

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. August 2015
von 10.02 Uhr bis 11.24 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Frau Prof. Dr. Gundert-Remy

Herr Prof. Dr. Prange

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Biogen GmbH**:

Frau Kempel

Herr Kramer

Angemeldeter Teilnehmer für die **Charité Unviersitätsmedizin Berlin**:

Herr Prof. Dr. Harms

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

Frau Prof. Dr. Haas

Angemeldeter Teilnehmer für das **Klinikum Köln-Merheim**:

Herr Prof. Dr. Limmroth

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac GmbH**:

Herr Bahr

Herr Dr. Erdmann

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

Frau Dr. Osowski

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

Herr Prof. Dr. Braune

Herr Dr. Lang

Angemeldeter Teilnehmer für die **Neurologische Gemeinschaftspraxis Kassel**:

Herr Lassek

Angemeldeter Teilnehmer für die **Neurologische Praxis Siegen**:

Herr Schlegel

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

Frau Dr. Eichele

Herr Dr. Fuchs

Herr Dr. Kress

Herr Dr. Wasmuth

Angemeldete Teilnehmer der Firma **ratiopharm GmbH**:

Herr Glanemann

Frau Glatte

Angemeldeter Teilnehmer für das **St. Joseph Krankenhauses Berlin**:

Herr Prof. Dr. Müller

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

Herr Fendji

Herr Dr. Tracik

Angemeldeter Teilnehmer für die **TU Dresden**:

Herr Prof. Dr. Ziemssen

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Münster (UKM)**:

Herr Prof. Dr. Dr. Meuth

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.02 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur heutigen Anhörung im Rahmen des erneuten Nutzenbewertungsverfahrens für Fingolimod. Hier hat es bereits ein Verfahren gegeben. Die Befristung des Beschlusses von 2012 läuft ab. Gegenstand der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. Juni dieses Jahres, zu der es eine ganze Reihe von Stellungnahmen gegeben hat. Stellung genommen haben Novartis als pU, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herr Professor Dr. Müller vom St. Joseph Krankenhaus Berlin, Herr Professor Dr. Dr. Meuth vom Universitätsklinikum Münster, Herr Dr. Böhringer von der Praxis für Neurologie, Psychiatrie und Psychotherapie Bielefeld, medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate, Herr Professor Dr. Harms von der Charité, Neuro TransConcept GmbH, Herr Lassek von der Neurologischen Gemeinschaftspraxis Kassel, Herr Professor Dr. Dr. Meuth von der Kommission „Klinische Studien“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, der vfa, Herr Professor Dr. Limmroth von den Kliniken der Stadt Köln, Herr Schlegel von der Neurologischen Praxis Siegen, Roche Pharma, Herr Professor Dr. Sindern vom Diakoniekrankenhaus Friederikenstift Hannover, Herr Dr. Heibel von der Sauerlandklinik, Biogen GmbH, Merck Serono GmbH, Teva Pharma GmbH, ratiopharm GmbH, Frau Professor Dr. Haas vom Jüdischen Krankenhaus Berlin und Herr Professor Dr. Ziemssen vom Universitätsklinikum Dresden.

Heute darf ich begrüßen – ich muss Sie aufrufen und bitte Sie, sich bemerkbar zu machen, damit wir das für das Protokoll haben – Frau Professor Dr. Gundert-Remy und Herrn Professor Dr. Prange von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Frau Kempel und Herrn Kramer von Biogen, Herrn Professor Dr. Harms von der Charité, Frau Professor Dr. Haas vom Jüdischen Krankenhaus Berlin – Herr Professor Dr. Limmroth ist noch nicht anwesend –, Herrn Bahr und Herrn Dr. Erdmann von medac – Frau Dr. Osowski von Merck ist noch nicht anwesend –, Herrn Professor Dr. Braune und Herrn Dr. Lang von Neuro TransConcept GmbH, Herrn Lassek von der Neurologischen Gemeinschaftspraxis Kassel, Herrn Schlegel von der Neurologischen Praxis Siegen, Frau Dr. Eichele, Herrn Dr. Fuchs, Herrn Dr. Kress und Herrn Dr. Wasmuth von Novartis, Herrn Glanemann und Frau Glatte von ratiopharm, Herrn Professor Dr. Müller vom St. Joseph Krankenhaus Berlin, Herrn Fendji und Herrn Dr. Tracik von Teva, Herrn Professor Dr. Ziemssen von der TU Dresden, Herrn Professor Dr. Dr. Meuth vom Universitätsklinikum Münster sowie Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner vom vfa. Damit haben wir die Anwesenheit festgestellt. Wir führen Wortprotokoll; deshalb bitte jeweils das Mikrophon benutzen. Wir haben immer Probleme mit der zweiten Reihe, wo das Handmikrofon hin- und hergereicht wird. Wir glauben, die Ursache gefunden zu haben. Wenn jemand sein Handy an hat, funktioniert das nicht richtig. Deshalb bitte, wenn möglich, die Handys ausschalten.

Ich möchte der Diskussion nicht vorgreifen, glaube aber, dass wir uns heute im Wesentlichen über vier Punkte unterhalten müssen. Das ist zum einen die Frage: Ist die Unterscheidung des Zusatznutzens nach Geschlecht plausibel oder weniger plausibel? Dann müssen wir uns mit der Einschätzung des Sicherheitsprofils von Fingolimod beschäftigen. Insbesondere sollten wir über das kardiovaskuläre Sicherheitsprofil und das PML-Risiko – hier hat es in der Vergangenheit an der einen oder anderen Stelle Probleme gegeben – reden. Dann sollten wir uns mit der Fragestellung beschäftigen: Welche klinischen Erfahrungen haben wir mit kardiovaskulär vorbelasteten Patienten jetzt in der Praxis gewonnen? Das war der Hauptgrund für die Befristung bei unserem letzten Beschluss. Ein wichtiger Punkt aus meiner Sicht ist auch noch die Einschätzung der Relevanz der Effekte bei der Reduktion der jährlichen Schubrate im Zusammenhang mit fehlenden Effekten bei Behinderungsprogression,

Schweregrad der Behinderung, Fatigue etc. pp. Aber, wie gesagt, das ist nicht abschließend, es sind nur die Punkte, die nach den Stellungnahmen ins Auge springen.

Mein Vorschlag: Der pharmazeutische Unternehmer hat die Gelegenheit, kurz die wesentlichen Punkte aus seiner Stellungnahme zur Dossierbewertung des IQWiG zusammenzufassen, und dann würden wir in einen Dialog eintreten. Ich sage nur der guten Ordnung halber, weil wir heute zeitlich limitiert sind: Wir alle haben die schriftlichen Stellungnahmen gelesen. Es ist nicht zwingend, dass jeder seine Stellungnahme noch einmal per mündlichem Vortrag zu Protokoll gibt. Wir sollten uns wirklich auf diese wesentlichen Punkte beschränken. – Herr Kress, ich nehme an, Sie fangen an. Bitte schön.

Herr Dr. Kress (Novartis): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einladung zur mündlichen Anhörung heute. Ich möchte kurz die Teilnehmer von Novartis vorstellen: Frau Karin Eichele für spezielle Themen das Dossier betreffend, Herr Alexander Fuchs aus der Medizin, Herr Timo Wasmuth neben mir für gesundheitsökonomische Themen und ich selber. Mein Name ist Andreas Kress, und ich leite den Bereich Market Access.

Unsere schriftliche Stellungnahme zur Bewertung von Fingolimod liegt Ihnen, wie Sie bereits erwähnt haben, vor. Deshalb möchte ich im Folgenden auf ausgewählte Themen eingehen.

Das IQWiG hat für den Wirkstoff Fingolimod in seiner Dossierbewertung für einen Großteil der Patienten einen beträchtlichen Zusatznutzen auf Basis der vorgegebenen Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten festgestellt. Mit der Empfehlung des IQWiG für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit hochaktiver RRMS ohne vollständige Vorbehandlung mit Interferon-beta – im Folgenden nenne ich das Population B – sowie für weibliche Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS – im Folgenden Population C – stimmen wir überein und sehen darüber hinaus auch einen Zusatznutzen für die Patienten mit hochaktiver RRMS mit einer vollständigen Vorbehandlung mit Interferon-beta – das ist im Folgenden die Population A. Nachfolgend gehe ich kurz auf die Bewertung ein und werde mich hauptsächlich auf Population C und A beschränken.

Zunächst zur Population C. Bei der Population C wurde die Sicherheit von Fingolimod thematisiert und eine geschlechtsspezifische Unterteilung des Zusatznutzens vorgenommen. Laut IQWiG steht bei Männern der positive Effekt der Vermeidung grippeartiger Symptome einem nicht quantifizierbaren Schaden gegenüber, und das Schadenspotenzial beruhe auf schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, diese sind jedoch mit einer Anzahl von vier sehr gering. Das IQWiG bewertet das Ausmaß eines möglichen Schadens deshalb als nicht quantifizierbar. Bei diesen Ereignissen handelt es sich um singuläre medizinische Ereignisse, die keine Gemeinsamkeit miteinander aufweisen. Wenn die Ereignisse ausgeschlossen werden, die entweder nicht im kausalen Zusammenhang mit Fingolimod stehen oder gemäß Data Safety Monitoring Board als benigne eingestuft werden, verbleiben am Ende zwei Fälle, sodass sich damit ein Hinweis auf einen größeren Schaden im Vergleich zu Interferon-beta-1a nicht belegen lässt. Die Tatsache wird auch durch die Auswertung der Gesamtpopulation der TRANSFORMS-Studie noch einmal verdeutlicht. Das gute Sicherheitsprofil von Fingolimod wurde darüber hinaus in den lokal durchgeführten Studien START und PANGAEA mit insgesamt über 6.000 Patienten noch einmal bestätigt. In der START-Studie wird insbesondere die Phase des Behandlungsbeginns mit besonderem Augenmerk auf kardiale Ereignisse untersucht. In der PANGAEA-Studie wird die Anwendung von Fingolimod in der täglichen Praxis betrachtet.

Darüber hinaus ist nach unserer Ansicht eine Untergliederung nach Geschlecht in medizinischer Hinsicht nicht nachvollziehbar. In der Gesamtschau der Ergebnisse der TRANSFORMS-Studie wurde für Patienten der Population C eine statistisch signifikante Senkung der jährlichen Schubrate um 52 Prozent gezeigt. Außerdem ergeben sich bei einer Auswertung der Gesamtpopulation der TRANS-

FORMS-Studie keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse.

Zusammengefasst besteht aus unserer Sicht bei Männern in der Population C somit ein positiver und statistisch signifikanter Effekt bezüglich der Vermeidung grippeartiger Symptome, und dieser Effekt ist patientenrelevant und in seinem Ausmaß beträchtlich. Zusammen mit dem für Frauen in dieser Population vorliegenden beträchtlichen Zusatznutzen ergibt sich deshalb ein beträchtlicher Zusatznutzen für die gesamte Population C, der auch durch unsere Auswertung der Gesamtpopulation im Dossier bestätigt wird.

Wir möchten einen Aspekt noch zur Größe der Patientenpopulation C ergänzen. Der Anteil der Patienten aus dem Praxisalltag, der die Kriterien für die Population C erfüllt, ergibt sich aus der im Dossier angegebenen Herleitung und entspricht rund 50 Prozent. Dieser Wert gilt für die Betrachtung des ursprünglichen Anwendungsgebiets von Fingolimod. Das ist auch der Gegenstand des hier zur Diskussion stehenden Verfahrens.

Darüber hinaus ergeben die neuesten Auswertungen der Daten unserer PANGAEA-Studie für Patienten der Population C sogar einen Anteil von über 68 Prozent. Somit ist der im Dossier für die vorliegende Nutzenbewertung angegebene Wert von 50 Prozent eher noch zu gering bemessen.

Im Hinblick auf die Befristung der ersten Fingolimod-Nutzenbewertung möchte Novartis zur Arzneimittelsicherheit noch Folgendes anmerken. In der bereits erwähnten START-Studie werden die kardialen Effekte bei der Ersteinstellung von rund 5.000 eingeschlossenen Patienten untersucht, und gemäß einer Zwischenanalyse sind kardiale Ereignisse, also Bradykardie und Überleitungsverzögerungen, sehr selten und sind bei mehr als 99 Prozent der Patienten ohne Symptome verlaufen. In keinem einzigen Fall war eine therapeutische Intervention erforderlich. Aus der FIRST-Studie geht hervor, dass auch bei Patienten mit bereits bestehendem kardialen Risiko der zulassungskonforme Einsatz von Fingolimod sicher ist. Darüber hinaus werden im Rahmen der Pharmakovigilanz unter anderem auch opportunistische Infektionen wie PML sehr genau überwacht.

Nun möchte ich auf die Population A eingehen. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat für Patienten der Population A Glatirameracetat als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Gegenüber Glatirameracetat liegen keine Daten aus direkt vergleichenden Studien vor. Daher haben wir einen indirekten Vergleich auf Basis der bestverfügbaren Evidenz durchgeführt. Diese Daten wurden im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung leider nicht berücksichtigt. Die von Novartis eingereichten Daten zeigen jedoch einen Zusatznutzen für diese Patienten im Vergleich zu Glatirameracetat anhand patientenrelevanter Endpunkte und sind daher aus unserer Sicht in die Bewertung einzubeziehen. Dieser Vergleich zeigt, dass die Behandlung mit Fingolimod im Vergleich zu Glatirameracetat statistisch signifikant zu einer um rund 30 Prozent reduzierten Schubrate führt, und weiterhin war der Anteil schubfreier Patienten unter Fingolimod signifikant höher als unter Glatirameracetat. Mit Fingolimod wird somit eine statistisch signifikante Reduktion schwerer Symptome der Erkrankung erreicht, was aus unserer Sicht für die Population A einen Zusatznutzen im Vergleich zu Glatirameracetat bedeutet.

Abschließend und zusammengefasst ist aus unserer Sicht ein beträchtlicher Zusatznutzen für die gesamte Population C festzustellen, und zwar aufgrund des Vorliegens eines beträchtlichen Zusatznutzens sowohl bei der Behandlung von Männern als auch der von Frauen. Darüber hinaus ist gemäß unseren Auswertungen von einem Zusatznutzen für die Population A auf der Grundlage eines indirekten Vergleichs anhand bestverfügbarer Evidenz auszugehen. In der Population B schließen wir uns vollumfänglich der Bewertung des IQWiG an, das einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt hat. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kress. – Ich schaue in die Runde. – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe eine kurze Anmerkung zu Population C, und zwar zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. In der Tat sind es vier Ereignisse unter Fingolimod und null Ereignisse in der Vergleichsgruppe. Sie haben jetzt angefangen, einzelne Ereignisse zu betrachten und herauszurechnen. Zum einen haben Sie gesagt, dass kein kausaler Zusammenhang zwischen Fingolimod und dem Ereignis selber gesehen werden kann. Das war einmal ein Sturz. Anmerkung dazu: Nachträglich Ereignisse zu betrachten und auf Basis dessen herauszurechnen, dass man nicht von Kausalität ausgeht, halte ich grundsätzlich für schwierig. Man kann nämlich auch genauso gut umgekehrt sagen, dass dieser Fall vielleicht relativ plausibel kausal auf Fingolimod zurückzuführen ist, wenn ein Patient aufgrund seiner Medikation stürzt und die Achillessehne reißt. Auch das wäre denkbar. Von daher ist das sicherlich schwierig. Zum anderen: Das Ereignis, das sich nachträglich als benigne herausgestellt hat, ist erst einmal aufgetreten. Es ist in der Studie als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis gewertet worden. Der Patient ist deswegen hospitalisiert worden. Auch im Studienbericht ist in keiner Zeile erwähnt, dass dieses Ereignis nicht als SUE gewertet werden sollte. Von daher würde ich von einem nachträglichen Herausrechnen einzelner Ereignisse absehen. Dass die Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse eine Kombination aus verschiedenen Einzelereignissen ist, ist inhärent in jeder Studie so, nicht nur in diesem Einzelfall mit wenigen Ereignissen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Ich habe eine Frage zur Population A. In dem ursprünglichen Dossier, das Sie eingereicht haben, waren zwei Glatirameracetat-Studien, die placebokontrolliert waren, eingeschlossen, die Sie in Ihrem jetzigen Dossier nicht mehr haben. Das sind die Studien Johnson 1995 und Bornstein 1987. Jetzt haben Sie eine andere placebokontrollierte Studie drin. Ich habe nicht erkennen können, dass sich die Kriterien des Einschlusses geändert haben. Vielleicht können Sie kommentieren, warum jetzt ein völlig anderes Set an Studien drin ist, die für die indirekten Vergleiche herangezogen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das, wer beantwortet? – Herr Fuchs.

Herr Dr. Fuchs (Novartis): Ich möchte vielleicht erst kurz auf die vom IQWiG genannten SUEs eingehen. Sie haben zwei Fälle genannt. Sie haben recht, es ist immer schwierig, Fälle im Nachhinein noch einmal aufzuarbeiten. Ich möchte betonen, dass in der TRANSFORMS-Studie die Rate an schwerwiegenden Ereignissen zwischen den Populationen nicht verschieden war. Genauso war es auch in den FREEDOMS-Studien, den placebokontrollierten Studien. Eines der beiden Ereignisse war eine ST-Hebung. Das wurde initial so klassifiziert. Es gab in dieser Studie aber ein sogenanntes Data Safety Monitoring Board, das alle Fälle noch einmal gereviewt hat. Diese ST-Hebung wurde vom Data Safety Monitoring Board als sogenannte frühe Repolarisation klassifiziert. Das ist ein normales Ereignis und tritt bei ungefähr 1 Prozent der Bevölkerung auf und ist dann entsprechend nicht mehr als schwerwiegend, sondern als benigne klassifiziert worden.

Der zweite Fall, den Sie angesprochen haben, war der Riss der Achillessehne. Da würde ich gerne noch ergänzen, dass dieser Patient auch Begleitmedikation aufgrund von Spastik hatte, einmal Baclofen und Tizanidin. Nachdem die Anzahl der Ereignisse – vier versus null –, wie Sie auch selbst gesagt haben, sehr gering war, wollten wir einfach noch einmal klarstellen, dass hier schon gewisse Besonderheiten vorlagen. Wir bitten, das entsprechend zu würdigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Eichele zur Frage von Herrn Eyding zu den Studien.

Frau Dr. Eichele (Novartis): Zur Frage der Studien für die Population A für den indirekten Vergleich. Ausgeschlossen wurden diese beiden Studien, weil sie nur unvorbehandelte Patienten eingeschlossen haben, also keinen einzigen Patienten, der überhaupt vorbehandelt war, während in den anderen Studien, die in den indirekten Vergleich eingeschlossen waren, auch vorbehandelte Patienten eingeschlossen waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wasmuth, ergänzend.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Nur kurz ergänzend zur Frage der Studien. Es war damals, wenn ich mich richtig erinnere, auch ein Kritikpunkt, dass es vergleichsweise alte Studien waren, da galten noch andere Diagnosekriterien. Jetzt hat man hier die Möglichkeit, eine relativ neue Studie vorzulegen, die auch publiziert war, um somit eine validere Datenbasis zu haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Direkt dazu Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Eine Begründung war, dass ausschließlich unvorbehandelte Patienten in der Studie waren. Wenn ich Ihrer Argumentation folge, die Sie im Dossier vorbringen, dass nämlich die Ergebnisse von nicht vorbehandelten Patienten auf diese Situation übertragbar sind, dann ist dieses Argument nicht ganz stichhaltig, denn in der FREEDOMS-Studie und auch in der CONFIRM-Studie sind zu einem sehr großen Teil unvorbehandelte Patienten enthalten. Sie gehen aber davon aus, dass die Effekte in Population A vergleichbar sind. Dann passt das Argument nicht ganz, dass die Studien deswegen ausgeschlossen werden.

Frau Dr. Eichele (Novartis): In den eingeschlossenen Studien ist zumindest die Mischpopulation drin. Das heißt, auf Basis dieser Studien wurden zumindest auch Patienten ausgewertet, die vorbehandelt waren, während in den ausgeschlossenen Studien ausschließlich unvorbehandelte Patienten eingeschlossen wurden. Das heißt, unsere Aussage zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die Population A bezieht sich auf diese Mischpopulation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi, eine Nachfrage.

Herr Dr. Vervölgyi: Die Frage ist, ob dann drei Patienten in den FREEDOMS-Studien ausreichend sind, um Übertragbarkeit zu zeigen, aber wenn kein Patient da drin ist, dann nicht. Das, finde ich, passt meines Erachtens nicht ganz zusammen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bevor wir jetzt in die Antworten einsteigen, würde ich gerne Frau Müller und Herrn Eyding Gelegenheit zu einer Frage geben. Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich habe ganz kurz eine Rückfrage zu den SUEs, den nachträglichen Bewertungen, ob benigne oder nicht. Das SUE ST-Hebung wurde ja nicht, weil es maligne ist, sondern aufgrund genau festgelegter Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse eingeordnet als solches. Aufgrund welchen Kriteriums wurde es so eingeordnet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Fuchs.

Herr Dr. Fuchs (Novartis): Das ist einfach aufgrund eines EKG-Befunds. Das wird in der Studie automatisch ausgelesen, und das ist die Grundlage für die Bewertung.

Frau Dr. Chr. Müller: Ja. Aber es ist doch ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis gewesen. Hat es zu einer Hospitalisierung geführt? War es lebensbedrohlich in dem Moment? Welche Bewertung hat sich geändert? Ich frage einfach nur. Denn für mich ist die nachträgliche Einschätzung als benigne oder maligne nicht das Kriterium, um das es hier geht. Es ist bei SUEs übrigens auch nicht die Relatedness. War es möglicherweise eine Hospitalisierung?

Herr Dr. Fuchs (Novartis): Es war initial ein EKG-Befund, asymptomatisch, und der Patient wurde zur Sicherheit in der Tat hospitalisiert, weiter beobachtet, es war aber keine therapeutische Intervention nötig. Deswegen dann das schwerwiegende Ereignis.

Frau Dr. Chr. Müller: Also würde ich nur als Kommentar abgeben, dass Hospitalisierung ein Kriterium für eine Einordnung als SUE ist, und auch wenn man dann therapeutisch nicht interveniert, macht es das nicht rückgängig. Die formale Einordnung ist dann also korrekt gewesen. – Okay, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wasmuth dazu.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Noch eine Ergänzung zu Ihrer Anmerkung, Herr Vervölgyi. Es ist korrekt, dass die Zahl der Patienten relativ gering ist, die mit Interferon mehr als ein Jahr vorbehandelt wurden. Wenn man sich ansieht, wie viele an sich vorbehandelt oder nicht vorbehandelt waren, egal mit welcher Therapie, dann ergeben sich deutlich höhere Zahlen. Wir haben ganz aktuell noch einmal einen Interaktionstest ausgerechnet und uns angeschaut, ob sich die Patienten, die vorbehandelt sind oder nicht vorbehandelt sind, in den beiden FREEDOMS-Studien voneinander unterscheiden. Die beiden Interaktionstests haben weder für die FREEDOMS noch für die FREEDOMS II einen Hinweis oder Beleg auf eine Interaktion gegeben. Das sind Daten, die uns zur Stellungnahme noch nicht vorlagen, die wir gerade ganz aktuell berechnet haben.

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

Herr Prof. Dr. Braune (Neuro TransConcept): Für uns als niedergelassene Neurologen, die wir täglich mit den Patienten und den Substanzen arbeiten, ist es immer ein bisschen verwirrend, in der Bewertung damit umzugehen: Ist er jetzt ausreichend lange und mit Glatirameracetat oder Interferon behandelt? Es kann so auch nicht in die alltägliche Einschätzung einfließen. Wenn wir die Substanz im Alltag bei unseren Patienten einsetzen und die unzureichende Kontrolle der Krankheitsaktivität unter einer bisherigen Therapie zum Beispiel mit Injectables zeigen, dann zeigen unsere Daten in der Versorgung im Alltag, wie wir in unserer Stellungnahme dargelegt haben, dass wir mit Fingolimod tatsächlich ein potentes, sehr gut verträgliches, neues Instrument, neues Tool zur Behandlung der Patienten in der Hand haben. Wir erreichen damit insbesondere auch eine bessere Adhärenz. Die Adhärenzdaten sind deutlich besser, als wenn die Patienten von einem Injectable bei Versagen der Therapie wieder auf ein Injectable umgesetzt werden. Das ist hoch signifikant. Die Hazard Ratio ist ein Faktor von über 3. Das heißt, das Risiko eines Therapieabbruchs, wenn wir von einem Injectable auf ein anderes umsetzen, ist dreifach höher, als wenn wir die Patienten auf Fingolimod umsetzen. Das ist, denke ich, ein relativ hartes Qualitätskriterium. Wir haben dann genauer in unsere Daten hineingeschaut und haben dann auch eine Matched Population identifizieren können, das heißt Patienten, die von den klinischen Parametern gleich betroffen sind, die einmal von einem Injectable wieder auf ein Injectable umgesetzt worden sind, nachdem die Therapie zuvor schlecht gelaufen ist, oder eben auf Fingolimod umgesetzt worden sind. Da zeigt sich ganz klar und auch statistisch signifikant, dass deutlich weniger Patienten eine EDSS-Progression zeigen, die Patienten deutlich weniger Schübe haben und dass wir deutlich mehr Patienten, nämlich unter Fingolimod zwei Drittel der Patienten, tatsächlich

in eine Situation versetzen können, in der sie weder Schub noch EDSS-Progression zeigen. Das drückt sich, denke ich, dann auch in der guten Adhärenz aus. Das heißt, wir haben hier tatsächlich eine deutlich besser als bisher verfügbare Therapieoption und ein wirkendes Medikament zur Verfügung, mit dem wir sehr erfolgreich in der täglichen Therapie sind. Ob das jetzt bei Männern oder Frauen ein bisschen besser oder ein bisschen schlechter ist oder ob Männer eher einen Achillessehnenriss bekommen als Frauen, ist für uns in der Alltagspraxis nicht so relevant. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Braune. – Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Es ging noch um die Übertragbarkeit. Da hätte auch ich das Argument von Herrn Vervölgyi vorgebracht. Sie argumentieren ja damit, dass die Gesamtpopulation für alle Populationen repräsentativ ist. Insofern ist es nicht verständlich, dass diese Studien ausgeschlossen worden sind. – Das wäre es eigentlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (TU Dresden): Sie müssen sich einmal anschauen, wie sich die MS-Behandlung verändert hat. Die Johnson-Studie war neben der Betaferon-Zulassungsstudie eine der ersten Studien. Das sind Patienten, die komplett anders therapiert wurden. Es lag noch kein MRT vor. Die sind allein auf klinischer Grundlage diagnostiziert worden. Es sind zwei andere Populationen, die Sie haben. Ich sehe dann Vergleiche zu diesen Studien. Diese Studien müssen für sich gesehen werden. Wir können heutzutage nicht mehr auf diese Studien referenzieren. Damals gab es noch nicht das Instrument des Neurostatus, um ein ganz wichtiges Outcome, nämlich die Behinderungsprogression, zu klassifizieren. Die Behinderungsprogression ist meiner Meinung nach das Wichtigste, was wir für die Behandlung unserer Patienten betrachten müssen. Dieses Instrument ist erst nach den pivotalen Studien überhaupt als Instrument entwickelt worden. Das heißt, vorher war das immer eine Bestimmung nach Festlegung, aber nicht dieses Kapow'sche Schema, das halt sehr dezidiert war. Deshalb kann ich nur sagen, dass diese Studien als Vergleichspartner für moderne Therapien eigentlich nicht mehr herangezogen werden sollten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Sie haben es selber im Dossier eingereicht. Insofern ist natürlich die Frage legitim. Es gibt auch keine Angabe, warum Sie sie jetzt nicht eingefügt haben. Das ist einfach der Grund der Nachfrage gewesen. Sachlich kann ich Ihnen da möglicherweise sogar folgen, aber es ist einfach nicht transparent gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wasmuth.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Wir haben sie beim ersten Dossier eingereicht, weil es die CONFIRM-Studie damals noch nicht gab bzw. die Ergebnisse noch nicht, und dann wäre ein indirekter Vergleich über Placebo am Ende unter Umständen gar nicht möglich gewesen. Dass sie herausgefallen ist, ist, denke ich, über die Ein- und Ausschlusskriterien so weit definiert. Soweit ich mich an den IQWiG-Bericht erinnern kann, gab es da auch keine Diskussion, dass da andere Studien außer der CONFIRM-Studie infrage kommen könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe noch eine Anmerkung zu dem Interaktionstest, den Sie eben genannt hatten, Herr Wasmuth. Wenn ich es richtig verstanden habe, ging es um den Vergleich der Effekte von Vorbehandelten und nicht Vorbehandelten. Was wir hier eigentlich brauchen, ist der Vergleich von Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung hatten, mit allen anderen Patienten. Diese Effektmofifikation haben Sie offensichtlich nicht untersucht, was wahrscheinlich auch gar nicht geht. Mit drei Patienten könnte der Interaktionstest wahrscheinlich gar nicht anschlagen. Deswegen meine Frage, inwiefern dieser Interaktionstest gemacht wurde. Die Frage ist auch, für welche Endpunkte Sie das gemacht haben. Die Frage ist, inwieweit dieser Interaktionstest für die Fragestellung, die wir haben, aussagekräftig ist: Sind die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie auf die Population der vollständig vorbehandelten Patienten übertragbar?

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

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Sie hatten zwei Dinge angesprochen. Das eine war die Frage: Es müssten eigentlich die vollständig mit Interferon mehr als ein Jahr Vorbehandelten enthalten sein. Die Zahl ist nun einmal relativ gering. Das ist ein Problem, auf das wir bei Fingolimod immer wieder treffen. Wir sehen, auch in der Population C ist es eine geringe Fallzahl, es ist auch eine geringe Anzahl zum Beispiel von Schüben, auch eine geringe Anzahl an SUEs etc., was einfach aus der Situation der Zulassung kommt. Ich denke, es ist den meisten bekannt. Es war eine First-Line-Zulassung, jetzt haben wir ein Second-Line-Label bekommen. Das heißt, wir mussten aus der ursprünglichen Studie, die mit 800 Patienten sehr groß war, in den zugelassenen Dosierungen immer wieder kleine Teile herausbrechen. Da das Label sehr speziell definiert ist, ergibt sich daraus eine kleine Anzahl. Deswegen haben wir den Interaktionstest für vorbehandelt/nicht vorbehandelt berechnet, also ja/nein, oder, um auf Ihre Frage einzugehen, auf den Parameter der Schubrate, weil das hier der relevante Parameter zum einen für den Patienten ist, aber man zum anderen auch bei den anderen Populationen gesehen hat, dass hier von Ihnen ein Zusatznutzen gesehen wird.

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

Herr Dr. Lang (Neuro TransConcept): Ich bin niedergelassener Neurologe in Ulm, seit 25 Jahren tätig, und verfüge über eine große Erfahrung in der MS mit über 800 Patienten im Jahr. Ich sage das bewusst, weil wir im Moment in einer Diskussion stecken, wo wir uns von Subgruppe zu Subgruppe hangeln und immer spezifischere Tests und Vergleiche in den Vordergrund rücken. Das ist nicht mehr das Bild, das wir in der niedergelassenen Praxis, in der Versorgung von MS-Patienten dann tatsächlich von dem Medikament haben. Es ist mir ein Anliegen, zu sagen, dass dieses Medikament nicht nur sehr wirksam, sondern auch sehr verträglich ist. Ich kann persönlich mehr als 170 Gilenya-Patienten überschauen. In der Datenbank – Herr Professor Braune hat es erwähnt – haben wir noch viel mehr Patienten mit Gilenya, mehr als 1.000 Patienten. Da haben wir keine solchen Risiken und Probleme, wie sie hier aus einzelnen Subgruppen in den Vordergrund gestellt werden. Ich hoffe, dass wir dieses positive Bild, das Gilenya bei uns in der Praxis hat, nicht in Details zerreden. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich stelle nur für das Protokoll fest, dass Frau Osowski um 10.26 Uhr eingetroffen ist und seither an der Anhörung teilnimmt. Ich habe eine Frage – damit wir auch andere Themenfelder diskutieren können –: Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft hatte zum einen ausgeführt, dass aus ihrer Sicht die Unterscheidung des Zusatznutzens nach Geschlecht implausibel sei, zum anderen hat sie ausgeführt, dass der Zusatznutzen für die Patientenpopulation B und C zwar vorhanden sei, aber aufgrund der Unsicherheiten nicht konkret

definiert werden könne. Vielleicht können Sie dazu drei, vier Takte sagen, weil das, glaube ich, wichtig ist und in der Bedeutung zentraler ist als die Frage, wieso jetzt irgendwelche alten Studien vorgelegt oder nicht vorgelegt worden sind. Wir macht das? – Frau Professor Gundert-Remy.

Frau Prof. Dr. Gundert-Remy (AkdÄ): Vielen Dank für die Möglichkeit, hier unsere Bedenken darzustellen. Ich würde gerne mit zwei, drei Sätzen einführen. Wir würden uns darauf konzentrieren, dass wir hauptsächlich den Aspekt der UAWs berühren. Bisher haben wir nur Diskussionen über Fälle gehört, die aus den klinischen Studien herausgezogen worden sind. Uns hat besonders bewegt, dass jetzt Fälle von PML aufgetreten sind. In der letzten Woche ist von *MedWatch* ein zweiter Fall gemeldet worden, ohne Vorbehandlung mit anderen immunsuppressiven Mitteln. Wir sehen aufgrund der Tatsache dieser schwerwiegenden UAWs das Bild doch ein bisschen anders, als es vom IQWiG gesehen worden ist. Man muss dazusagen, dass damals, als das Dossier bewertet wurde, diese Fälle nicht bekannt waren. Der Rote-Hand-Brief ist erst im Mai dieses Jahres verschickt worden. Wir haben weitere Nachforschungen in der Datenbank der EU durchgeführt und dabei doch eine nicht geringe Anzahl von Fällen mit PML, die mit Gilenya in Verbindung gebracht werden, identifizieren können. Herr Prange wird vielleicht aus neurologischer Sicht zwei weitere Aspekte einbringen.

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

Herr Prof. Dr. Prange (AkdÄ): Auch ich gehöre zur Arzneimittelkommission. Von meiner Provenienz her bin ich Kliniker und sehe natürlich auch den klinischen Aspekt. Zunächst hätte ich dem, was meine Vorredner Herr Lang und Herr Braune sagten, von der klinischen Seite nicht so sehr viel entgegenzusetzen. Auch die retrospektiven Studien auf der Basis großer Databases aus den USA oder der Gesundheitsversicherung bestätigen natürlich die Wirksamkeit. Dies gilt auch für einen Switch, das entspräche vor allen Dingen der Fragestellung B und C. Es geht um den Switch von anderen Vorbehandlungen zu Fingolimod. Die Kriterien wie die Annualized Relapse Rate usw. sind natürlich signifikant günstiger bei Fingolimod.

Der andere Aspekt, den Frau Gundert-Remy angesprochen hatte, der uns vom UAW-Ausschuss natürlich besonders bewegt, ist die Frage schwerer Nebenwirkungen. Da ist einmal die PML. Es sind 23 Fälle beschrieben, wobei es meistens Carry-over-Fälle sein sollen, also von Patienten, die vorher beispielsweise mit Natalizumab behandelt worden sind oder bei denen zumindest andere Vorbedingungen waren. Ich persönlich – ich glaube, da sind wir einer Meinung – bin der Auffassung, dass man bei einem immunologisch stark wirksamen Medikament langfristig mit opportunistischen Erkrankungen rechnen muss. Man muss sie im Auge haben. Dem ist auch in der Novellierung der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, der DGN, Rechnung getragen worden; es sind eine Reihe von Vorsichtsmaßnahmen beschrieben worden, sowohl was die kardialen Probleme betrifft als auch die PML.

Man muss trotzdem noch auf andere Dinge hinweisen. Was in Studien, auch in retrospektiven Studien, überhaupt nicht zur Darstellung kommt, sind die Fälle anderer immunologisch begründbarer Erkrankungen. Da gibt es den Fall einer Herpes-simplex-Enzephalitis. Das ist zwar etwas Seltenes, aber den dürfen wir nicht herunterspielen, weil diese Krankheit, wenn man sie nicht sofort erkennt, zu schwersten Defekten oder zum Tode führt. Wenn ich einen Patienten mit MS behandle, wie auch immer, und der entwickelt eine Herpesenzephalitis, dann könnte es sein, dass ich nicht gleich darauf komme, dass es diese Erkrankung ist, und nicht gleich eine antiviral antiherpetische Therapie mache. Das darf man also nicht ganz unter den Tisch kehren. Dasselbe gilt für den generalisierten Zoster, der natürlich überall beschrieben und bekannt ist, der durch die Hautveränderungen auch leichter zu erkennen ist.

Was auch noch berücksichtigt werden muss und worauf in der Literatur hingewiesen worden ist, sind die immunpathologischen Durchbruchsyndrome. Ich habe gerade heute früh wieder eine Arbeit gelesen. Sieben Wochen nach Beendigung der Fingolimod-Therapie ist es zu einem massiven inflammatorischen Syndrom als Durchbruch gekommen. Dies, meine ich, muss man natürlich gegenüber den Nutzern kommunizieren. Ich habe noch nicht nachgeschaut, ob das in den Leitlinien schon beachtet ist. Es passiert – nicht schnell, aber es passiert –, dass man eine solche Therapie absetzt, und dann muss man auch darauf gefasst sein, dass irgendetwas, eine Durchbruchreaktion, kommt.

Alles in allem, wir können das, was Frau Gundert-Remy schon angesprochen hat, bestätigen, dass von der Wirksamkeit her ein Vorteil gegenüber den injizierbaren immunmodulierenden Substanzen besteht. Wir müssen aber auf der anderen Seite darauf hinweisen, dass, weil es eine stark wirksame Substanz ist, Nebenwirkungen auftreten können, die gravierend sind. Die müssen beachtet werden. Deswegen haben wir Schwierigkeiten, den Gesamtzusatznutzen zu quantifizieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Prange und Frau Professor Gundert-Remy. Vielleicht noch eine Frage zur Implausibilität der Geschlechterspezifizierung, die Sie gesehen haben, damit wir auch das einfach im Protokoll haben.

Herr Prof. Dr. Prange (AkdÄ): Darf ich die Frage noch einmal hören?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie hatten gesagt, die Differenzierung nach Geschlechtern sei unplausibel.

Herr Prof. Dr. Prange (AkdÄ): Ja. Nach meiner Auffassung ist einfach die Zahl, auf denen das basiert, viel zu gering. Daraus jetzt eine Differenzierung zu machen, halte ich einfach für viel zu früh. Das müssen wir weiter abwarten. Vielleicht sollten wir es im Auge behalten, aber das ist nach unserer Auffassung zu früh.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Dr. Haas vom Jüdischen Krankenhaus, bitte schön.

Frau Prof. Dr. Haas (Jüdisches Krankenhaus Berlin): Ich betreue seit mehr als 30 Jahren MS-Patienten und weiß daher, dass die MS keine gutartige Erkrankung ist. Sie führt bei 90 Prozent der Patienten unbehandelt zu einer schweren und zum Teil auch lebensbedrohlichen Behinderung. Zu den Risiken der immunologischen Therapien muss man sagen, dass auch Kortikosteroide ein Risiko darstellen für einen generalisierten Zoster, für eine Herpesenzephalitis. Wir sind also mit solchen Komplikationen durchaus vertraut. Auch das PML-Risiko ist bei gehäuften Kortisongaben möglicherweise vorhanden. Daher denke ich, dass die Seltenheit dieses Ereignisses bisher beim Einsatz der Substanz, die doch eine sehr hohe Wirksamkeit hat und das Schicksal der Patienten wahrscheinlich auch langfristig günstig beeinflusst, nicht den Zusatznutzen, den die Substanz hat, irgendwie beeinträchtigt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Fasshauer, bitte.

Frau Dr. Fasshauer: Ich würde hier ganz gerne bei der Fachinformation von Novartis – der letzten von 5/2015 – anfangen. Es reicht wirklich nicht aus – wir haben sehr viel über das Medikament, über mögliche Wirkungen und Nebenwirkungen gehört –, wenn dort steht:

Der Beginn und die Überwachung der Therapie ist durch einen Arzt vorzunehmen, der Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose besitzt.

Das reicht nicht aus. Aus Patientensicht muss hier wirklich die Überwachung und die Einleitung der Behandlung von einem Facharzt für Neurologie oder für Nervenheilkunde erfolgen. Hinweisen möchte ich auch darauf, dass in der Fachinformation ein Hinweis steht – nicht wie von der DGN und der KKNMS empfohlen –, ein großes Blutbild unmittelbar vor Therapiebeginn sowie zwei und vier Wochen nach Therapiebeginn zu erstellen. Es fehlen hier auch wirklich die Empfehlungen in der Fachinformation. Es steht lediglich drin: Vor Therapiebeginn ein höchstens sechs Monate altes großes Blutbild, „regelmäßig während der Behandlung, bei Monat 3 und danach ... jährlich“. – Ich glaube, das reicht bei weitem nicht. In der Fachinformation gibt es auch einen Hinweis auf das hämophagozytische Syndrom. Auch hier handelt es sich um eine Reaktivierung in der Regel von Viruserkrankungen wie Epstein-Barr, auch einem Herpesvirus, das natürlich bei angeborenen Immundefekten möglich ist, aber natürlich auch bei Immunsupprimierten möglich ist. Wir reden hier also wirklich über die Auslösung von opportunistischen Infektionen, das heißt fakultativ pathogene Viren.

Mir ist hier wirklich ganz wichtig, dass Dinge benannt werden und nicht kleingeredet werden. Wir haben mittlerweile fünf Rote-Hand-Briefe zu Gilenya, der erste 2012, einer aus 2012 zur kardiovaskulären Überwachung, dann der dritte 2013 auch in diese Richtung, Überwachung nach Unterbrechung der Therapie, mit guten und klaren Angaben. Wir haben einen Rote-Hand-Brief zum hämophagozytischen Syndrom und den letzten zu PML, zumindest einem Fall. Aus Patientensicht sind uns schon mehrere bekannt, einer aus 2013 und der letzte jetzt eben, der die Voraussetzung der Vorbehandlung mit immunsuppressiven Medikamenten erfüllt. Als Patient und Arzt erschreckt einen, wie man ein immunsuppressives Medikament wie Gilenya bei einer Colitis ulcerosa mit einem weiteren Immunsuppressivum wie Mesalazin kombiniert. Ich denke, hier müssen klare und deutliche Ansagen kommen, denn es gibt nicht nur Ärzte, die 800 oder 1.000 MS-Betroffene pro Jahr in ihren Einrichtungen behandeln. Wir reden hier von Praxen, wo wenige MS-Betroffene betreut werden. Ich glaube, hier muss wirklich ganz klar eine Vorgabe kommen, wie mit diesen Komplikationen umgegangen werden muss. Mir wäre es aus Patientensicht auch recht, wenn die Patienten in Zentren behandelt würden, aber davon wird nur geredet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu zunächst Herr Professor Meuth, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Dr. Meuth (UKM): Ich vertrete die Kommission „Klinische Studien“ der DGN und bin einer der Autoren der Leitlinie zur Behandlung der multiplen Sklerose und würde mich gern zur PML-Thematik äußern. Man muss sagen – Herr Prange hat das ausgeführt –, dass die Majorität aller PML-Fälle in einer Assoziation zu einer Vorbehandlung war. Das ist relativ gut nachgehalten, muss man sagen. Einige der PML-Fälle konnten vom Onset her bereits auf die Vortherapie bezogen werden, andere sind in einem engen zeitlichen Zusammenhang, das heißt sechs bis neun Monate nach Therapiewechsel. Das heißt, es bleiben letzten Endes unter der Therapie mit Fingolimod zwei PML-Fälle übrig, bei denen man sagen muss, da gibt es wenig konkurrierende Ursachen, die könnten in einem kausalen Zusammenhang mit dem Medikament stehen. Der italienische Fall hat sich im Nachhinein als NMO herausgestellt und ist parallel mit Azathioprin behandelt worden; es gab einen gewissen Zusammenhang. Das muss man kritisch sehen. Und es gab einen Fall, der letzten Endes asymptomatisch gelaufen ist. Was Sie aber bedenken müssen – das haben alle meine klinisch tätigen Vorredner ausgeführt –, ist, dass wir relativ viele Patienten erfolgreich mit dem Medikament behandeln und dabei mittlerweile Zahlen haben von 120.000 behandelten Patienten weltweit und entsprechende Patientenjahre. Da halte ich die PML-Fälle im Verhältnis zur Gesamtzahl der behandelten Patienten für sehr viel günstiger als für viele andere Medikamente, die wir im Einsatz haben. Das muss einmal so herausgestellt werden. Ich denke, wir haben hinsichtlich der PML und des Risikomanagements in der

KKNMS-Leitlinie und auch in der DGN-Leitlinie entsprechend Stellung genommen, um eine frühe Detektion möglich zu machen.

Hinsichtlich des hämophagozytischen Syndroms muss ich sagen, es war bei uns ein bewegender Moment in der Frühbesprechung, als dieser Rote-Hand-Brief herauskam, weil herumgefragt wurde, wer dieses Syndrom kennt, und faktisch alle zugeben mussten, noch nie davon gehört zu haben. Das sind bis jetzt letztlich zwei Fälle, die relativ schwierig zu diagnostizieren sind und eigentlich mehr aus der pädiatrischen Richtung kommen. Auch da haben wir mit entsprechenden Blutbilduntersuchungen, Ferritin-Untersuchungen, versucht, den Leuten eine gewisse Richtlinie an die Hand zu geben.

Was noch nicht in der Leitlinie berücksichtigt ist – für diesen Hinweis bin ich dankbar; das werde ich auch in die Kommission tragen –, sind die Einzelfälle der Rekonstitutionssyndrome, die auch Herr Prange richtigerweise angesprochen hat. Es gibt einzelne Fälle, dass nach Absetzen eines Immuntherapeutikums dann eben die Aktivität zunimmt, sich eine Art Overshoot zeigt. Das kennen wir von verschiedenen Immunmodulatoren. Das ist etwas, was, glaube ich, dieser Behandlung immanent ist. Entweder drehen Sie die Balance in Richtung Entzündung, opportunistische Infektion, oder eben Richtung Autoimmunität. Das werden wir für keines der hochwirksamen Medikamente gänzlich ausschließen können. Aber entsprechende Maßnahmen, auch für die Leitlinien, sind ergriffen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ich habe bei Ihnen im ersten Teil Widerspruch gesehen, Frau Professor Gundert-Remy. Vielleicht kurz dazu.

Frau Prof. Dr. Gundert-Remy (AkdÄ): Ich wollte nur ganz kurz anmerken, dass wir wissen, dass die Häufigkeit des Auftretens, die Prävalenz der PML mit der Behandlungsdauer korreliert. Wir wissen von Natalizumab, dass zunächst einmal gar nicht so sehr viele Fälle aufgetreten sind, dass aber mit der Dauer der Behandlung über Jahre hin tatsächlich die Prävalenz deutlich ansteigt. Deswegen sagen wir ja auch, wir sind unsicher, wie es sein wird. Wir können es nicht vorhersehen und wollen nur darauf aufmerksam machen, dass hier ein großer Grad an Unsicherheit über das Potenzial besteht. Alles andere – Herr Prange gehört mit zu den Leitlinienautoren – ist Konsens.

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

Herr Prof. Dr. Ziemssen (TU Dresden): Noch zur PML-Problematik aus der Sicht des LKP des Gilenya-Registers, der PANGAEA-Studie, wo wir 4.000 Patienten haben, wir diese Patienten prospektiv fünf Jahre verfolgen, wo wir auch einen großen Teil von Patienten haben, die halt von Tysabri gewechselt sind. Das ist ein wichtiger Datenstamm, um vom Standpunkt der Pharmakovigilanz Betrachtungen durchzuführen. Wir haben also knapp 900 Patienten, die von Tysabri gewechselt sind. Das sind natürlich Patienten, die vor allem aufgrund des PML-Risikos von Tysabri auf Fingolimod gewechselt sind. Wenn wir diese Patienten weiter mit Tysabri behandelt hätten, hätten wir 25 PML-Fälle mit – Sie haben eine Mortalität von 30 Prozent – ungefähr acht, neun toten Patienten gehabt. Im Rahmen der PANGAEA-Studie haben wir jetzt den einen deutschen PML-Fall, der asymptomatisch verlaufen ist, wo der Patient halt nur im MRT entsprechende Veränderungen gehabt hat. Der Patient ist jetzt entsprechend PML-frei. Ich denke, auch das muss man berücksichtigen. Wir müssen – wie Frau Haas es gesagt hat – abwägen, was seltene Nebenwirkungen sind, an die wir denken müssen, und was auf der anderen Seite der Schweregrad der Erkrankung ist. Wir sprechen hier nicht über eine Basistherapie, sondern wir sprechen hier schon über eine Eskalationstherapie, die Patienten bekommen, die eine schwergradige multiple Sklerose haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Fuchs.

Herr Dr. Fuchs (Novartis): Ich möchte zu den Rote-Hand-Briefen Stellung nehmen. Frau Fasshauer, Sie hatten gesagt, wir hatten fünf Rote-Hand-Briefe. Das ist korrekt. Drei waren zu dem Thema der kardiovaskulären Problematik. Da wurde einfach noch einmal präzisiert, es basiert auf dem einen Fall. Die beiden anderen Fälle zu PML und HPS dienten dazu, in erster Linie die Aufmerksamkeit für diese beiden Krankheitsbilder zu erhöhen. Es wurde in den Rote-Hand-Briefen kein Kausalzusammenhang zu Fingolimod konstatiert. Das ist ein wesentlicher Aspekt. Nach dem Auftreten dieses PML-Falls ohne Tysabri-Vorbehandlung gab es von Novartis ein Advisory Board auf europäischer Ebene. Daran hat auch Herr Professor Wiendl aus Münster teilgenommen. Die Empfehlung der Expertenkommission war, dass im Grunde die momentan in der Fachinformation niedergeschriebenen und auch in den Qualitätshandbüchern der KKNMS festgeschriebenen Maßnahmen ausreichend sind, dass keine zusätzlichen Maßnahmen erforderlich sind. Novartis ist aber dennoch auf die EMA zugegangen. Wir werden die Fachinformation ähnlich wie in den USA im dritten oder vierten Quartal dieses Jahres anpassen, um einfach noch einmal die Aufmerksamkeit für das Auftreten dieser opportunistischen Infektion zu erhöhen. Darüber hinaus sind mit den Behörden bis dato keine weiteren Maßnahmen diskutiert. Aber es ist Gegenstand der Diskussion. – Das war der eine Punkt.

Zu den genannten Fällen. Es gibt die beiden erwähnten Fälle ohne eine Vorbehandlung mit Natalizumab oder einem anderen Immunsuppressivum. Insgesamt sind sechs Fälle bestätigt. Allerdings sind diese anderen Fälle alle in einem engen zeitlichen Zusammenhang mit einer Natalizumab-Therapie. Entsprechend sind sie anders einzuordnen. Die übrigen Fälle, die Sie auch in den Datenbanken finden, sind sogenannte Verdachtsfälle, die bleiben auch bei uns nach wie vor in den Datenbanken bis zur Resolution. Es sind allerdings einige Fälle dabei, die wir nicht aufklären können, weil nicht in jedem Fall zum Beispiel ein JCV-Status erhoben wurde, sodass es nicht eindeutig zuordenbar ist, ob es jetzt ein PML-Fall ist oder nicht. Aber das wird definitiv ein Thema sein, mit dem wir uns intensiv beschäftigen. Es wird in Deutschland zudem eine Studie geben, die Biobank II, die noch einmal gezielt die Langzeitimmuneffekte unter Fingolimod untersuchen wird. Es gibt darüber hinaus von Novartis ein Angebot, eine Zweitmeinung einzuholen. Es sind unabhängige Institute in Amsterdam und Basel, die MRTs befunden. Des Weiteren können JCV-Proben auch an das NRH in den USA geschickt werden, um einfach eine schnelle und optimale Diagnose zu gewährleisten im Sinne der Patienten, dass man einfach, wenn ein Verdachtsfall besteht, diesen möglichst schnell aufklären kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Bickel, bitte schön.

Frau Bickel: Ich würde gerne auf die Wirksamkeitsendpunkte zurückkommen. Sie hatten die jährliche Schubrate. Da konnten Sie zumindest für die Patientenpopulation B und C ein statistisch signifikantes Ergebnis nachweisen. Einer der Stellungnehmer – eben der Kliniker – hat gesagt, dass uns eigentlich die Behinderungsprogression maßgeblich interessiert. Da gab es keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Da würde mich interessieren, wie Sie sich das erklären, ob Sie sich das mit der Dauer der Studie erklären. Zumindest könnte man vermuten, dass bei der rasch fortschreitenden, schweren MS sich vielleicht etwas bei der Behinderungsprogression gezeigt hätte. Wie bewerten Sie also, dass es da kein statistisch signifikantes Ergebnis gibt?

Eine zweite Frage. Sie sprachen gerade eine weitere Studie an, eine Langzeitstudie. Werden da auch Wirksamkeitsendpunkte, wie zum Beispiel die Behinderungsprogression, erhoben?

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

Herr Dr. Fuchs (Novartis): Ich fange mit der zweiten Frage an. In der Biobank-2-Studie werden keine Langzeitbehinderungsparameter erhoben. Das ist eine Studie, die ausschließlich dazu dient, die immunologischen Effekte von Fingolimod zu untersuchen.

Was die Behinderungsprogression angeht, so hat man in der TRANSFORMS-Studie insgesamt keine signifikanten Effekte gesehen, sehr wohl aber einen Trend. Das heißt, das ist wohl durch die Dauer der Studie, die auf ein Jahr begrenzt war, zu erklären. Aus den placebokontrollierten Studien FREEDOMS und FREEDOMS II sehen wir einen deutlichen Effekt auf die Behinderungsprogression. Es gibt weitere Studien, die dies unterstreichen. Das kommt einmal aus der Phase II, aus den Langzeitbeobachtungen. Da haben wir mittlerweile Fünf- und Sieben-Jahres-Daten. Da ist deutlich zu sehen, dass der Anteil der Patienten, die eine „6-months confirmed disability progression“ haben, unter Fingolimod deutlich reduziert ist. Auch die von Herrn Professor Ziemssen vorhin schon genannte Real-World-Evidence-Studie, die PANGAEA, zeigt bei 80 Prozent der Patienten – das ist die Auswertung jetzt nach 36 Monaten – eine Stabilisierung oder sogar eine Verbesserung im EDSS-Wert, so dass wir schon davon ausgehen, dass Sie hier einen deutlichen Effekt im Sinne der Verbesserung der Behinderungsprogression haben.

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

Frau Dr. Chr. Müller: Ich hätte eine Verständnisrückfrage zur PML und dann eine Frage, die sich auf die Effektmodifikation durch das Geschlecht bezieht. Zur PML. Mein bisheriger Kenntnisstand – bitte korrigieren Sie mich – war, dass es einen bestätigten und einen Verdachtsfall von PML ohne immunsuppressive Vorbehandlung gibt. Oder ist das inzwischen bestätigt worden? Diese Frage richtet sich an Herrn Fuchs oder die AkdÄ.

Herr Dr. Fuchs (Novartis): Es gibt zwei bestätigte Fälle unter Fingolimod ohne eine Natalizumab-Vortherapie. Der eine Fall ist der schon genannte asymptomatische Fall, der zweite ist ein Fall aus Spanien. Das war die Begleitmedikation mit dem Mesalazin.

Frau Dr. Chr. Müller: Beide bei der FDA bestätigt?

Herr Dr. Fuchs (Novartis): Beide bestätigt. Insgesamt sechs bestätigte Fälle, und die beiden sind darin enthalten.

Frau Dr. Chr. Müller: Ohne immunsuppressive Vorbehandlung. Gut. Das war die erste Frage.

Meine zweite Frage. In der Gruppe C haben wir die Effektmodifikation durch das Geschlecht für die Schubrate gesehen. Da wurde auch vonseiten der AkdÄ gesagt, dass man denkt, dass die Fallzahl eher zu gering ist. Nun sind hier viele Kliniker versammelt, die viele Patienten mit diesem Medikament behandelt haben. Haben Sie irgendeinen Hinweis, dass durch das Geschlecht eine Art von Effektmodifikation hinsichtlich der Schubrate zu sehen ist, aus Ihrer Erfahrung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (TU Dresden): Die entsprechenden Daten sowohl für eine prospektive Basistherapieobservationsstudie als auch aus der Fingolimod-Registerstudie beigefügt: In der PANGAEA-Studie haben wir bei Population C etwa 800 Patienten, die wir observiert haben oder über einen Verlauf von drei Jahren sehen. Dort sehen Sie keinen geschlechtsspezifischen Effekt, was Schubrate oder eben auch Krankheitsprogression angeht. Für uns ist es so: Wir sind in der Beurteilung der Gruppe C, wenn wir uns das geschlechtsspezifisch anschauen, in sehr kleinen Fallzahlen.

Wenn Sie die Fallzahlen in die klinische Praxis bringen, knapp 1.000 Patienten haben, sehen Sie dort keinen Unterschied zwischen Männlein und Weiblein. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ziemssen. – Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Auch ich habe eine Frage zu Wirksamkeitsendpunkten, jetzt für die Population B und C. Es geht um den Komparator in der TRANSFORMS-Studie. Nach der Veröffentlichung von zwei neuen Netzwerkmetaanalysen, einem Cochrane Review und einer kanadischen HTA, sieht es so aus, als ob das Avonex der schlechteste Interferon-Komparator sein könnte, den man hätte wählen können. In TRANSFORMS sieht man auch entsprechende Effektunterschiede in den verschiedenen Vorbehandlungssubgruppen, die nahelegen, dass die Randomisierung von Interferon-Vorbehandelten in TRANSFORMS problematisch war. Man sieht deutlich stärkere Effekte bei den Interferon-Vorbehandelten. Da ist die ARR Ratio 0,40 versus den nicht Vorbehandelten, da ist das RR Ratio nur 0,57. Dagegen sieht man bei den Glatiramer-Vorbehandelten genau das Gegenteil. Da gibt es kleinere Effekte zugunsten von Fingolimod nach Umstellung von GA auf ein Interferon, was einem Switch entspricht, was immer noch als relativ beneficial angesehen wird. Da ist die ARR Ratio 0,72 im Gegensatz zu den nicht mit Glatiramer vorbehandelten Patienten, wo die ARR Ratio 0,44 ist. Wir sehen schon relativ große Effektmodifikationen. Bei der Population, die letztes Jahr bei der Zulassungserweiterung eingereicht worden ist, hat es sich bei den vollständig mit Glatiramer vorbehandelten Patienten umgedreht. Da ist die ARR Ratio 1,32. Wie würde man aus heutiger Sicht – die Frage an die Experten gerichtet – die Behandlung von IFN-Vorbehandelten, die meinetwegen eine subkutane Injektion bekommen haben und dann in der Studie auf Avonex umgestellt werden, den Komparationsarm der TRANSFORMS-Studie, bewerten? Würde man das heute so machen, hätte man das damals schon gemacht, oder wie ist es zu erklären, dass man durchaus mit Rebif oder Betaferon vorbehandelte Patienten in der Studie auf Avonex umsetzt, wobei schon damals irgendwie angedeutet war, dass es möglicherweise das schwächste Interferon ist, weil es eine niedrige Dosierung hat? Da würde ich Sie um Ihre Kommentare bitten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wasmuth, dazu.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Ein genereller Kommentar jetzt nicht aus medizinischer Sicht dazu. Wir haben uns für diesen Komparator entschieden, weil es einer derjenigen war, den der G-BA gleichwertig nebeneinander – sowohl Interferon-beta-1a als auch -1b – festgelegt hat. Aus dem Verlauf der bisherigen Beratungsgespräche – wir haben bereits viele Beratungsgespräche zu Fingolimod gehabt – ist immer wieder bestätigt worden, dass sowohl Glatirameracetat als auch die diversen Interferone als gleichwertige Therapiealternativen zu sehen sind und die deswegen daraus gewählt werden kann. Wir haben daraus das Avonex ausgewählt, gegen das auch in der Zulassungsstudie verglichen wurde.

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

Frau Dr. Fasshauer: Sie haben vorhin davon gesprochen, dass häufig Patienten von Tysabri auf Gilenya umgestellt werden. Ursache ist dann sicher die Positivität an JC-Virus. Ich sehe jetzt auch die Empfehlungen der Fachgesellschaften. Es ist so, dass bei einer Lymphopenie von 200 bzw. 0,2, je nach Basiseinheit, das Absetzen des Medikaments empfohlen wird. Wir haben hier eine Mannschaft mit medizinisch-neurologischem Wissen. Halten Sie das bei all dem, was wir bis jetzt gehört haben, für ausreichend? Ich bin Hämatologin. Ich weiß also, was freie verfügbare und zirkulierende Lymphozyten bedeuten. Aber es ist doch wirklich schwierig, wenn Empfehlungen aus den Fachinformationen

und das, was vorgegeben ist, noch nicht einmal von den Fachgesellschaften befolgt wird. Wenn wir jetzt bis Herbst warten, wünsche ich mir aus Patientensicht sehnlichst, dass es mit diesen Blutbildkontrollen klar ist, auch dass auf die Notwendigkeit von JC-Virus-Untersuchungen bei allen Patienten hingewiesen wird. Man sollte darüber nachdenken, was empfohlen werden sollte.

Es macht einem doch Angst. Was machen Sie mit MRTs? Wann sind die geplant? Wir hören jetzt von einem Fall, der keine Klinik zeigt, bei dem nur das MRT auffällig ist. Das sind doch alles Entwicklungen, die nicht einfach nur auf Harmlos-Sein eines Medikaments hinweisen. Es ist hochwirksam, das weiß ich, aber jede immunsuppressive Wirksamkeit hat natürlich auch die ganze Breite an Nebenwirkungen. Das müssen wir irgendwie unter einen Hut bringen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (TU Dresden): Als Erstes zum Thema Lymphozytenzahl. Sie haben absolut recht, dass die Lymphozytenzahl im Blut nicht repräsentativ ist für die Lymphozytenzahl im Gesamtorganismus. Wir haben etwa nur 2 Prozent zirkulierende Lymphozyten. Wenn die nun umverteilt sind zwischen dem Lymphozytenpool im Blut und dem Lymphozytenpool im Lymphknoten, haben Sie eigentlich keine aussagekräftige Information über den Immunstatus des Patienten. Die Grenze von 200 hat man nach dem Hämatologiecode festgelegt. Das ist nach CTCAE-Code zweitgradig. Das kam damals aus dem HIV-Bereich, denn im HIV-Bereich hatte man ein Szenario, das, wenn die Lymphozyten unter 200 gesunken sind, sind Infektionen aufgetreten. Es gibt dazu aber Metaanalysen bei Patienten, die unter 200 gekommen sind, gerade rezent im letzten Jahr publiziert. Diese zeigen, dass es nicht so ist, dass die Grenze von 200 das Limit festlegt. Deshalb ist es auch in anderen Ländern so, dass die Grenze von 200 nicht festgeschrieben ist. Zum Beispiel ist in der Schweiz oder in Kanada keine Grenze von 200 zementiert. Auch ich lehne das ab. Wir haben mit Hämatologen zusammengesessen und sagen, dass die Grenze von 200 keine fixe Barriere ist, ab der ich fürchten muss, dass Infektionen auftreten, sondern da muss ich wirklich schauen, ob der Patient zu Infektionen neigt. Aber da wäre für mich nicht die Lymphozytenzahl entscheidend. Ich muss mir den Patienten anschauen.

Zum MRT. Da haben Sie völlig recht. Bei dem deutschen asymptomatischen PML-Fall war die Situation so, dass er aufgrund von Erstattungsproblemen bei der Krankenversicherung – in diesem Fall war es eine private Krankenversicherung – fünf Jahre keine MRT bekommen hat. Das ist zum Beispiel eine Situation, die wir von den Fachgesellschaften ablehnen. Ein Patient mit hochaktiven immunologischen Substanzen muss einmal im Jahr eine MRT bekommen. Wenn das lege artis erfolgt wäre, dann hätten wir diesen Patienten wahrscheinlich auch ganz anders herausfinden können. Einen Patienten mit einer hochaktiven immunologischen Substanz über fünf Jahre ohne MRT-Kontrolle gelassen zu haben, geht auch nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Fuchs, dazu.

Herr Dr. Fuchs (Novartis): Das Absenken der Lymphozytenzahl ist der zentrale pharmakodynamische Wirkeffekt von Fingolimod. Das ist sozusagen ein erwünschtes Ereignis. Ein wichtiger Aspekt an dieser Stelle ist, dass wir aus den gesamten klinischen Studien und auch aus dem Postmarketingsetting keinen Zusammenhang zwischen der Zahl der Lymphozyten und der Häufigkeit oder der Schwere der Infektionen sehen. Das ist nicht miteinander korreliert. Ein weiterer Aspekt, der an dieser Stelle wichtig ist: Wir haben eine Studie durchgeführt, die sogenannte VERIFY-Studie, bei der es um eine Impfung von MS-Patienten geht. Die Patienten wurden einmal mit einem schon bekannten Antigen – Tetanus – exponiert, ein anderes Mal mit einem neuen Antigen, einem Influenzaantigen. In beiden Fällen war eine Immunreaktion zu beachten. Das heißt, auch wenn die periphere Lymphozytenzahl

reduziert ist, sehen Sie nach wie vor eine Immunreaktion bei diesen Patienten. Die Lymphozyten sind in der Lage, zu proliferieren, zu differenzieren und Zytokine zu produzieren. Insofern haben Sie eine weitestgehend intakte Immunantwort. Die ist selbstverständlich von der MS-Grunderkrankung her beeinträchtigt. Sie haben eine immunmodulatorische Therapie, aber in toto ist noch eine Immunreaktion möglich. Das ist ein wesentlicher Aspekt an dieser Stelle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Fuchs. – Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Mein Kommentar oder meine Nachfrage bezog sich auf die TRANSFORMS-Studie, gar nicht auf das, was der G-BA als ZVT angegeben hatte. Es kann sein, dass Avonex schon die ZVT für nicht mit Interferon vorbehandelte Patienten ist. Das war genau die Frage, zu der ich jetzt gerne auch von den Klinikern eine Stellungnahme hätte. Die habe ich noch nicht bekommen. Würde man heute Patienten – Versager, als welchen Gründen auch immer – von Rebif oder Interferon auf Avonex umsetzen, und hätte man das damals noch gemacht? Das sind die beiden Fragen, die ich gerne von den Klinikern beantwortet hätte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (TU Dresden): Das wird ein Medikament sein, mit dessen Zulassung Ende des Jahres zu rechnen sein wird. Das ist Daclizumab, ein neuer monoklonaler Antikörper, der für die Therapie verwendet wird, wozu eben auch eine entsprechende Vergleichsstudie durchgeführt wurde. Diese Studie ist gerade erst Ende letzten Jahres abgeschlossen worden. Sie können sich vorstellen, was der Komparator ist: Avonex. Der Vorteil des Avonex liegt einfach darin, dass klinisch in hochwertigen Studien direkt nie eine geringere Wirksamkeit gezeigt werden konnte, auf der anderen Seite aber natürlich die wöchentliche Gabe in einem Design eines Double Dummy wesentlich geeigneter ist, als wenn Sie dreimal pro Woche subkutan injizieren müssen. Es gibt also die demonstrierte Gleichwertigkeit und die wöchentliche Gabe des Medikaments.

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

Herr Dr. Lang (Neuro TransConcept): Vielen Dank. – Als jemand, der tatsächlich viele MS-Patienten kontinuierlich behandelt, kann ich sagen, dass es das nicht gibt, Herr Eyding. Wenn jemand unter BRACE nicht effektiv behandelt worden ist, dann wird er nicht von Rebif auf Avonex umgestellt, der wird nicht innerhalb der Gruppe gewechselt. Wir haben, wie schon angemerkt, eine Datenbank mit 18.000 MS-Patienten mit Verläufen über zehn Jahre. Genau diese Analyse haben wir schon mehrfach gefahren. Der Switch innerhalb der Gruppe nimmt in den letzten Jahren kontinuierlich ab. Das heißt, wenn heute eine, nennen wir es einmal, Basistherapie nicht funktioniert, dann wird eskaliert. Das ist der Fakt. Man würde heute nicht von Rebif auf Avonex umstellen. – Dies zur Beantwortung Ihrer Frage.

Der nächste Punkt, bevor ich an Herrn Dr. Braune übergebe: Wir werden von Amts wegen und hier im G-BA nicht das Problem der allgemeinen Behandlung der Patienten lösen können, sprich: die Notwendigkeit der regelmäßigen Kontrollen, die Notwendigkeit der regelmäßigen Kernspintomografien. Das sind Dinge, die wir im klinischen Alltag lösen, und da werden wir auch lernen, und wir werden lernen, uns durchzusetzen. Auch ich finde es natürlich erschreckend, dass ein Patient aus kostentechnischen Gründen kein Kernspin bekommt. So etwas ist furchtbar, aber das werden wir hier nicht lösen.

Jetzt übergebe ich an meinen Kollegen Braune speziell zu der Frage des Switchens.

Herr Prof. Dr. Braune (Neuro TransConcept): Noch einmal auch als Erwiderung zu Herrn Eyding. Wir haben die Daten jetzt bei der Anhörung vorgelegt, wo wir genau die Patienten analysiert haben, die innerhalb von BRACE auf BRACE gewechselt sind. Da zeigt sich halt, dass, wenn sie auf Fingolimod statt innerhalb von BRACE umgesetzt werden, das Risiko für einen erneuten Schub unter BRACE 1,7-fach höher ist für eine EDSS-Progression, auch 1,7-fach höher jeweils statistisch signifikant und dass viel mehr Patienten unter Fingolimod, nämlich zwei Drittel der Patienten, frei von Schub und EDSS-Progression sind. Das Thema der horizontalen Verschiebung der Therapie in diesem Sinne ist eigentlich in zumindest ambitionierten oder qualifizierten Fachpraxen weitgehend durch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eyding, Nachfrage dazu.

Herr Dr. Eyding: Ist es ein Unterschied zwischen einem Switch von Avonex auf etwas Höherdosiertes versus den umgekehrten Fall? Man könnte sich vorstellen, dass die Höherdosierung mit Rebif oder Betaferon durchaus im Sinne einer ersten Eskalation verstanden wird und dann möglicherweise unterschiedliche Effekte erzielt werden. Kann man da Unterschiede machen, oder ist das egal?

Herr Prof. Dr. Braune (Neuro TransConcept): Wir haben keine Zeit zum Spielen, denn wir haben eine wirksame Therapie, von der wir wissen: Die ist effizient, die schützt unseren Patienten besser. Der Patient hat seinen Schub, der ist AU. Die Familie ist nicht versorgt. Da haben wir keine Zeit zum Spielen.

Herr Dr. Eyding: Sie haben die Daten. Sie haben schon Switcher in die eine oder andere Richtung analysiert, aber Sie haben das nicht nach dem differenziert, was Sie da gemacht haben? Sie haben die Daten in Ihrer Datenbank, aber Sie haben jetzt nicht sozusagen im Kopf, was dabei herausgekommen ist?

Herr Dr. Lang (Neuro TransConcept): Aber wir haben das natürlich früher gemacht, als es keine Alternative gab. Da war es schon eine Überlegung, zum Beispiel auf ein höher dosiertes Interferon zu gehen. Aber das Ergebnis war immer schlecht. Letztendlich haben wir aus der Erfahrung der vergangenen 20 Jahre gelernt, seitdem wir Interferone kennen.

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

Frau Prof. Dr. Haas (Jüdisches Krankenhaus Berlin): Nur ein ganz kurzer Kommentar. Avonex ist sicher nicht das schlechteste Interferon-beta, denn es macht relativ wenig neutralisierende Antikörper zum Beispiel im Vergleich zu Betaferon.

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

Herr Prof. Dr. Dr. Meuth (UKM): Ich wollte noch kurz zu dem Switchen ergänzen. Das ist eine Erfahrung, die sich erst über die letzten Jahre richtig festgelegt hat. Früher hat man nicht nur versucht, zwischen niederfrequent und hochfrequent zu wechseln und eine Verbesserung hinzubekommen, sondern man hat auch unter der Rationale, den Wirkmechanismus zwischen Glatirameracetat und einem Interferon zu ändern, gewechselt. Da gibt es beispielsweise zwei sehr gut gemachte große Phase-III-Studien, die gezeigt haben, dass es keine wesentlichen Unterschiede gibt. Aber das ist letztlich ein Prozess, bei dem man sagen kann, dass es über die letzten 15 Jahre so entstanden ist. Aber Switchen ist heutzutage, glaube ich, auch nach Leitlinie raus.

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

Herr Dr. Eyding: Vielen Dank dafür. – Ich habe eine Frage noch zur rasch fortschreitenden Population C. Die Interaktion in Abhängigkeit von der Vorbehandlung sieht man auch da. Ich habe mich gewundert, dass der Interaktionstest bei Vorbehandlung nicht angeschlagen hat. Die Interaktion sieht aus meiner Sicht so aus: Wir hatten in dem ursprünglichen Dossier, wo nur Naive eingereicht worden sind, eine ARR Ratio von 0,75 bei 27 versus 30 Patienten. Jetzt kommen noch einmal 29 versus 35 Patienten dazu. Der Gesamteffekt ist 0,48. Das heißt, man kann schlussfolgern, dass die ARR Ratio der vorbehandelten Patienten irgendwo bei 0,16 gelegen haben muss. Eine Frage ist: Warum hat dieser Interaktionstest nicht angeschlagen, obwohl es wirklich einen riesigen Effektunterschied gibt? Eine Hypothese aus meiner Sicht wäre, dass die Vorbehandlung nicht der richtige Effektmodifikator ist, den man gesucht hat, weil man da nämlich Interferon-Vorbehandelte und Glatiramer-Vorbehandelte in einen Topf geworfen hat, die, wie aus der Gesamtstudie hervorgeht, unterschiedliche Effektmodifikationsrichtungen aufweisen. Deswegen würde ich gern noch einmal sehen, wie das bei den Interferon-Vorbehandelten versus den nicht Interferon-Vorbehandelten in dieser Population aussieht und ob der Interaktionstest auch da nicht anschlägt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer beantwortet diese Frage? – Frau Eichele.

Frau Dr. Eichele (Novartis): Ein Test für die Interferon- versus keine Interferon-Vorbehandlung liegt nicht vor. Dazu kann ich momentan nichts sagen. – Vielleicht Herr Wasmuth.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Nicht dass ich die Daten jetzt hätte. Aber um es an dieser Stelle zu ergänzen: Wir reden a) in dieser Population über sehr wenige Patienten, wir reden b) über sehr wenige Ereignisse. Es gibt auch klare Vorgaben in der Verfahrensordnung, denen wir hinsichtlich der Effektmodifikatoren gefolgt sind, nämlich Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere; es gibt noch zwei weitere. Die haben wir hier durchgeführt. Die Ergebnisse haben wir dargestellt. Wir haben freiwillig zusätzlich noch das Thema vorbehandelt/nicht vorbehandelt dargestellt. Wie schon gesagt, wenn man jetzt noch weiter in kleinere Gruppen hineingeht, so könnte man natürlich alles berechnen. Ob es statistisch noch irgendwie eine Aussage ist oder inwieweit der Zufall dann eine Rolle spielt, sei jetzt einmal dahingestellt. Aber es wird dann irgendwann sehr klein, und die Effekte sind dann größtenteils nicht mehr vernünftig interpretierbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Aus den Gründen, dass wir in der Gesamtstudie Unterschiede zwischen der Vorbehandlung sehen, auch wenn es jetzt nicht interaktionstestmäßig erfasst worden ist, sehen wir genau das, was wir eigentlich befürchten würden, dass der Kontrollarm nicht optimal behandelt worden ist, weil da eben diejenigen, die schon einmal interferonexponiert waren, noch einmal interferonexponiert worden sind, und zwar nicht mit dem aus meiner Sicht besten Interferon. Das geht auch aus den Metaanalysen der direkt vergleichenden Studien hervor. Da ist Avonex einfach signifikant schlechter als sowohl Betaferon als auch Rebif 44. Insofern wäre die interessante Vorbehandlungsinteraktionsuntersuchung die, die die mit Interferon Vorbehandelten versus die nicht mit Interferon Vorbehandelten erfasst. Das sind wahrscheinlich sowieso die meisten Patienten. Das heißt, die Gruppengrößen würden sich kaum verschieben, aber die Präzision der Effekte wäre deutlich größer. Es wäre aus meiner Sicht auch die relevantere Fragestellung, ob wir da einen Rieseneffekt bei den Interferon-Vorbehandelten haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Fuchs.

Herr Dr. Fuchs (Novartis): Ich kann Ihnen dazu eine Publikation aus diesem Jahr nennen, vom AAN, Nicklas et al. Da hat man sich genau diesen Aspekt in den gepoolten Phase-III-Daten angeschaut, Vorbehandlung Interferon, Glatirameracetat, Therapienaive, Vorbehandelte insgesamt. Sie sehen in jeder der Gruppen einen Vorteil zugunsten von Fingolimod. Insofern ist dem nichts hinzuzufügen.

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

Herr Dr. Eyding: Das ist die Gesamtpopulation. Das ist nicht die Population, über die wir hier sprechen. Das ist nicht die mit hochaktiver RRMS, sondern die Gesamtpopulation der Studien. Insofern wäre noch einmal die Frage: Können Sie diesen Interaktionstest aus dieser Population noch nachliefern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wasmuth.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Die große Frage ist einfach, wie viel Sinn das macht. Man kann an dieser Stelle sehr viel berechnen. Die Frage ist wirklich die Sinnhaftigkeit. Wie schon gesagt, das sind alles Analysen nachträglich definierter Subgruppen, sowohl Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere. Das haben wir gemacht, obwohl wir es methodisch eigentlich nicht als angebracht empfinden. Wenn man klinische Studien macht, sollte man normalerweise die geplanten Subgruppen vorher definieren, damit man daraus eine vernünftige Aussage machen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Genau so ist es.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Das war jetzt hier nicht so der Fall. Wir haben, um der Verfahrensordnung gerecht zu werden, diese Analysen gemacht, zusätzlich vorbehandelt/nicht vorbehandelt, was einfach daran liegt, dass wir im letzten Dossier die Vorbehandelten in der Population C nicht inkludiert haben, um das noch einmal zu zeigen. Dem sind wir nachgekommen. Wie gesagt, wir halten diese Subgruppenthematik an sich für sehr schwer interpretierbar. Wenn wir jetzt weiter in kleine Daten hineingehen, bringt uns das, glaube ich, nicht viel weiter. Man hat dann eine Zahl, aber was sagt die Zahl dann?

Herr Dr. Eyding: Das würden wir schon zu werten wissen. Wir wissen, dass wir mit kleinen Subgruppen agieren. Das ist völlig klar. Ich glaube, aus sachlichen Gründen ist es einfach relevanter, sich die Interferon-Vorbehandelten versus die nicht Interferon-Vorbehandelten anzusehen, weil Interferon der Komparator in der Studie war. Es ist, finde ich, relativ klar, dass, wenn man eine Gruppe auf eine schon einmal gegebene Medikation setzt, da möglicherweise andere Effekte herauskommen, als wenn man in beiden Armen einen Switch durchführt. Es ist sachlich relativ klar, dass man das untersuchen muss, und nichts anderes. Insofern wäre ich Ihnen dankbar, wenn Sie diese Zahlen noch liefern könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kress.

Herr Dr. Kress (Novartis): Wir können uns das gerne noch einmal anschauen. Wenn die Zahlen zu gering sind, ist das leider so, und dann können die nicht geliefert werden. Aber ich denke, die Publikation, die Herr Fuchs vorhin genannt hat, gibt da schon eine ganze Menge Aufschluss, ist zwar nicht genau die Population C, aber die Gesamtpopulation. Ich denke, das gibt schon einen ganz guten Hinweis über das, was wahrscheinlich herauskommt, wenn man genug Patienten hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wir stellen anheim: Was Sie noch liefern und vorlegen wollen, können Sie vorlegen. Ansonsten werden wir auf der Basis der vorliegenden Daten zu entscheiden haben. Ich glaube, das wird auch möglich sein. – Weitere Fragen? – Keine. Dann würde ich Ihnen noch einmal die Möglichkeit geben, zusammenfassend die letzten anderthalb Stunden Revue passieren zu lassen. Herr Kress, bitte.

Herr Dr. Kress (Novartis): Danke schön. – Zusammenfassend: Wir denken, dass die Daten zeigen, dass es sich bei Fingolimod um ein stark wirksames und gut verträgliches Medikament handelt, dessen Sicherheit durch fortlaufende Studien beobachtet und auch bestätigt wird. Wir sehen in der Population A einen Zusatznutzen durch den indirekten Vergleich, den wir eingereicht haben. Wir schließen uns in Bezug auf die Population B der Bewertung des IQWiG an, das einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt hat. Für die Population C besteht aus unserer Sicht ein beträchtlicher Zusatznutzen für die gesamte Population, also sowohl für Männer als auch für Frauen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für die rege Beteiligung an der Diskussion. Wir werden das jetzt aufzuarbeiten und zu werten haben. Ich sage Danke schön, bis zum nächsten Mal. Viel Spaß draußen in der Hitze.

Schluss der Anhörung: 11.24 Uhr