel Dimethylfumarat zurück auf Interferon und dann erst zum Beispiel auf das Fingolimod zu wechseln. Das war einer der wesentlichen Gründe, zumal es auf der anderen Seite nach Auskunft der EMA – auch im EPAR nachzulesen – Evidenz dafür gibt, dass Schubaktivität beim Patienten zu dauerhaften Verschlechterungen des Patienten führen, sodass man vonseiten der EMA nicht wollte, dass erst von einer First-Line-Therapie auf eine andere First-Line-Therapie, also das Interferon, umgestellt wird, bevor die Second-Line-Therapie, sprich: das Fingolimod, oder auch andere möglich sind.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, schönen Dank. – Herr Kaiser, Sie hatten sich gemeldet.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich würde gerne auf die interessierende Population eingehen, auch ganz kurz am Rande auf die Aussage „formale Gründe“. Das hat natürlich inhaltliche Gründe. Sie haben eine inhaltlich neue Population. Diese inhaltlich neue Population gilt es selbstverständlich jetzt neu zu betrachten. Für die andere Indikation, die Sie schon hatten, haben Sie eine Befristung. Da werden Sie nächstes Jahr höchstwahrscheinlich – davon gehe ich zumindest aus – ein neues Dossier einreichen. Insofern erst einmal, um klarzustellen: Das schreibt auch der Gesetzgeber – neue Patienten. Das sind neue Patienten. Die konnten Sie im Dossier auch abgrenzen. Sie haben sie mit der Population von 17 und 25 auch selber abgegrenzt.

Was mich aber interessiert, ist Folgendes. Sie haben bei dieser Indikation, also bei diesen 17 und 25 Patienten in der Studie, die mit einer vollständigen Interferon-Vorbehandlung, Daten zu Schüben, zur Behinderungsprogression vorgelegt. Bei der Behinderungsprogression kann man kaum interpretieren, weil das jeweils nur ein Ereignis ist. Alles, was Sie an Schüben sehen, geht aber tendenziell in Richtung eines schlechteren Effekts unter Fingolimod. Das ist nicht statistisch signifikant. Sie sehen es aber konsistent über die Endpunkte, übrigens im Unterschied zu der rapid progressiven, die nicht Gegenstand der Erweiterung des Anwendungsgebiets war. Das nur als Hinweis darauf, warum möglicherweise ein Vorteil bei Nebenwirkungen nicht zwingend zum Zusatznutzen führt.

Sie können eigentlich mit dieser Studie keine Nichtunterlegenheit Ihrer Therapie in dieser Patientengruppe nachweisen. Haben Sie denn aufgrund dieser Ergebnisse, die potenziell ein Problem für die Patienten darstellen, wenn man dem nicht weiter nachgeht und diese Frage nicht abschließend beantwortet, eine Studie aufgesetzt? Ich glaube, dass man das machen müsste.

**Herr Dr. Kress (Novartis Pharma):** Danke für diese Frage, denn das ist eine Frage, die uns auch beschäftigt, nämlich die Befristung, die im Moment besteht. Das wäre auch eine Frage von mir an dieses Gremium. Die Frage ist nämlich, ob sich die Befristung auf die Gesamtpopulation bezieht oder ob sie sich nur auf die Population der schnell fortschreitenden schubförmigen MS bezieht. Ihre Frage ist nach einer Studie, die im Moment aufgesetzt wird. Ich kann verstehen, dass Interesse an diesen Daten besteht. Aber wir haben sowohl für die Population C als auch für beide anderen Populationen Studienkonzepte bei Ethikkommissionen eingereicht, und die wurden abgelehnt. Insofern wird es dort keine Studien geben, nicht für die Population C und auch nicht für die anderen beiden Populationen, weil die Ethikkommissionen hier nicht zustimmen.

Vielleicht noch einmal zu dem Punkt inhaltliche Gründe oder nicht. Ich habe Sie so verstanden, Sie haben von Effekten gesprochen, die Sie in dieser Population sehen. Nach unserer Meinung gibt es statistisch signifikante Effekte, die einen Zusatznutzen von Fingolimod zeigen. Mit diesen Effekten in einer kleinen Population, die nicht signifikant sind, kann meines Erachtens keine statistische Aussage getroffen werden. Aber da sind Sie viel mehr der Fachmann als ich.

Insofern würde ich weiterhin dabei bleiben, dass diese Daten bisher aus formalen Gründen nicht angesehen wurden. Denn bei der ersten Bewertung sind die von Novartis Pharma anders operationalisiert worden, als es dann vom IQWiG gemacht wurde, weil wir das Beratungsgespräch anders gedeutet haben, das davor stattgefunden hat. Aufgrund einer anderen Operationalisierung kamen andere Ergebnisse heraus, sodass diese Daten mit dieser Operationalisierung, wie sie vom IQWiG vorgeschlagen wurde, damals nicht berücksichtigt wurden und auch diesmal bis jetzt wieder nicht berücksichtigt wurden. Deshalb haben wir den Begriff „formale Gründe“ verwendet. – Danke.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank für die Antwort. – Für das Protokoll: Ich begrüße ganz herzlich Frau Professor Haas, die soeben erschienen ist. Herzlich willkommen! Frau Professor Haas, wir haben mit der Anhörung begonnen. Sie war für 10 Uhr angesetzt. Ich bitte insofern um Verständnis. Aber Sie können sich jetzt einklinken. Wenn Sie etwas Grundsätzliches sagen wollen, steht Ihnen das Gremium gerne zur Verfügung.

Jetzt zu Ihrem Hinweis. Sie haben das Thema aufgeworfen: Inhalt der Befristung. Das ist nicht Thema der heutigen Anhörung. Sie können gerne eine Antwort vom G-BA bzw. von diesem Unterausschuss bekommen. Ich will aber dem Gremium nicht vorgreifen. Das muss man sich dann genauer anschauen.

Gibt es zu der Thematik, die Herr Kaiser angesprochen hat, weitere Bemerkungen? – Herr Wasmuth.

**Herr Wasmuth (Novartis Pharma):** Noch eine kurze Ergänzung. Ich weiß nicht, ob ich in der richtigen Tabelle bin, Herr Kaiser. Aber was ich aus Ihrem Bericht entnehme, ist zum Beispiel bei der jährlichen Schubrate ein p-Wert von 0,530. Das ist weit weg von jeglicher Signifikanz. Deshalb würde ich vorschlagen, dass wir uns heute auf die signifikanten Dinge beziehen. Aber vielleicht habe ich die falsche Tabelle.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Sie haben die richtige Tabelle, aber nur unvollständig wiedergegeben. Ich habe selbst darauf hingewiesen, dass die Ergebnisse nicht statistisch signifikant sind. Ich habe aber auch darauf hingewiesen, dass alle diese Ergebnisse in der Effektrichtung zuungunsten von Fingolimod sind, und deswegen darauf hingewiesen, dass es aus meiner Sicht sinnvoll wäre, dass man hierfür eine Studie durchführt, weil das ein offener Punkt aus dieser Studie ist. Man kann mit diesen Ergebnissen mit dem Konfidenzintervall – das ist das übliche Verfahren, um die Nichtunterlegenheit einer Aussage zu treffen; das ist das, was Sie bei Ihren Zulassungsverfahren regelhaft anwenden – eine bis zu fünffach erhöhte Schubrate, Zeit bis zum ersten Schub, nicht ausschließen. Das bedeutet schlicht und einfach: Diese Frage ist für die Patienten offen. Die Nichtunterlegenheit gegenüber dem Komparator können Sie aufgrund dieser Daten nicht ableiten. Das ist das, was ich gesagt habe. Selbstverständlich mache ich nicht aus fehlender statistischer Signifikanz plötzlich statistische Signifikanz. Sonst hätten wir andere Aussagen im Bericht getroffen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich erlaube mir einen Hinweis. Das war die Darstellung von Herrn Kaiser. Herr Kaiser hat insofern nicht für den Unterausschuss Arzneimittel gesprochen. Ich will

das zur Klarstellung sagen. Das ist die Positionierung des IQWiG. – Das nur zum generellen Verständnis dazu. – Herr Kress, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Kress (Novartis Pharma):** Ich wiederhole mich wahrscheinlich ein bisschen, weil ich vorhin gesagt habe, ich verstehe, dass es Punkte gibt, wo Sie es gerne sehen würden, wenn neue Daten erhoben würden. Das ist aber aus Gründen der Ablehnung der Ethikkommission nicht möglich. Es ist eine Population von 42 Patienten, über die wir gerade sprechen, aus einer Ursprungspopulation von über 800 Patienten in der Studie. Sie wurden auf 42 heruntergebrochen. Ich denke, es ist schwierig, da statistische Ableitungen zu ziehen, auch wenn ich höre, dass Sie Interesse haben, dass weitere Daten generiert werden. Das ist aber, wie gesagt, nicht möglich.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Das nehme ich zur Kenntnis, und das ist so im Protokoll vermerkt. Schönen Dank. – Gibt es weitere Fragen dazu? – Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Worauf ich hinweisen möchte, ist, dass Sie in dem ersten Verfahren auf noch weniger Patienten selber statistische Analysen aus dieser Studie gezogen haben und darauf basierend ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet wurde. Insofern: Ein bisschen aufpassen mit den Aussagen dazu.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Kress.

**Herr Dr. Kress (Novartis Pharma):** Das ist richtig; das war eine noch kleinere Gruppe. Aber dieser Unterschied war statistisch signifikant.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, das nehme ich so zur Kenntnis. – Herr Rasch hat sich gemeldet.

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Auch mich verwundert gerade, dass aus nicht signifikanten Ergebnissen Nachteile für das Präparat suggeriert werden sollen, auch wenn das die Sicht des IQWiG ist. Insbesondere sollte hier vielleicht wiederholt darauf hingewiesen werden: Wenn der Komparator identisch ist, wie die ZVT, dann ist die Nichtunterlegenheit erwiesen. Das steht so in der Begründung zu der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Es tut mir leid, ich muss es einfach noch einmal sagen. Ich kann nur noch einmal darauf hinweisen: Bitte richtig zuhören. Ich habe keinen Nachteil abgeleitet. Herr Rasch, tun Sie bitte nicht so, als hätte ich das getan. Ich habe es eben auf Nachfrage noch einmal richtiggestellt. Ich habe darauf hingewiesen, das ist kein statistisch signifikanter Unterschied. Im Bericht steht: kein Nachteil. Ich habe lediglich darauf hingewiesen, was der pharmazeutischen Industrie täglich Brot im Zulassungsverfahren ist: Nachweis der Nichtunterlegenheit mit Konfidenzintervallgrenze. Nichts anderes habe ich getan. Das zum dritten Mal falsch darzustellen, macht es nicht besser.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Für das Protokoll: Herr Dr. Pöhlau, mir ist gerade aufgefallen, ich habe Sie bei der Begrüßung nicht genannt. Ich vermerke nun für das Protokoll, dass Sie da sind. Wenn Sie sich gemeldet hätten, wäre das dienlich gewesen. Aber das haben wir jetzt insofern nachgeholt. Herzlich willkommen! Sie haben sich schriftlich geäußert und haben daraus das Recht, an der mündlichen Verhandlung teilzunehmen. – So weit für das Protokoll. – Frau Bickel, Sie hatten sich gemeldet.

**Frau Bickel:** Sie sprachen eben an, dass Sie Daten zur Lebensqualität vor dem Hintergrund der Double-Dummy-Technik subkutane versus orale Gabe nicht erhoben haben. Das ist natürlich ein Aspekt der Lebensqualität. Aber darüber hinaus gibt es noch andere. Habe ich Sie richtig verstanden, dass Sie keine weiteren Daten zur Lebensqualität erhoben haben?

**Herr Dr. Fuchs (Novartis Pharma):** In der Gesamtstudie, der TRANSFORMS, ist der PRIMUS-Quality-of-Life-Fragebogen mit erhoben worden. Wir hatten im Activity Score durchaus einen Effekt, was die tägliche Aktivität der Patienten angeht. Darüber hinaus wurde insgesamt die Schubrate signifikant reduziert. Das hat natürlich einen direkten Effekt auf die Lebensqualität der Patienten. Sie können sich vorstellen, in einer Schubsituation ist der Patient, je nachdem, welche Symptomatik auftritt, entsprechend eingeschränkt. Wir konnten in verschiedenen observationellen Studien zeigen, dass bei den Patienten, bei denen vermehrt Schübe auftraten, das mit einer eingeschränkten Arbeitsfähigkeit, unter Umständen Hospitalisierung, korreliert. Entsprechend würden wir schon denken, dass wir in der TRANSFORMS-Studie deutlich einen Effekt auch auf die Lebensqualität der Patienten zeigen konnten.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Reicht das, Frau Bickel? – Okay, gut. – Herr Wasmuth zur Ergänzung.

**Herr Wasmuth (Novartis Pharma):** Zur Ergänzung hierzu noch zwei Punkte. Der eine Punkt hängt mit der Erkrankung zusammen. Wir haben es in der Indikation hier mit der schubförmig remittierenden MS zu tun. Das ist eine Erkrankung, wo es immer wieder eine Verschlechterung aufgrund eines Schubes gibt. In der Regel erholt sich der Patient wieder auf das vorherige Niveau. Wenn Sie sich dann anschauen, wann zum Beispiel die Lebensqualität am EQ-5D im Rahmen der Studie gemessen wurde, dann sehen Sie, dass das immer zu fixen Zeitpunkten war. Wenn Sie jetzt einen Patienten haben, der gerade keine Schubaktivität hat, dann messen Sie die Lebensqualität, dann kommt der Schub, dem Patienten geht es danach wieder besser, Sie messen wieder die Lebensqualität. Dann ist es nicht extrem überraschend, dass Sie keinen Unterschied bekommen. Sie müssten sich eigentlich anschauen, wie es dem Patienten im Rahmen der Schübe geht. Deswegen ist der Parameter der Schubrate ein wichtiger Parameter im Rahmen der MS. – Das ist die eine Anmerkung.

Die andere Anmerkung. Es gibt eine Studie aus den USA, die sogenannte EPOC-Studie. Das ist eine sechsmonatige randomisierte kontrollierte Studie, Open Label, die den Einsatz von Fingolimod mit anderen injizierbaren krankheitsmodifizierenden Therapien verglichen hat, insbesondere Interferon beta und Glatirameracetat. Hier wurde insbesondere der SF-36 gemessen. Hier gibt es bei allen Subskalen des SF-36 einen signifikanten Effekt zugunsten von Fingolimod. – Das in Ergänzung dazu.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank. – Frau Teupen, Sie haben sich gemeldet.

**Frau Teupen:** Ich habe eine Frage zu der Frage davor. Nun haben Sie noch einmal versucht zu erläutern, warum es aus Ihrer Sicht keine signifikanten Unterschiede geben kann. Im Prinzip werden doch beide Gruppen zu gleichen Zeitpunkten gemessen. Deswegen macht man es in RCTs. Deswegen verstehe ich gerade die Argumentation nicht. Vielleicht können Sie es noch einmal erläutern.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Wasmuth.

**Herr Wasmuth (Novartis Pharma):** Die Schübe sind bei den beiden Patientengruppen nicht gleich, sie treten nicht zum gleichen Zeitpunkt auf. Wenn sich die eine Gruppe nicht verschlechtert und die andere Gruppe sich nicht verschlechtert, bleibt die Differenz genauso, wie sie vorher war.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Teupen, ich würde diese Frage gerne weitergeben in Richtung der Kliniker. Ich weiß nicht, ob sich jemand, Herr Professor Kugler oder Frau Professor Haas, zu der Problematik äußern will, die gerade von Herrn Wasmuth angesprochen worden ist. – Frau Professor Haas.

**Frau Prof. Dr. Haas (Jüdisches Krankenhaus Berlin):** Ich würde es auch so sehen wie Herr Wasmuth, dass man keinen Unterschied finden kann, wenn es beiden Patientengruppen gerade gut geht. Der andere Punkt ist natürlich der klinische Alltag. Da ist unsere Erfahrung, die wir seit 20 Jahren Injectables einsetzen, dass das doch einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität hat. Patienten, die von Injectables zu oral wechseln, sind hinterher immer sehr erleichtert, dass sie nicht mehr spritzen müssen, und fühlen sich in ihrer Lebensqualität deutlich verbessert. Das ist gar nicht zu bezweifeln.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, schönen Dank. – Gibt es weitere Fragen, Nachfragen, Anmerkungen, Bemerkungen? – Ich sehe, das ist nicht der Fall. Dann würde ich gerne Ihr Angebot ansprechen, Herr Fuchs, Ausführungen zur Systematisierung UFIS/mFIS nachzureichen. Sie haben angedeutet, darauf noch eine Antwort geben zu wollen. Ich weiß nicht, ob das jetzt mündlich geht. Wenn Sie das schriftlich machen wollen, dann empfehle ich, das so schnell wie möglich zu machen, weil natürlich weiter beraten wird. Wie sieht es aus?

**Herr Dr. Fuchs (Novartis Pharma):** Wir werden das zeitnah schriftlich nachreichen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, schönen Dank. – Weitere Nachfrage, bitte.

**Frau Dr. Fasshauer:** Ich habe diesbezüglich keine Nachfrage, aber ich möchte grundsätzlich darauf hinweisen, dass vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller angemerkt wurde, dass es sich hier um eine Einzelmeinung einer Patientenvertreterin, Pitschnau-Michel, handelt. Ich denke, es ist sicher wohlbekannt, dass es sich hierbei um keine Einzelmeinung, sondern um eine Verbandsmeinung handelt. Die DMSG ist eine Organisation, die über 40.000 Mitglieder hat. Wir haben diese Stellungnahme natürlich als Patientenvertreter gemeinsam erarbeitet. Frau Pitschnau-Michel als Bundesgeschäftsführerin hat nur unterschrieben.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Frau Fasshauer. – Herr Rasch.

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Ich bedanke mich für diese Klarstellung. Das geht aus dem IQWiG-Bericht so nicht hervor.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, dann ist das klargestellt. – Jetzt schaue ich noch einmal in die Runde. Ich sehe keine weiteren Anmerkungen. Es ist üblich, dass der pharmazeutische Unternehmer, wenn gewünscht, ein Schlusswort an das Gremium richtet. Ich gebe Ihnen die Gelegenheit, wenn Sie wollen. Ich frage aber in Richtung der weiteren Sachverständigen. Da sehe ich auch keine weiteren Anmerkungen. – Herr Nell.

**Herr Dr. Nell:** Ich habe eine Frage zu den Patientenahlen. Ich dachte, das würden Sie noch aufrufen. Das IQWiG ist im Großen und Ganzen Ihrer Darstellung der Patientenzahlen gefolgt. Ich habe eine kleine Frage zum Anteil der RRMS-Patienten, die mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie als Interferon beta vorbehandelt wurden. Er wurde vom IQWiG mit 30 Prozent angegeben. Teilen Sie diese Einschätzung?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wer antwortet von Novartis? 30 Prozent, Einschätzung IQWiG. Herr Kress, Herr Wasmuth, Frau Rämsch, wer kann?

**Herr Dr. Kress (Novartis Pharma):** Wir müssen einen kurzen Blick in das Dossier werfen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Rämsch, Herr Kress hat Sie als „die Statistikerin“ vorgestellt. – Herr Kress?

**Herr Dr. Kress (Novartis Pharma):** Kurz dauert es noch.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Die mündliche Anhörung läuft nicht gegen die Uhr. – Frau Elixmann, Sie hatten noch eine Frage. Vielleicht können Sie die jetzt nennen. Sie kann schon einmal an Novartis gespielt werden. Vielleicht gibt es einen Zweiten, der Auskunft geben kann.

**Frau Dr. Elixmann:** Ich hätte einen Aspekt zurück sozusagen. Sie hatten ausgeführt, dass Daten nicht mehr erwartet werden können, weil die Ethikkommissionen den Studien, die Sie geplant haben, widersprochen haben. Die EMA hat nach Ihren Ausführungen gesagt, es gebe keine Evidenz dafür, dass ein Wechsel von einer First-Line-Therapie, Glatirameracetat, zu Interferon oder umgekehrt besser wäre. Habe ich das richtig verstanden? Mich würde die Position der Kliniker interessieren, ob es wirklich in der Praxis nicht gemacht wird, wenn ich einen Patienten mit Glatirameracetat oder mit Interferon anbehandelt habe, zwischen diesen beiden nicht zu wechseln.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich nehme an, Sie beginnen, Herr Kress.

**Herr Dr. Kress (Novartis Pharma):** Um die Meinung der Ethikkommission zu konkretisieren: Die Ethikkommission hat gesagt, dass es durchaus in dem einen oder anderen Fall sein kann, dass es nach einer unvollständigen Behandlung mit Interferon für den einen oder anderen Patienten Sinn macht, die Interferon-Behandlung fortzuführen, aber dass es ethisch nicht zulässig ist, diese Entscheidung quasi durch eine Randomisierung zu entscheiden. Denn in einer randomisierten Studie müsste der Patient/die Patientin unabhängig davon, ob der Arzt und die Patientin es in diesem speziellen Fall für richtig erachten oder nicht, zufällig einer dieser beiden Gruppen zugeteilt werden. Insofern ist es nicht möglich, eine randomisierte Studie mit diesem Setting zu machen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich gebe diese Frage von Frau Elixmann an die Kliniker weiter. Herr Pöhlau, Sie haben sich gemeldet.

**Herr Dr. Pöhlau (DRK Kamillus Klinik Asbach):** Es besteht das Konzept der Basistherapie und Eskalationstherapie. Es ist kein klinischer Alltag und wird auch von der MS-Gesellschaft, von den Fachgesellschaften nicht empfohlen, von einem Interferon auf ein anderes oder auf Glatirameracetat zu wechseln. Im Falle des Glatirameracetats wäre es sogar noch so, dass es eine ganze Zeitlang, vielleicht bis zu einem halben Jahr, braucht, bis es die volle Wirkung entfaltet. Das heißt, ein Patient mit Krankheitsaktivität, mit Schüben, mit Progression wird es gar nicht tolerieren. Also kein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika Interferon und Glatirameracetat.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Gibt es aus Sicht der Kliniker noch weiteren Bedarf? – Frau Professor Haas.

**Frau Prof. Dr. Haas** (Jüdisches Krankenhaus Berlin): Ich will das insofern ergänzen, dass das nur in ganz seltenen Einzelfällen passiert, zum Beispiel, wenn die Frau Kinderwunsch hat. Dann würde man beim Injactable bleiben und nicht zu Fingolimod wechseln. Aber das sind wirklich seltene Gründe.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Kugler.

**Herr Prof. Dr. Kugler (TU Dresden):** Nur allgemein. Die Interferone werden in dem Dossier in den Studien der letzten Jahre – ich denke nur daran, was das *British Medical Journal* vor drei, vier Jahren über Interferone geschrieben – sehr skeptisch eingeschätzt. Die Zweijahresadhärenz bei den Interferonen liegt bei ungefähr 40 Prozent. Patienten sind nicht gerade von den Injectables begeistert. Das heißt, wir haben hier einen vermeintlichen Goldstandard, den wir indirekt empfehlen, der eigentlich kein Goldstandard ist. Ich denke, würden wir das Dossier über die Interferone von vor 20 Jahren heute erstellen müssen, würden wir uns dazu sehr skeptisch äußern. Somit kann ich Patienten gut verstehen, wenn sie die Injectables nicht mehr nutzen möchten. Die Frage ist: Was soll dann passieren? Einfach zu sagen, ihr müsst mindestens ein Jahr da drauf sein, erst dann könnt ihr weitere Medikamente bekommen, scheint mir sehr schematisch.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, das nehme ich zur Kenntnis. – Herr Fuchs, Sie hatten sich zwischenzeitlich zu dieser Frage gemeldet.

**Herr Dr. Fuchs (Novartis Pharma):** Ich habe noch eine Ergänzung zu dem Punkt Erhebung von neuen Daten. Wir können das, wie gesagt, nicht im Rahmen von randomisierten klinischen Studien tun. Was wir aber tun, ist, wir haben gegenüber der EMA eine Verpflichtung abgegeben, dass wir im Rahmen von Registerstudien genau diese Fragestellung weiter verfolgen. Patienten, die sich gemeinsam mit dem Arzt gegen eine Therapie mit Fingolimod entscheiden, werden in dieser Studie weiter beobachtet, also auch Patienten auf Interferon und Glatirameracetat, Teriflunomid und Tecfidera.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Herr Fuchs. Frau Malack, wollen Sie zu dieser Thematik sprechen oder zu einer anderen? – Dann haben Sie das Wort.

**Frau Malack:** Mir ist nicht ganz klar: Die Empfehlungen scheinen dahin gehend zu lauten, dass erst eine Basistherapie und dann gleich eine Eskalationstherapie gemacht wird. Gibt es dafür irgendwelche grundlegende Evidenz, oder hat sich das jemand so ausgedacht? Mir erschließt sich das nicht ganz, weil es verschiedene Basistherapeutika gibt und man sich die Frage stellen könnte, ob ich nicht mit einer anderen Basistherapie erst einmal weiter therapiere, bevor ich die Eskalationstherapie nehme. Denn es ist nicht ohne Grund eine Eskalationstherapie. Die sind meistens mit entsprechenden Nebenwirkungen behaftet. Sonst würde man sie als First Line einsetzen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wer antwortet? – Herr Fuchs.

**Herr Dr. Fuchs (Novartis Pharma):** Ich will an dieser Stelle kurz einen Schritt zurückgehen. Wir sprechen derzeit über die RRMS. Es gibt eine Vorstufe der RRMS, die CIS, ein klinisch isoliertes Syndrom. Da ist die Diskussion vor etwa zehn Jahren ganz ähnlich gewesen, ob man zu diesem Zeitpunkt schon therapieren soll. Mittlerweile ist eindeutig, dass man sagt: Ja, man soll zu einem möglichst frühen Zeitpunkt eine Therapie beginnen. Die DGN bzw. die KKNMS haben gerade im September die Leitlinien ergänzt, indem sie die Verlaufsformen für MS – weg von der Basis- und Eskalationstherapie hin zu den Verlaufsformen – und da eben die milde, moderate Verlaufsform von der aktiven oder hochaktiven Verlaufsform unterscheiden. Entsprechend soll ein Patient nach der individuellen Krankheitsaktivität eingestellt und behandelt werden.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Malack, haben Sie eine Nachfrage? – Dann haben Sie das Wort.

**Frau Malack:** Dass das so empfohlen wird, steht wahrscheinlich in den Leitlinien. Aber auf welcher Grundlage?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Fuchs.

**Herr Dr. Fuchs (Novartis Pharma):** Es gab im Bereich der Basistherapien verschiedene Vergleichsstudien, Head-to-Head-Studien, von denen ein Großteil gezeigt hat, dass es nicht unbedingt einen Vorteil bietet, von der einen Therapie auf die andere zu vergleichen. Es wurden Copaxone und Interferone verglichen. Das ist aus meiner Sicht die Basis für diese Einschätzung. Aber vielleicht können die klinischen Kollegen an dieser Stelle etwas ergänzen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Professor Haas, Sie hatten sich gemeldet.

**Frau Prof. Dr. Haas (Jüdisches Krankenhaus Berlin):** Das hängt natürlich auch mit dem Zulassungsstatus zusammen. Wir können zum Beispiel Fingolimod gar nicht bei einer neu diagnostizierten multiplen Sklerose mit wenig Behinderung und wenig MRT-Aktivität einsetzen. Das ist von der Zulassung her gar nicht möglich. Ob das in Zukunft anders sein wird, ob man darüber nachdenken wird, ob das ein Vorteil ist – treat, hard and early, das wird immer wieder diskutiert –, dazu gibt es bislang keine Daten. Somit fängt man immer mit dem sogenannten Injectables oder den neuen Basistherapien an.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Frau Professor Haas. – Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Ich wollte nachfragen, ob ich das richtig verstanden habe. Für die Population unter einem Jahr halten Sie es für unethisch, mit Hinweis auf Expert Opinions im EPAR, solche Studien durchzuführen. Wir haben gerade Alemtuzumab, die veröffentlichte Studie von Coles, die als Einschlusskriterium nach der Publikation hatte, dass die Patienten lediglich mindestens sechs Monate behandelt sein mussten und in dieser Zeit einen Schub erlitten hatten. Das heißt, es gibt Patienten, die länger, unter diesen Einschlusskriterien sind aber auch Patienten denkbar, die deutlich unter einem Jahr behandelt wurden. Ich sehe eine Vielzahl von Koryphäen aus Deutschland, die auch hier im Raum sind, die diese Studie mitgemacht haben. Wenn so klar ist, dass das unethisch ist, verstehe ich das alles nicht. Da brauche ich noch einmal Ihre Erklärung.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Kress.

**Herr Dr. Kress (Novartis Pharma):** Wir haben ein entsprechendes Studienprotokoll vorbereitet. Wir waren auch voll in den Vorbereitungen, um diese Studie durchzuführen und zu beginnen. Diese Studie wurde aus den vorhin geschilderten Gründen von der Ethikkommission abgelehnt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Das scheint ein Fakt zu sein. – Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich bleibe bei diesem Thema. Was man ablehnt, hängt stark davon ab, was eingebracht wird. Sie haben eben beschrieben, man darf diese Therapieentscheidung nicht der Randomisierung überlassen, sonst hätte man Patienten in der Studie, für die die Interferon-Therapie gar nicht infrage kommt. Nein, dann muss man entsprechend die Patienten selektieren, dann kann man die Randomisierung selbstverständlich durchführen. Sie könnten auch die Therapieentscheidung gege-

benenfalls schon vorher machen und dann die ganze Sache verblinden. Das wäre im Grunde genommen kein Problem. Ich weiß nicht, ob die Studienkonzepte vollständig vorgelegt wurden, nicht nur die Ethikvoten. Aber ganz klar: Abgelehnt wird das, was man einreicht. Das heißt noch lange nicht, dass man keine Studie durchführen kann.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Kaiser, das war jetzt aus meiner Sicht etwas plakativ. – Wollen Sie sich dazu äußern, Herr Wasmuth? Sie haben sich gerade gemeldet. Ich habe es nicht vergessen: Sie wollten noch eine Antwort auf die Frage zu den 30 Prozent von Herrn Nell geben. Das stellen wir ein Stück hintan. Herr Wasmuth.

**Herr Wasmuth (Novartis Pharma):** In Ergänzung zu Ihnen, Herr Kaiser. Das Konzept lag und liegt dem Gemeinsamen Bundesausschuss vor. Das Konzept für diese Studie wurde mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss im Sinne einer Beratung besprochen. Genauso liegt dem Gemeinsamen Bundesausschuss die Ablehnung der Ethikkommission in dieser Population vor. Der Wille ist tatsächlich da, hier eine Studie zu machen. Die Ethikkommission hat das in dieser Form abgelehnt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Ich muss nachfragen. Wir haben aus Kassendaten sehr wohl gesehen, dass es einen hohen Anteil an Switchs gibt. Wir können das, was subjektiv in Ihrer Klinik oder von Ihnen selber durchgeführt wird, aus Verordnungsdaten überhaupt nicht bestätigen. Das wäre nach Ihren Worten heute ein Behandlungsfehler. Habe ich das richtig verstanden?

**Frau Prof. Dr. Haas (Jüdisches Krankenhaus Berlin):** Ich habe jetzt nicht verstanden, was Sie als Behandlungsfehler meinten.

**Frau Dr. Grell:** Sie hatten dargestellt, dass es absolute Ausnahmen sind, bei denen man einen Switch im Bereich der Basistherapie durchführt.

(Frau Prof. Dr. Haas (Jüdisches Krankenhaus Berlin): Ja!)

Das spiegeln unsere Verordnungsdaten nicht. Wir haben einen hohen Anteil von Patienten, die Switch machen. Wenn das so unethisch ist, wenn das gar nicht mehr geht, stellt sich für mich die Frage, ob das ein Behandlungsfehler ist.

**Frau Prof. Dr. Haas (Jüdisches Krankenhaus Berlin):** Das entspricht jedenfalls nicht den Leitlinien. Dass Ärzte immer wieder davon abweichen, gibt es durchaus. Ob es ein Behandlungsfehler ist, wenn ich nicht leitliniengemäß behandle, ist eine juristische Frage.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wir sollten jetzt keine Diskussion über das Thema Behandlungsfehler machen. – Herr Kress, Sie hatten sich gemeldet.

**Herr Dr. Kress (Novartis Pharma):** Wir unterhalten uns gerade über die Schwierigkeit, neue Daten zu erheben, was in der Tat ein Problem ist. Wie gesagt, wir würden gerne diese Daten erheben, aber aus den geschilderten Gründen ist das nicht möglich. Wie in meinem Eingangsstatement geschildert, liegen Daten vor, die aus unserer Sicht einen Zusatznutzen in dieser Patientenpopulation bestätigen, wo es nachträglich zwar schwer wäre, neue Daten zu generieren, aber diese Daten liegen vor. Insofern würde es in diesem Prozess deutlich weiterhelfen, wenn diese Daten bewertet würden.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich nehme diese Antwort für das Protokoll zur Kenntnis. Gibt es weitere Nachfragen zu diesem Thema? – Das ist nicht der Fall. Herr Wasmuth, jetzt richte ich

mein Wort an Sie: Können Sie die Frage von Herrn Nell beantworten, diese 30-Prozent-Frage? Zeit war jetzt eigentlich.

**Herr Wasmuth (Novartis Pharma):** Herr Nell, ich habe Ihre Frage nicht vergessen. Ich habe zwischenzeitlich im Dossier recherchiert und mir auch noch die Stellungnahme des IQWiG angesehen. Ich habe jetzt auch die Frage verstanden; vorhin war mir ein Stück weit unklar, woher die unterschiedlichen Zahlen kommen. Das Ganze kommt von dem Grundverständnis, was in dieser Bewertung zur Bewertung ansteht. Deswegen haben wir eine andere Zahl. Wir haben bei dem RRMS-Behandlungsanteil aus zwei verschiedenen Quellen – das ist das deutsche Multiple-Sklerose-Register und die sogenannte TYPIC-Studie – Zahlen im Bereich von 70 bis 79 Prozent. Das ist auch im Dossier so weit dargestellt. Die 30 Prozent, die Sie jetzt genannt haben, sind vonseiten des IQWiG aufgrund eines anderen Fokus, nämlich derjenigen Patienten, die nicht mit Interferon behandelt worden sind, ins Spiel gebracht worden, auch die entsprechende Quelle. Wie gesagt, wir beziehen uns auf alle Patienten, die mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelt sind. Zu der Quelle an sich, woher diese Zahlen kommen, müsste Herr Kaiser etwas sagen. Ich kann etwas zu unserer Quelle sagen. Es ist das deutsche Multiple-Sklerose-Register. Ich denke, dass das eine valide Quelle für diese Zahl ist.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank. – Herr Kaiser, können Sie das aufklären?

**Herr Dr. Kaiser:** Ich denke, wir werden im Unterausschuss noch besprechen, was die konkrete Quelle an dieser Stelle ist. Ich hätte zum vorherigen Punkt noch eine Frage.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Von Ihnen kommt jetzt keine Information zu den 30 Prozent?

**Herr Dr. Kaiser:** Das müsste Herr Grothe machen. Das werde ich mitnehmen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Das müssen wir erst einmal im Raum stehen lassen. Herr Nell muss sich mit dieser Antwort erst einmal zufrieden geben. – Herr Kaiser, Sie wollten einen anderen Aspekt ansprechen.

**Herr Dr. Kaiser:** Weil das vielleicht untergeht. Herr Kress, Sie haben gerade gesagt, Sie haben Daten zu dieser Population vorliegen. Reden Sie von den Daten, die Sie jetzt im Dossier vorgelegt haben zu der Population Behandlung nach einer vorherigen Therapie  $\geq 1$  Jahr, und zwar nicht die 17 und 25 Patienten, sondern die 140 und 25 Patienten? Reden Sie von dieser Auswertung?

**Herr Dr. Kress (Novartis Pharma):** Ich rede von der Population  $< 1$  Jahr.

**Herr Dr. Kaiser:** Von den 63 und 56? Das ist die Gegenpopulation im Vergleich zu dem, was letztendlich in der Dossierbewertung des IQWiG bewertet worden ist.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Kress, wollen Sie antworten?

**Herr Dr. Kress (Novartis Pharma):** Mir war jetzt nicht ganz klar, ob noch eine Frage im Raume steht. Sie hatten gefragt: Welche Population? Es geht um die Population der Patienten  $< 1$  Jahr mit Interferon, die Sie gerade genannt haben.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich schaue in die Runde. Gibt es noch Fragen, Bemerkungen? – Das ist nicht der Fall. Deshalb würde ich Ihnen Gelegenheit geben, wenn Sie es wünschen, abschließend aus Ihrer Sicht die mündliche Anhörung zu reflektieren. Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Kress (Novartis Pharma):** Ich möchte unterstreichen: Es liegen in dem aktuell Ihnen vorliegenden Dossier Daten vor, die einen patientenrelevanten Zusatznutzen zeigen. Die Daten zu Patienten, die mit Interferon nicht ständig vorbehandelt wurden, also mit einer Behandlungsdauer unter einem Jahr, zeigen einmal, dass die Krankheitsschübe signifikant reduziert wurden, dass die kognitive Funktion signifikant verbessert wurde und dass grippeähnliche Symptome signifikant reduziert wurden. Diese Daten wurden bisher aus – so nenne ich es jetzt – formalen Gründen in dieser Operationalisierung nicht berücksichtigt. Deshalb möchten wir Sie heute bitten, diese Daten im laufenden Verfahren von Fingolimod zu bewerten und in die Beschlussfassung über einen Zusatznutzen einzubeziehen. – Vielen Dank.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank für dieses Schlusswort. Es ist üblich, dass keine direkte Antwort kommt. Die von Ihnen angeschnittenen Themen werden bei der Beratung und bei der Diskussion auch über diese mündliche Anhörung sicherlich noch einmal eine Rolle spielen.

Ich möchte mich bei allen Teilnehmern der mündlichen Anhörung bedanken und komme zum Schluss. Ich will daran erinnern: Herr Fuchs, Sie haben zugesagt, diese eine Antwort so schnell wie möglich dem Gremium zur Verfügung zu stellen. Ich bitte noch einmal darum, das wirklich so schnell wie möglich zu machen.

Dann schließe ich ganz formell die Anhörung, bedanke mich noch einmal bei allen Teilnehmern und wünsche Ihnen einen guten Heimweg.

Schluss der Anhörung: 11.11 Uhr