

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Fingolimod (neues AWG)**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 11. April 2016  
von 11.57 Uhr bis 13.43 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Kress

Frau Dr. Ortler

Herr Dr. Putzki

Herr Dr. Wasmuth

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Biogen GmbH:**

Herr Harlin

Herr Hoops

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac GmbH:**

Herr Bahr

Herr Meier

Angemeldete Teilnehmer der Firma **NeuroTransConcept GmbH:**

Herr Prof. Dr. Braune

Herr Dr. Lang

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Teva GmbH:**

Frau Glatte

Herr Joksch

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

Herr Prof. Dr. Groß

Frau Prof. Dr. Gundert-Remy

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN), Universitätsklinik Münster:**

Herr Prof. Dr. Dr. Meuth

Angemeldeter Teilnehmer für das **Behandlungszentrum Kempfenhausen für Multiple Sklerose Kranke gemeinnützige GmbH:**

Herr Prof. Dr. Koehler

Angemeldeter Teilnehmer für das **Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim:**

Herr Prof. Dr. Mäurer

Angemeldeter Teilnehmer für die **Neurologische Klinik und Poliklinik der Universität Würzburg:**

Herr Prof. Dr. Kleinschnitz

Angemeldete Teilnehmer für die **Klinik für Neurologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf:**

Herr Prof. Dr. Aktas

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Marburg – Klinik für Neurologie:**

Herr PD Dr. Tackenberg

Angemeldeter Teilnehmer für die **Klinik für Neurologie am Alexianer St. Joseph-Krankenhaus Berlin-Weißensee:**

Herr Prof. Dr. Müller

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Dresden:**

Herr Prof. Dr. Ziemssen

Angemeldete **Einzelstellungnehmer:**

Herr Dr. Böhringer, Dipl.-Psych., Bielefeld

Herr Lassek, Neurologische Gemeinschaftspraxis Kassel

Herr Schlegel, Facharzt für Neurologie, Siegen

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11.57 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Die rege Teilnahme seitens der Stellungnehmer zeigt, dass auch bei der vierten Nutzenbewertung von Fingolimod auf der Basis derselben Evidenz offensichtlich noch immer Fragestellungen im Raume stehen, die bei den vorherigen Anhörungen noch nicht erschöpfend behandelt worden sind. Vor diesem Hintergrund freuen wir uns auf diese Anhörung.

Es geht um ein neues Anwendungsgebiet von Fingolimod. Basis ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 26. Februar 2016. Dazu haben Stellung genommen zum einen Novartis als pharmazeutischer Unternehmer, dann die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, dann Biogen GmbH, dann NeuroTransConcept, dann Herr Dr. Böhringer, Bielefeld, dann Herr Professor Ziemssen von der Uniklinik in Dresden, dann Herr Schlegel aus Siegen, dann Teva Pharma GmbH, dann der vfa, dann Herr Professor Aktas von der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, dann Herr Professor Mäurer vom Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim, dann Herr Professor Koehler vom Behandlungszentrum Kempfenhausen, dann Herr Professor Kleinschnitz von der Universität Würzburg, dann Herr Privatdozent Dr. Tackenberg von der Universität Marburg, dann Herr Professor Müller vom St. Joseph-Krankenhaus in Berlin-Weißensee, dann Herr Lassek, Neurologische Gemeinschaftspraxis Kassel, dann Frau Professor Haas, MS-Zentrum am Jüdischen Krankenhaus Berlin, dann Herr Professor Meuth von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sowie medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.

Ich muss jetzt für das Protokoll alle Teilnehmer statistisch erfassen und rufe Sie deshalb auf. Es sind da für die AkdÄ Herr Professor Groß und Frau Professor Gundert-Remy, für das Behandlungszentrum Kempfenhausen für Multiple Sklerose Kranke Herr Professor Koehler, dann – das ist eine merkwürdige Sortierung, aber Sie kommen alle dran – Herr Harlin und Herr Hoops für Biogen, Herr Professor Meuth von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Herr Dr. Böhringer aus Bielefeld, Herr Schlegel aus Siegen, Herr Professor Mäurer aus Bad Mergentheim, Herr Professor Aktas von der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Herr Privatdozent Tackenberg von der Universität Marburg, dann Herr Bahr und Herr Meier von medac

(Herr Bahr (medac): Herr Meier ist verspätet!)

– verspätet; aber medac ist vertreten –, Herr Lassek aus Kassel, Herr Professor Kleinschnitz von der Universität Würzburg, dann Herr Professor Braune und Herr Dr. Lang von NeuroTransConcept, dann Herr Dr. Kress, Frau Dr. Ortler, Herr Dr. Putzki und Herr Dr. Wasmuth von Novartis, Herr Professor Müller vom St. Joseph-Krankenhaus, dann Frau Glatte und Herr Joksch von Teva, Herr Professor Ziemssen von der Uniklinik Dresden, dann Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner vom vfa. – Damit sind alle aufgerufen. Oder hat sich jemand versteckt? – Nein, keiner. Seien Sie uns herzlich willkommen.

Üblicher Hinweis zum Verfahren. Wir führen Wortprotokoll. Deshalb jeweils Namen, entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft nennen, bevor Sie das Wort ergreifen.

Bevor wir dem pU die Gelegenheit geben, seine Stellungnahme kurz darzustellen und auf die Dossierbewertung des IQWiG einzugehen, nenne ich für uns wichtige Fragen, die Sie dann vielleicht mitbeantworten bzw. auf die Sie eingehen könnten:

Zum einen die Frage: Welche Behandlung ist zweckmäßig für Patienten mit hochaktiver MS trotz vollständiger und angemessener Vorbehandlung mit Interferon oder Glatiramer? Das ist die Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie und deshalb hier von erheblichem Gewicht.

Dann die Frage: Welche Behandlungsdauer kann bei einer vollständigen und angemessenen Vorbehandlung als solche angesehen werden, und welche Kriterien könnten hier zur Abschätzung herangezogen werden?

Dann die Frage, ob die Fortführung der Vortherapie nach einem vollständigen Zyklus immer noch zweckmäßig ist.

Dann vielleicht auch noch die Fragestellung, ob die Umstellung von Glatiramer auf Interferon oder umgekehrt bei Patienten mit hochaktiver MS nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßig ist und gegebenenfalls den Standard darstellt.

Das sind aber nur so vier Punkte, die für uns von einigem Interesse sind. Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer beginnen? – Bitte schön, Herr Kress, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Kress (Novartis Pharma):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einladung zur heutigen, nunmehr vierten Anhörung zum Wirkstoff Fingolimod. Wir würden uns zu Beginn gerne kurz vorstellen.

**Frau Dr. Ortler (Novartis Pharma):** Guten Tag! Mein Name ist Dr. Sonja Ortler. Ich arbeite im Bereich Medizin bei Novartis, war im Vorfeld an der Dossiererstellung beteiligt und bin heute hier für Fragen zum Dossier.

**Herr Dr. Putzki (Novartis Pharma):** Guten Morgen! Mein Name ist Dr. Norman Putzki. Ich bin Neurologe aus der globalen Zentrale von Novartis in Basel. Ich bin weltweiter Programmverantwortlicher für Neurowissenschaften.

**Herr Dr. Wasmuth (Novartis Pharma):** Mein Name ist Timo Wasmuth. Ich bin bei Novartis und auch heute hier verantwortlich für die gesundheitsökonomischen Themen rund um das Dossier.

**Herr Dr. Kress (Novartis Pharma):** Mein Name ist Andreas Kress. Ich leite den Bereich Market Access „Gesundheitspolitik und Gesundheitsökonomie“ bei der Firma Novartis.

Nun zu dieser Anhörung zum Thema Fingolimod. Fingolimod ist seit dem Jahr 2011 als orale Zweitlinientherapie bei Patienten mit RRMS zugelassen. Die Erfahrung in den letzten fünf Jahren bestätigt ein sehr positives Nutzen-Risiko-Profil des Wirkstoffs, weshalb Fingolimod bei der Behandlung der RRMS etabliert und auch anerkannt ist. Wir befinden uns, wie bereits gesagt, im vierten AMNOG-Nutzenbewertungsverfahren, das aufgrund einer Indikationserweiterung notwendig geworden ist. Erlauben Sie mir bitte kurz ein paar Worte zum vorausgegangenen Verfahren. Ich denke, das ist wichtig, um das aktuelle Verfahren zu verstehen.

Das dritte AMNOG-Verfahren, also das vorausgegangene Verfahren zur Neubewertung, begann nach Fristablauf des allerersten Verfahrens. Novartis hat in diesem dritten Verfahren der G-BA-Beratung folgend zwischen zwei Patientenpopulationen unterschieden: Das war die Population A mit Patienten, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Therapiezyklus angesprochen haben, und die Population B mit Patienten, die noch keine ausreichende Therapie erhalten haben. Entsprechend dem damaligen Zulassungstext bestimmte dabei die Vorbehandlungsdauer von mehr bzw. weniger als 12 Monaten die Zuordnung in die jeweilige Subpopulation; diese 12 Monate waren damals im Label enthalten. Die Nutzenbewertung wurde für diese beiden Patientenpopulationen durchgeführt. Im G-BA-Beschluss vom 1. Oktober 2015 wurde Patienten mit nicht ausreichender Therapie, also weniger als 12 Monaten Vortherapiedauer, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen zuerkannt.

Das nun aktuelle AMNOG-Verfahren wird aufgrund der bereits genannten Zulassungsänderung durchgeführt. Die neue Indikation stellt keine Einschränkung dar, sondern bedeutet vielmehr eine Vereinfachung der Anwendungsmöglichkeit von Fingolimod, wie dies auch vom BfArM und von der EMA bestätigt worden ist. So entfällt nicht nur die Festlegung des vollständigen Zyklus auf 12 Monate Vorbehandlungsdauer, sondern auch die Definition einer hohen Krankheitsaktivität. Der Vollständigkeit halber möchte ich noch erwähnen, dass Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS – das war damals die Population C – von dieser Neubewertung nicht betroffen sind. Für diese Patienten besteht der mit dem Beschluss vom 01.10.2015 festgestellte Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen weiterhin fort.

Auch für das jetzige Verfahren haben wir hinsichtlich der Definition der Patientenpopulation und der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Beratung durch den G-BA in Anspruch genommen. Dem Inhalt der Beratung folgend wurden zwei Patientenpopulationen gebildet und dementsprechend Analysen zu Patienten mit vollständiger und angemessener Vortherapie, also Subpopulation A, sowie zu Patienten, die nicht ausreichend vortherapiert waren, also Subpopulation B, eingereicht. Auch wenn der neue Zulassungstext keine Mindestvorbehandlungsdauer mehr vorsieht, ist dennoch für die Studienauswertung in zwei separaten Patientengruppen die Festlegung eines Grenzwerts notwendig, der die Zuteilung der Patienten in die Gruppen ermöglicht. Novartis hat deshalb den seitens des G-BA nicht widersprochenen Zeitraum von 12 Monaten zur Unterscheidung beider Behandlungssituationen herangezogen.

Das IQWiG stellt nun in seiner Dossierbewertung vom 1. März fest, dass die Patienten der Subpopulation B, also die mit weniger als 12 Monaten Vortherapie, nicht mehr vom aktuellen Anwendungsgebiet umfasst seien, und bewertete diese Patientenpopulation daher nicht. Gleichwohl stellt das IQWiG aber fest, dass ein Behandlungszyklus auch vor Ablauf eines Jahres als vollständig angesehen werden kann und patientenindividuell bestimmt werden muss. Folgerichtig geht das BfArM davon aus, dass ein Behandlungszyklus auch nach weniger als 12 Monaten als vollständig und angemessen angesehen werden kann. Des Weiteren ist das BfArM der Auffassung, dass die Änderung des Anwendungsgebiets keine Einschränkung in Bezug auf die zu behandelnden Patientenpopulationen darstellt, und deshalb werden alle Patientenpopulationen, die durch das vorherige Anwendungsgebiet umfasst waren, auch weiterhin vom neuen Anwendungsgebiet umfasst. Aufgrund dieser Beratungshinweise durch das IQWiG und das BfArM sowie in Anbetracht der Beratungsgespräche und der nachfolgenden Korrespondenz mit dem G-BA haben wir mit der schriftlichen Stellungnahme einen Vorschlag eingebracht, der diese Einschätzung unserer Ansicht nach bestmöglich berücksichtigt und im jetzigen Verfahren zur Bewertung des Zusatznutzens von Fingolimod herangezogen werden sollte.

Daraus ergeben sich folgende zwei Kernpunkte unserer Stellungnahme: die Neudefinition der Patientenpopulationen auf Basis der IQWiG-Bewertung und neue Auswertungen der Studiendaten auf Basis der neudefinierten Subpopulationen.

Kurz zum ersten Punkt, Neudefinition der Patientenpopulationen auf Basis der IQWiG-Bewertung: Novartis stimmt dem IQWiG zu, dass ein Behandlungszyklus unabhängig von der Dauer der Vortherapie als vollständig und angemessen angesehen werden kann und patientenindividuell zu bestimmen ist. Um dieser Sichtweise gerecht zu werden, werden nunmehr die Subpopulationen A und B zu einer Gesamtpopulation zusammengefasst und ausgewertet. Alle Patienten dieser neuen Gesamtpopulation zeigen trotz Behandlung weiterhin eine hochaktive Erkrankung und damit das Versagen ihrer aktuellen krankheitsmodifizierenden Therapie. Allerdings sollte eine patientenindividuelle Betrachtungsweise nicht nur auf die Dauer der Vortherapie abstellen, sondern auch patientenindividuelle Therapieoptionen berücksichtigen. Darunter ist eine durch medizinische Kriterien bestimmte individuelle und optimierte Therapie zu verstehen. Dementsprechend umfasst aus Sicht von Novartis die

zweckmäßige Vergleichstherapie einen Wechsel zwischen den Basistherapieoptionen, also Interferon beta und Glatirameracetat oder eben umgekehrt, sowie innerhalb der Klasse der Interferone einen Wechsel und letztendlich auch eine Fortführung der bisherigen Therapie.

Zum zweiten Punkt, neue Auswertungen der Studiendaten auf Basis der neudefinierten Subpopulationen: Entsprechend dem gerade beschriebenen Vorgehen haben wir mit unserer Stellungnahme Analysen der neuen Gesamtpopulation, also Populationen A und B, mit geänderter zweckmäßiger Vergleichstherapie sowie ergänzende Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der vier in der TRANSFORMS-Studie abbildbaren Vortherapien eingereicht. Mit den eingereichten Analysen wird Novartis den Anforderungen von G-BA und IQWiG unserer Ansicht nach bestmöglich gerecht. Die Auswertungen zeigen für die Gesamtpopulation der Patienten mit vollständiger und angemessener Vorbehandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie folgende Ergebnisse in patientenrelevanten Endpunkten: die Senkung der jährlichen Schubrate, Senkung des Risikos für einen Schub und Vermeidung grippeähnlicher Symptome. Dies entspricht unserer Ansicht nach einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Ich möchte noch einmal kurz zusammenfassen: Die Patienten der bisherigen Subpopulationen A und B sollten zusammen in der neugebildeten Gesamtpopulation bewertet werden. Der patientenindividuelle Ansatz bezieht sich sowohl auf die Therapiedauer als auch auf die Therapieoptionen, der bisher vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapien, Wechsel der Therapie bzw. Verbleib auf der Therapie gleichermaßen berücksichtigt. Dies bedingt allerdings eine Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Therapieoptionen wie folgt lauten müsste: ein Wechsel zwischen den Basistherapieoptionen Interferon beta auf Glatirameracetat oder umgekehrt, ein Wechsel innerhalb der Klasse der Interferone wie auch eine Fortführung der bisherigen Therapie.

In den vorgelegten neuen Auswertungen zeigt Fingolimod einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit einer vollständigen und angemessenen Vorbehandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie. Wir möchten daher den G-BA bitten, die mit der Stellungnahme eingereichten neuen Auswertungen auf Basis der Gesamtpopulation zu bewerten und für die Beschlussfassung über den Zusatznutzen heranzuziehen. – Vielen Dank

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Kress, für diese Einführung. – Ich schaue in die Runde. – Herr Kaiser, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Danke für die Einführung. Es ist sicherlich sinnvoll, dass Sie klarstellen, dass vonseiten des IQWiG nie gesagt wurde, dass eine Behandlung unterhalb eines Jahres von der Zulassung nicht mehr umfasst ist, sondern eine individuelle Einschätzung benötigt. Das sehen Sie ganz anders als die meisten Stellungnehmenden, die das anders behauptet haben, offensichtlich sich aber die entsprechenden Unterlagen nicht komplett angeschaut haben.

Wir gehen ja von einem bestimmten Dossier aus, und dieses Dossier haben Sie vorgelegt. Sie haben zwei Module vorgelegt. Zum einen ist das Modul A: vollständig vorbehandelte Patienten. Das ist das, was die Zulassung auch jetzt noch umfasst: vollständig vorbehandelt. Das ist in der Formulierung eindeutig, und das haben Sie in Modul A abgebildet. In Modul B haben Sie abgebildet: unvollständig vorbehandelte Patienten. Das steht auf dem Deckblatt Ihres Dossiers. Das heißt, in Ihrer Dossieraufbereitung haben Sie konkretisiert und operationalisiert, dass die Teilpopulation B jetzt nicht mehr von der Zulassung umfasst ist. Ich darf einmal zitieren, was Sie in Ihrem eigenen Dossier in Modul 4 B schreiben:

Ausschließlich die Kontrolle des Therapieerfolgs nach zwölf Monaten stellt ... sicher, dass eine Therapieumstellung nicht unnötig auf Basis bereits zuvor bestehender Läsionen erwogen wird.

Und dazu noch konkret:

In vorangegangenen Bewertungsverfahren wurde darauf basierend die Vollständigkeit der Therapie über eine Dauer von unter bzw. über einem Jahr operationalisiert. Aktuelle Literatur, insbesondere Behandlungsempfehlungen ..., stützt diese Operationalisierung ...

Sprich – um erst einmal von dem Sachverhalt in diesem Verfahren auszugehen –: Sie haben ein Dossier vorgelegt, in dem Sie eine Unterscheidung zwischen vollständig und unvollständig vorbehandelten Patienten durchgeführt haben. Sie haben in Modul A die vollständig vorbehandelten dargestellt und in Modul B unvollständig vorbehandelte.

Jetzt kann man sich die Frage stellen, ob in einer Teilpopulation B, respektive in der TRANSFORMS-Studie – Teilpopulation B ist ja nichts anderes als ein Teil der TRANSFORMS-Studie –, auch im Einzelnen Patienten enthalten sind, bei denen man von einer vollständigen und angemessenen Vorbehandlung ausgehen kann. Denn so ist ja bei den Zulassungsbehörden die Formulierung.

Ihre konkrete Frage beim BfArM ging nicht dahin, ob die Teilpopulation B „unvollständig vorbehandelte Patienten“ umfasst ist, sondern Sie haben das BfArM gefragt, ob Patienten, die weniger als ein Jahr lang behandelt worden sind, von der Zulassung ausgeschlossen worden sind. Das ist natürlich eine irreführende Fragestellung; denn das war nicht die Konkretisierung dieser Gruppe, sondern die Konkretisierung dieser Gruppe war: unvollständig vorbehandelt. Die Operationalisierung durch Sie war: < 1 Jahr. Wenn man sich jetzt anschaut – und Sie haben es eigentlich ebenso beschrieben –, dass man die Beurteilung, ob der Zyklus angemessen oder vollständig war, auf Basis einer individuellen Beurteilung machen müsste, wobei man sich ja über die Kriterien unterhalten kann – auch das BfArM positioniert sich da nicht klar, auch die EMA positioniert sich da nicht klar –, stellt man fest: Alle positionieren sich eigentlich klar dahingehend, dass, wenn überhaupt – und auch da kann man die Literatur hinterfragen –, mindestens ein Zeitraum der Vorbehandlung von 6 bis 12 Monaten erforderlich ist, um diese Beurteilung entsprechend durchführen zu können.

In Ihrer TRANSFORMS-Studie sind von den Patienten, die weniger als ein Jahr behandelt worden sind, 60 Prozent solche Patienten, die weniger als ein halbes Jahr behandelt worden sind, und nur 40 Prozent Patienten, die 6 bis 12 Monate behandelt worden sind. Also nur der kleinere Teil umfasst diejenigen, für die man gegebenenfalls bei Einzelnen – auch nicht vollständig, sondern nur bei individueller Beurteilung – von einer vollständigen und angemessenen Vorbehandlung ausgehen kann. Sie haben das in Ihrer jetzigen Analyse überhaupt nicht beachtet, obwohl Sie jetzt gerade herausgestellt haben, dass man das eigentlich individuell beurteilen müsse. Sie haben in der TRANSFORMS-Studie Patienten, die teilweise nur einen Tag mit einer Therapie behandelt worden sind. Da von einer vollständigen Therapie und angemessenen Vorbehandlung zu sprechen, kann ich inhaltlich nicht nachvollziehen.

Sie haben, wie gesagt, in Ihren Stellungnahmen diesen Punkt wiederum nicht berücksichtigt, sondern einfach nur die beiden Patientenpopulationen zusammengeklatscht und dann gesagt: Eigentlich müsste man auch noch eine andere Vergleichstherapie wählen. – Diese Argumentation hatten Sie in Ihrem ursprünglichen Dossier überhaupt nicht. Denn wenn Sie diese andere Vergleichstherapie nicht wählen würden, dann wäre die Teilpopulation B ja gar nicht geeignet; denn diese Patienten sind ja gerade mit Interferon vorbehandelt worden, und dann wäre die Vergleichstherapie eine andere.

Sprich: Das ist alles weder konsistent innerhalb Ihres Dossiers noch konsistent zwischen dem Dossier und Ihren Anfragen noch konsistent zwischen Ihrer Anfrage beim BfArM und Ihrer jetzigen Darstellung. Auch Ihre jetzigen Daten sind nicht dazu geeignet. Wie müsste man denn Ihrer Einschätzung nach eine individuelle Beurteilung dieser Patienten, die zwischen 6 und 12 Monaten behandelt worden sind, durchführen?

**Herr Dr. Wasmuth (Novartis Pharma):** Ich würde zunächst so beginnen, dass ich auf das Dossier und auf die Anfrage an das BfArM eingehe. Ich denke, dann werden die Kollegen noch etwas zu dem Thema der individuellen Beurteilung der Angemessenheit und Vollständigkeit sagen.

Zunächst zum Dossier. Wir haben – soweit korrekt – für die zwei Module 3 und 4 jeweils Teilmodule zu A und B vorgelegt. Das Modul 4 ist überschrieben: Patienten mit RRMS, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben. – Die Basis dessen ist letztendlich ein Beratungsgespräch und ein anschließender Schriftwechsel mit dem G-BA, wo genau diese beiden Gruppen vor Einreichen des Dossiers definiert wurden und damit eben auch die zweckmäßigen Vergleichstherapien, die auf der einen Seite in der Population A eine Umstellung vorgesehen haben, zum Beispiel von Glatirameracetat auf Interferon, und in der Gruppe B, also bei den Patienten, die noch keine ausreichende Therapie erhalten haben, eine Fortführung der Therapie. Insofern zielt unser Antrag nicht unbedingt auf eine Veränderung der zVT, sondern ist letztendlich eine Folgeänderung daraus, dass man nunmehr – und das ist eben der Unterschied – mit Veröffentlichung des Dossiers nur noch von einer Gruppe ausgeht. Wir haben uns, wie schon gesagt, an die Beratungsanfrage des G-BA gehalten, wo hingegen man jetzt von einer Gruppe ausgeht. Wir kritisieren nicht, dass das so ist, und haben unsere Stellungnahme entsprechend angepasst.

Die Definition dieser zwei Gruppen, die der G-BA vorgenommen hat, hat es letztendlich auch notwendig gemacht, einen Grenzwert zu definieren, welcher Patient nun in Population A und B fällt, oder zumindest eine irgendwie geartete Definition der Patienten, wo wir im Dossier die 12 Monate gewählt haben.

Sie haben noch unsere Anfrage an das BfArM zitiert. Das ist der zweite Punkt, auf den ich eingehen möchte. Sie haben recht: Eine Frage war tatsächlich, ob Patienten, die auch < 12 Monate vorbehandelt sind, noch vom Label umfasst sind. Ich denke, es ist insoweit unstrittig, dass Patienten, die weniger als 12 Monate vorbehandelt sind, einen angemessenen und vollständigen Zyklus haben können und dass diese Patienten noch vom Label umfasst sind. Die zweite Frage, die wir gestellt haben, bezog sich letztendlich darauf, ob durch die Erweiterung des Labels in irgendeiner Form Patienten weggefallen sind, also ob quasi alle Patienten, die in dem AMNOG-3-Verfahren bewertet wurden, jetzt immer noch von der Zulassung umfasst sind. Und dies hat das BfArM mit Ja beantwortet; das heißt, es sind keine Patienten weggefallen. Alle Patienten in AMNOG 3 sind auch Teil des jetzigen Anwendungsgebietes. Das zur Vollständigkeit, was das BfArM betrifft.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich möchte nur kurz Frau Behring das Wort geben – danach kann es weitergehen –, um ganz klar und exakt den Verlauf und die Chronologie der Beratungsgespräche darzustellen, die teilweise in Kenntnis der exakten Label-Änderungen, teilweise auch in Unkenntnis der Label-Änderungen auf der Basis von berichteter Evidenz erfolgt sind, weil das für das Protokoll doch sehr wichtig ist. – Frau Behring, bitte.

**Frau Behring:** Nur klarstellend: In unseren Beratungen sind wir von dem Anwendungsgebiet ausgegangen, das Sie uns geliefert hatten; das haben wir dann schließlich auch beraten. Hier war letztendlich noch nicht klar: Bleibt der vollständige Zyklus noch im Label oder ist er außerhalb des Labels? Vorher war im Label: Dabei kann es sich um Patienten handeln, die einen vollständigen Zyklus hat-

ten. Aufgrund dieser Basis hatten wir hier möglicherweise auch die unterschiedliche Population definiert. Ihr Schriftwechsel, nachdem der finale Wortlaut bekannt war: Die Anfrage bezog sich hauptsächlich auch auf die Dossierpflicht, die hier Ihrerseits noch infrage gestellt worden ist, sodass hier nicht noch eine explizite Beantwortung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt ist. Das nur noch einmal zur Klarstellung des Beratungsverlaufes.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Jetzt ergänzend Herr Dr. Putzki.

**Herr Dr. Putzki (Novartis Pharma):** Vielleicht noch ein kurzes Statement dazu, inwieweit die Daten aus TRANSFORMS im Kontext der Frage brauchbar sind, wann bei einem Patienten ein individuelles Therapieversagen festgestellt werden kann. Ich stimme Ihnen zu: Es gibt in der Literatur keinen Konsens dazu, wann das der Fall ist. Deswegen ist aus klinischer Sicht der Ansatz, dass das patientenindividuell festzulegen ist, grundsätzlich nachvollziehbar. Vielleicht müsste die Frage dazu auch an die hier anwesenden Neurologie-Kollegen gehen. Das hängt ja von vielen Faktoren ab. Das hängt davon ab, wie es dem Patienten ging, bevor eine Therapieentscheidung oder auch keine getroffen wurde, davon, welche Therapie der Patient bekommt – das hat einen Einfluss darauf, wann ich feststellen kann, ob die Therapie ausreichend wirkt oder nicht –, und von patientenindividuellen Faktoren, ohne dabei ins Detail zu gehen.

In TRANSFORMS standen die Neurologen, die Patienten eingeschlossen haben, vor der interessantesten Möglichkeit, für einen Patienten, der Krankheitsaktivitäten hatte, entweder einen Therapiewechsel mit einer 50- oder 33-prozentigen Wahrscheinlichkeit auf Fingolimod in zwei Dosierungen oder Interferon zu erzielen. Das heißt, die Option, dass der Patient mit einer gleichen Therapie wie Interferon weiterbehandelt werden konnte – trotz vorhergehender Interferon-Therapie oder auch anderer Therapie –, stand ja im Raum. Dieser Therapiewechsel, auch auf Fingolimod, war eine Option, die schlussendlich da war. Insofern ist das eine gemischte Population, bei der unterschiedliche Vortherapiedauern da sind. Und auch wenn ein Patient nur, wie Sie sagen, einen Tag Vortherapiedauer hatte – vielleicht gab es solche Patienten –, hat der Arzt ja aus verschiedenen Gründen die Entscheidung getroffen: Wir könnten gegebenenfalls etwas an dieser Therapie oder an den Therapieoptionen ändern. Eine Krankheitsaktivität lag auf jeden Fall vor. Das heißt, hier war eine patientenindividuelle ärztliche Entscheidung in Betracht gezogen worden mit einer Option, eventuell die Therapie zu wechseln oder gegebenenfalls auch die bestehende Therapie weiterzuführen, wenn der Patient schon Interferon hatte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Vielleicht können wir die Frage an die Praktiker weitergeben, eventuell an Herrn Professor Meuth, Herrn Ziemssen oder auch Herrn Müller. Ich habe gesehen, Herr Müller hatte eben da hinten so ein bisschen nervös getänzelt bei den Ausführungen von Herrn Kaiser. Daraus schließe ich, dass Sie vielleicht die eine oder andere Sichtweise anders einschätzen, aber das soll jetzt keine Beschränkung sein. Wer möchte etwas sagen? – Bitte schön, Herr Lang.

**Herr Dr. Lang (NeuroTransConcept):** Mein Name ist Michael Lang, ich bin niedergelassener Neurologe in Ulm und betreue dort eine große MS-Schwerpunktpraxis mit mehr als 900 Patienten jährlich. Ich möchte aus der Sicht des klinisch tätigen niedergelassenen Nervenarztes Stellung beziehen, aber auch als Mitglied von NeuroTransConcept, einer Organisation von großen Praxen, über die Bundesrepublik verteilt, die ich hier gemeinsam mit meinem Kollegen, Professor Braune, vertrete.

Ich denke, wir müssen aufpassen, dass wir nicht artifizielle Subgruppen und Analysen in den Vordergrund stellen, die dann letztendlich eine erfolgreiche klinische Arbeit für unsere Patienten infrage stel-

len. Es mag ja schon sein, dass man spezielle Subgruppenpopulationen analysieren kann und dann einen positiven oder nicht positiven oder weniger positiven Effekt zeigen kann. Aber wir wissen heute – und das ist einfach Faktum –: Wenn bei einem Patienten eine Basistherapie mit Interferon oder Copaxone® nicht funktioniert, dann wird gewechselt, und zwar so früh wie möglich, spätestens nach einem halben Jahr, und dann wird eskaliert und nicht innerhalb der Gruppe anderweitig therapiert.

Zwar kann man in Subgruppenanalysen der Studien vielleicht feststellen, dass keine ausreichenden Daten vorliegen bzw. die einen Zusatznutzen nicht belegen, aber das rechtfertigt nicht die Annahme, dass nicht doch ein Zusatznutzen da wäre oder da sein kann. In diesem Zusammenhang möchte ich auf Daten verweisen, die mein Kollege Professor Braune im Anschluss vorstellen wird. Wir haben in unserer Datenbank inzwischen über zehn Jahre die Daten vieler Tausender Patienten gesammelt, untersucht und analysiert und können durchaus zeigen, dass Fingolimod eine Wirkung hat, und zwar eine Wirkung, die über der bisherigen Basistherapie mit Interferonen oder Copaxone® liegt. Es ist gerade vor wenigen Tagen im *Multiple Sclerosis Journal* eine Arbeit erschienen, die Fingolimod in die Nähe von Natalizumab rückt und sagt, es gibt auch in einem sehr großen Intervall von 1.000 Patienten keinen Unterschied zwischen diesen beiden Eskalationstherapien.

Ich denke, es ist eine nicht nachvollziehbare Vorgehensweise, wenn wir hier den Erfolg bzw. den erfolgreichen Einsatz einer guten Therapie mit einem sehr positiven Nutzen-Wirkungs-Profil infrage stellen, wenn wir etwas, was in der klinischen Praxis inzwischen Alltag ist, sodass wir unsere Patienten deutlich besser und erfolgreicher als früher behandeln können, jetzt mit solchen Dingen infrage stellen. Wir diskutieren über Subgruppen, die mit der täglichen Praxis nichts mehr zu tun haben, und lähmen uns dadurch.

Ich möchte den G-BA bitten, auf klinische Daten, vor allem auf Daten aus der Praxis, Wert zu legen, und gebe dazu an meinen Kollegen Professor Braune.

**Herr Prof. Dr. Braune (NeuroTransConcept):** Ich bin niedergelassener Neurologe in Prien am Chiemsee. – Wir waren zunächst einmal sehr glücklich über die Label-Änderung vonseiten der EMA, weil diese tatsächlich die klinische Realität abbildet. Wir können bei einer unzureichenden Kontrolle der Krankheitsaktivität nicht warten, bis diese 12 Monate erfüllt sind. Es hat sich auch gezeigt – das bestätigen zwei große Kohortenstudien mit jeweils mehreren Tausend Patienten von NeuroTransConcept, aber auch von MS Base –, dass der Wechsel auf Fingolimod erfolgreicher ist als der Wechsel innerhalb der sogenannten Basistherapeutika, und zwar nicht nur zur Vermeidung von Schüben, sondern auch, um zu erreichen, dass mehr Patienten ohne EDSS-Progression, also ohne Progression der Behinderung, bleiben. Diese Daten sind sehr robust. Diese Daten sind aus der Praxis weltweit generiert worden und sind dafür überraschend homogen.

Dass im Hinblick auf den vollständigen Behandlungszyklus über ein Jahr von der EMA klar Position bezogen wurde, dass das nicht mehr notwendig ist, sind wir sehr froh. Sollte man wirklich dieses eine Jahr abwarten, würden wir nämlich unsere Patienten einem unverhältnismäßig großen Risiko aussetzen, einen weiteren Schub, eine weitere Behinderungsprogression und auch Kernspinaktivität zu erleiden. Die Faktoren für erhöhtes Risiko liegen etwa für die schubförmige Manifestation in der Größenordnung von 1,25, für die anhaltende Verschlechterung in der Größenordnung von 1,42 – das heißt bei fast 50 Prozent – und für kernspintomographische Krankheitsaktivität sogar in der Größenordnung von 2,25. Das heißt, wenn wir abwarten würden, hätten wir ein mehr als doppelt so hohes Risiko, dass die Patienten im Krankheitsverlauf erneut Schaden an ihrem Gehirngewebe erleiden.

Wir waren über diese EMA-Änderung sehr froh, weil sie uns aus einem Dilemma erlöst hat. Wir hatten nämlich das Dilemma, dass wir aufgrund der Zulassung eigentlich abwarten mussten, und zwar

letztlich gegen besseres Wissen zuwarten mussten. Auch erleichtert es uns, die Verantwortung für diese Therapieentscheidung zu übernehmen. Wir haben mit Fingolimod nun einmal ein wirksames und inzwischen, wie wir wissen, auch sehr sicheres Medikament, was uns tatsächlich eine neue Dimension bei der Therapie der Patienten eröffnet, die unzufrieden mit der Kontrolle der Krankheitsaktivität unter einem der Basistherapeutika sind.

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

**Herr Müller:** Ich habe dazu eine Rückfrage, weil es ja für uns wichtig ist, zu wissen, ob es einen Konsens in dem Punkt gibt. Trotzdem ist für die Zulassung ja immer noch Voraussetzung: vollständig und angemessener Zyklus der Vorbehandlung. Könnten Sie dazu Angaben machen, was Sie da als minimale Anforderung an die Substanzen Interferon und Glatiramer setzen, wann man das überhaupt beurteilen kann? Eine gewisse Verzögerung im Ansprechen wird es ja geben.

Und dann möchte ich den Adressatenkreis erweitern und die Neurologen fragen, ob das, was jetzt ausgeführt wurde, Konsens bei den Neurologen ist. Also, findet sich das in den Leitlinien wieder, dass man nach einem angemessenen Zyklus Interferon bzw. Glatiramer nicht innerhalb der beiden switcht, sondern man dann andere Therapieoptionen einsetzt?

**Herr Prof. Dr. Braune (NeuroTransConcept):** Ich darf dazu ganz kurz ergänzen. In unserer Stellungnahme, die wir eingereicht haben, zeigt die Time-to-Event-Analyse, dass die Kurven so nach etwa 3 Monaten auseinandergehen. Das heißt, in den ersten 3 Monaten ist kein Unterschied nach einer Therapieänderung zu erkennen. Ich denke, 3 Monate ist die absolute Untergrenze, um das sinnvollerweise zu beurteilen. Was wir inzwischen heutzutage bei anderen Substanzen fahren, auch zum Teil aus Sicherheitsaspekten heraus, ist, dass wir nach einem halben Jahr eine kernspintomographische Verlaufskontrolle machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich habe jetzt Wortmeldungen von Herrn Professor Koehler, von Herrn Dr. Böhringer und Herrn Ziemssen. – Wir fangen mit Herrn Professor Koehler an. Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Koehler (Behandlungszentrum Kempfenhausen für Multiple Sklerose Kranke):** Wir sind eine Spezialklinik für MS-Betroffene, und das schon über 25 Jahre. – Ich möchte kurz auf die Frage von Herrn Müller, was angemessen und was vollständig ist, eingehen. Und genau das ist das Problem, das hier schon adressiert wurde: Es ist eine sehr individuelle Entscheidung. Herr Kaiser hat von einer Vorbehandlung von einem Tag gesprochen, was im ersten Moment auch mir in der Tat sehr kurz erscheint. Dabei muss man sagen: Wir differenzieren ja im klinischen Alltag – und darum geht es ja in letzter Konsequenz – nach der Wirkung eines Medikaments, aber auch nach den Nebenwirkungen. Für mich ist auch angemessen, wenn ein Patient aufgrund von nicht tolerablen Nebenwirkungen abbrechen muss. Dann ist das nämlich auch nicht mehr weiter durchführbar, egal wie lange er diese Medikamente genommen hat. Wenn also ein Patient Interferon spritzt und aufgrund der Nebenwirkungen sagt, das gehe gar nicht mehr – es gibt Produkte, die individuell derartige Begleitsymptome hervorrufen, dass der Patient nicht mehr willens ist, die Medikamente noch einen Tag weiter zu nehmen –, dann ist in der Tat nach wenigen Tagen die Therapie beendet. Wir wissen auch, dass andere Therapeutika Laborveränderungen hervorrufen können, und wenn diese eintreten – auch wenn der Patient unter der Therapie keinen Schub hat – ist hier ein Absetzen zwingend. So muss man zum einen die Nebenwirkungen beachten, und dann, wenn diese eintreten oder einen Therapiewechsel nahelegen, ist das für mich auch ganz individuell geschehen. Das kann natürlich nach – aggressiv gesagt – einem Tag, das kann aber auch nach einem Jahr erst auftreten.

Das, was Herr Professor Braune angesprochen hat, sind Surrogatmarker, die man anwendet, um die Wirksamkeit zu prüfen. Die führen wir natürlich auch durch. Wenn die Nebenwirkungen nicht das Problem sind und die Wirksamkeit nicht dadurch infrage gestellt wird, dass Schübe auftreten, wird eben in der Regel bei uns wenigstens 3 Monate nach Therapiebeginn eine kernspintomographische Diagnostik durchgeführt. Und wenn sich nach einem Jahr Hinweise ergeben, dass doch deutlich mehr Entzündungsaktivität ist, als der Patient schildert, dann ist auch in meinen Augen ein angemessener Zyklus erreicht und ein Wechsel muss eben diskutiert werden. Denn manche Patienten – wenn man mit vielen Patienten zu tun hat, dann erfährt man das – haben eine gewisse negierende Haltung zu Schüben, weil sie einfach mit dem Problem nichts zu tun haben wollen, und erst, wenn man nachhakt, sieht man dann doch, dass Probleme auftreten, die man auch in der klinischen Untersuchung sehr wohl belegen kann.

Ein Wechsel zwischen den Interferonen oder ein Wechsel zwischen Interferon und Glatirameracetat bei Versagen einer solchen ähnlichen Behandlung ist in der Tat, wenigstens in unserem Zentrum, in der Regel nicht vorhanden, es sei denn – aber auch hier ist es wieder patientenindividuell –, manche Patienten sagen: Unter einer Interferon-Therapie habe ich solche grippeartigen Nebenwirkungen gehabt, ich toleriere das nicht mehr. Ich habe aber Angst aufgrund der neueren Entwicklungen vor möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen. Ich gehe lieber auf das Glatirameracetat. – Dann wird dies auch durchgeführt. Und Klartext: Auch hier gibt es keine Richtlinie, die das eineindeutig klärt. Das ist vielmehr eine patientenindividuelle Entscheidung, die man trifft, und so handelt ja auch der Arzt. Leitlinien sind ja schön und gut, aber in der letzten Konsequenz ist es immer ein Behandlungsvertrag zwischen dem Patienten und dem Arzt individuell nach Abwägung der Risiken und des Nutzens – ganz nach dem GCP-Prinzip. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dr. Böhringer und dann Herr Ziemssen.

**Herr Dr. Böhringer (Einzelstellungnehmer):** Ich komme aus dem Neurozentrum in Bielefeld. Wir sind ein zertifiziertes DMSG-Zentrum, wir führen auch klinische Studien durch. Ich habe 1997 mit einer klinischen Master-Studie Rebif<sup>®</sup>-Zulassung angefangen, habe dann mitgewirkt an der Cardiac Safety. Das war eine Zulassungsstudie für Gilenya<sup>®</sup>, bezogen auf die kardialen Parameter. Ich muss sagen, dass ich auch als Diplom-Psychologe ein bisschen Bauchschmerzen bekomme, wenn wir hier die Subgruppenanalysen auf die Spitze treiben. Ich halte das auch wissenschaftstheoretisch für sehr problematisch, muss aber aus der Real World sagen, dass ich bei den 80 Patienten, die ich auf Gilenya<sup>®</sup> eingestellt habe, einschließlich Patienten, die ich von Tysabri<sup>®</sup> auf Fingolimod umgestellt habe, eine ganz erstaunliche Wirkung des Gilenya<sup>®</sup> festgestellt habe.

Das Fingolimod ist eine Substanz, die praktisch von den Patienten nebenwirkungsfrei vertragen wird. Es hat eine höchste Lebensqualität; das muss man einmal herausstellen. Ich habe Patienten über zehn, zwanzig Jahre mit Injectables behandelt und habe erlebt, wie sie unter Nebenwirkungen wie Fatigue, Fieber und entsprechend vielen Hautveränderungen litten – bei den jungen Frauen besonders störend –, und dann gesehen, wie begeistert Patienten sind, wenn sie auf Fingolimod eingestellt werden. Zum Teil habe ich jetzt seit 2010 Patienten auf Fingolimod, wobei Patienten dabei sind, die auch wieder Schübe haben. Das sind nach meinem klinischen Eindruck von den 80 Patienten vielleicht vier. Also die Wirksamkeit ist für mich unbestritten. – Das war eigentlich mein Beitrag und ich danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank zu den Nebenwirkungen. Vergessen wir einmal die Rote-Hand-Briefe und: Gegen Bauchschmerzen können wir Ihnen Wirkstoffe empfehlen. Die haben wir da. – Herr Professor Ziemssen, und dann würde ich vielleicht bitten, dass die DGN

doch den hier in Rede stehenden Punkt noch einmal kurz erläutert. Danach habe ich Frau Fasshauer und Herrn Kaiser, aber zunächst Herr Professor Ziemssen.

**Herr Prof. Dr. Ziemssen (Universitätsklinikum Dresden):** Ich möchte mich gerne noch einmal darauf beziehen, was die Label-Änderung der EMA für uns bedeutet. Man muss ja sagen, dass das letzte Label, welches durch das aktuelle abgelöst wurde, schon einige handwerkliche Fehler enthielt, zum Beispiel diese Festlegung auf bestimmte MRT-Parameter, die eigentlich gar nicht aus dem Thema der Eskalationstherapie stammen. Wenn Sie sich an das letzte Label erinnern: Dort war gefordert worden, dass dann, wenn mindestens neun T2-Läsionen ohne Gadolinium aufnehmende Läsionen nachgewiesen wurden, eine entsprechende Therapie gestartet werden konnte. Man hat nun gesehen, dass es doch letztlich darum geht, dass Patienten mit MS dann mit hochaktiven Substanzen behandelt werden, wenn sie prognostische Zeichen einer hohen Aktivität aufweisen, und nicht erst dann, wenn sie eine schwere Behinderung aufgrund dieser hochaktiven Erkrankung entwickelt haben.

Der EMA ging es nun darum, dass es möglich ist, dass Patienten, die prognostisch negative Zeichen im Hinblick auf eine Krankheitsaktivität, die dann eine entsprechende Behinderung mit sich bringt, möglichst schon im Vorfeld eingestellt werden können und nicht erst dann, wenn sich die hohe Krankheitsaktivität dadurch gezeigt hat, dass der Patient im Rollstuhl sitzt. Es geht praktisch darum, dass man die Möglichkeiten, die wir heutzutage haben, gerade bei Patienten mit frisch diagnostizierter und frisch therapierter MS, nutzt, die Patienten zu identifizieren, die eben diese negativen prognostischen Zeichen aufweisen. Und dazu gehört halt nicht nur einfach der Nachweis des klinischen Schubs, sondern zehnfach sensitiver ist der Nachweis von Krankheitsaktivität. Wissenschaftliche Arbeiten – Prosperini in Italien, Rio in Spanien, die tschechischen Kollegen in Prag – haben nachweisen können, dass der MRT-Aktivität gerade zu früheren Zeitpunkten eine wichtige prognostische Marker-Qualität zukommt.

Allerdings muss man sagen, dass es nicht für jeden Patienten ein bestimmtes Zeitintervall gibt, das man zur Beurteilung nutzen kann. Stellen Sie sich vor, Sie haben einen Patienten eingestellt und der zeigt nach 4 Monaten acht neue Läsionen oder einen klinischen Schub. Da können Sie ihm doch nicht sagen: Ja, wir müssen jetzt noch 8 Monate warten, erst dann ist die Beobachtungspflicht erfüllt, erst dann können wir, sozusagen wie bei einer Steuerprüfung, die Evaluation machen. – Das zeigt eben, dass diese individuelle Beurteilung sehr schwierig wird – gerade auch im Studien-Setting, wo wir die MRTs natürlich auch nur zu Baseline-Zeitpunkten vorliegen haben – und dass das sehr schwierig zu operationalisieren ist.

In der Praxis geht es einfach darum, dass wir die Patienten, die negativ prognostische Zeichen haben – wir haben auch bei uns mehrere Studien durchgeführt, sodass wir wissen, wie der Behinderungsgrad von Patienten mit Krankheitsaktivität und wie deren Arbeitsfähigkeit nach zwei Jahren ist –, identifizieren. In vielen klinischen Studien ist es nicht möglich, weil das junge Gehirn, das wir beim MS-Patienten haben, vielfach kompensieren kann, und Sie sehen die Folgen der Einschlüge, die dann halt kommen, erst zu späteren Zeitpunkten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Ich will nur zur Klarstellung der Diskussion sagen, dass es aus meiner Sicht nicht die Frage ist, dass man in den von Ihnen beschriebenen Fällen, Herr Professor Ziemssen, *etwas* macht, sondern, *was* man macht.

(Herr Prof. Dr. Ziemssen (Universitätsklinikum Dresden): Nein, nein, nein!)

Damit hier nicht der Eindruck entsteht: Dann machen wir einmal acht Monate Business as usual.

Vielleicht einmal die Frage an die DGN: Herr Professor Meuth, wie beurteilen Sie die Dinge, die jetzt hier gerade vorgetragen worden sind?

**Herr Prof. Dr. Dr. Meuth (DGN):** Ich komme von der Universitätsklinik Münster und vertrete die Kommission Klinische Studien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Ich würde gerne zu den zwei offengebliebenen Fragen, die Sie eben gestellt hatten, Stellung nehmen.

Die eine war, wie weit der Wechsel innerhalb der Basistherapie verbreitet ist. Da muss man sagen – das sieht man auch über den Fluss der Leitlinien der letzten Jahre –, dass wir durchaus aus einer Zeit kamen, wo wir innerhalb der Basistherapeutika gewechselt haben. Dazu gab es auch Studien, die zumindest irgendwann einmal nahegelegt hatten, dass vielleicht ein Immunmodulator innerhalb der injizierbaren Therapien doch mutmaßlich wirksamer sei als ein anderer. Mit den Head-to-Head-Studien REGARD und BEYOND, wo jeweils Glatirameracetat mit einem Interferonpräparat vertragen wurde bei unterm Strich gleicher Wirksamkeit, hat man diesen Wechsel innerhalb der Basistherapie verlassen, wenn es um Wirksamkeitsaspekte ging. Dass, wie eben von einem Vorredner angesprochen wurde, aufgrund von Nebenwirkungen bei gleichbleibender Wirksamkeit durchaus ein Wechsel stattfinden kann, ist auch nach wie vor durch die Leitlinien gedeckt. Aber ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika, wo eigentlich nach mehr Wirkung gefragt wird, ist nicht mehr up to date.

Genauso ist es bei der zweiten offengebliebenen Frage, wie weit es realistisch ist, zuzuwarten, bis eine solche Umstellung stattfinden sollte. Auch da ist sozusagen das Feld etwas im Fluss. Man hätte natürlich auch in der Leitlinie immer gerne einen Korridor vorgegeben und dort gerne eine Zahl stehen. Wir kommen von einer Zahl, die tatsächlich einmal 12 Monate betrug; da hat man gesagt: „Wir müssen das Vorjahr der Therapie beurteilen“, haben uns da aber auch über die verschiedenen Versionen weiter nach vorne entwickelt. Was Herr Professor Braune gesagt hat, kann ich so nur unterstreichen. Ich glaube, ein Zeitfenster < 3 Monate ist ungeeignet, um das Ansprechen auf eine Therapie – sei es klinisch oder MR-tomographisch – zu evaluieren, aber ab diesem Zeitpunkt würde ich mir bei dem einzelnen Patienten zutrauen zu sagen: Das ist kein Grund noch weiter zuzuwarten. Das hängt auch so ein bisschen – und das bringt vielleicht diese Individualität mit hinein – davon ab, wie signifikant die Krankheitszeichen sind. Ich bringe dazu kurz ein Beispiel: Wäre es eine einzelne neue MRT-Version, würde man vielleicht durchaus sagen: Gut, ich gebe dem Ganzen noch 3 Monate. – Ist es aber zum Beispiel ein klinischer Schub, der zu einer Hospitalisierung oder dann zu einer Geheinschränkung mit bleibendem Schaden führt, wird man natürlich viel schneller umschalten. Das heißt aber, 3 Monate ist die Mindestzeit, ab der man umschalten oder wechseln kann. Im Einzelfall bleibt man aber durchaus noch 6 Monate auf der Therapie. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Meuth, für diese sehr präzise und klare Darstellung. – Ich habe jetzt Frau Dr. Fasshauer und dann Herrn Dr. Kaiser.

**Frau Dr. Fasshauer:** Ich habe zwei Fragen. Es wird hier immer dargestellt, es werde nach Leitlinien behandelt. Die aktuellen Leitlinien von KKNMS und DGN, wenn ich richtig informiert worden bin, sollen eine Gültigkeit bis September 2017 haben. In den Leitlinien sind all die neuen Entwicklungen – in diesem Zusammenhang die sechs Rote-Hand-Briefe – zu Fingolimod gar nicht dargestellt; letzte Eintragung ist vom März vergangenen Jahres.

Ich möchte auch darauf hinweisen, dass in den Leitlinien keine klare Definition steht, was eine hochaktive schubförmig remittierend verlaufende MS ist. Wir haben also diese Stufentherapieschäden da, wo all die neuen Präparate eingefügt sind. Wir haben natürlich auch bestimmte Hinweise zu den Präparaten, aber diese klaren Definitionen sind in der Leitlinie nicht so richtig enthalten. Schauen Sie nach, Herr Professor Ziemssen. In den einzelnen Handbüchern, die erschienen sind, macht die

KKNMS im Grunde genommen natürlich gute Vorgaben; aber das ist ja nicht die Leitlinie. Sie beziehen sich auf die Medikamente, und sie beziehen sich dann im Grunde genommen auf ihre eigenen Konsensabstimmungen in den Arbeitsgruppen. Mir wäre es ganz wichtig, dass wir hier, bevor wir über Medikamente reden – es ist ja nicht das Einzige, was für den hochaktiven schubförmig remittierenden Verlauf als Medikament zugelassen ist –, zu einer guten übereinstimmenden Definition kommen, hinter der Sie alle stehen.

Das Zweite ist: Es wird immer über positive neue Zahlen nach Zulassung des Medikamentes gesprochen. Ich frage jetzt als Betroffene: Gibt es gute Phase-IV-Studien zu Fingolimod, von denen wir das ableiten können? Und warum werden solche Daten bei neuen Bewertungen nicht eingereicht?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Ziemssen, Sie hatten sich gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Ziemssen (Universitätsklinikum Dresden):** Gerade Letzteres ist natürlich eine Vorlage, weil ich selbst auch prinzipiell Investigator der Post-Authorisation-Zulassungsstudie von Fingolimod, der PANGAEA, bin. Wir haben sehr wohl bei jedem Verfahren die Daten eingereicht, auch dort. Wir haben ja eine ähnliche Studie gemacht, wo wir dann sogar Vergleiche rechnen können. Wir haben im Vorfeld eine Basistherapie-Kohorte mit der PEARL-Studie mit 1.700 Patienten evaluiert, wo wir sehr gut sehen können, was mit Patienten passiert, die weiterhin klinische Schubaktivität haben. Und es liegt gerade zur Publikation an der Vergleich eben dieser Fingolimod-Kohorte mit der Basistherapie-Kohorte in Deutschland, auch von NeuroTransConcept. Wir haben sehr, sehr gute Daten, die das belegen können, mit denen man diskutieren kann. Das hängt aber halt mit dem Verfahren zusammen, dass solche Daten zumindest im Hauptverfahren nicht berücksichtigt werden können. Das ist Thema eins.

Thema zwei war Ihr Punkt mit der genauen Definition. Wir sind sehr froh, dass uns – und es ist eben halt auch wichtig – innerhalb von Leitlinien gewisse Korridore zur Verfügung stehen. Eine Leitlinie kann nicht wie ein Steuergesetz sein. Ein Steuergesetz muss eindeutig sein, muss in den Dingen genau festgelegt sein. Aufgrund der Individualität des Patienten, auch der individuellen Belastung, ist es nicht möglich, zu sagen: Der und der sind hochaktive Patienten. – Da gibt es kein Kochrezept. Sie müssen immer die Gesamtsituation des Patienten evaluieren.

Ich denke einmal, unser Gesundheitssystem ist sehr gut damit gefahren, dass eben halt kein Computer eine Entscheidung fällt, was mit einer sehr fixen Definition möglich wäre, sondern dass es ein behandelnder Neurologe ist, wo ich mir auch eine Zweitmeinung holen kann. Dabei geht es eben darum, dass ich einem Patienten, der ein hohes Risiko hat, eine Behinderung zu zeigen, auch eine adäquate hochaktive Therapie zukommen lasse.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Putzki, ergänzend. Dann noch einmal Frau Fasshauer und Frau Scheiderbauer dazu, weil Sie die provoziert haben mit der Breite, die in Leitlinien abgebildet werden muss. Dann würden wir in den Fragen weitergehen. Ich hatte Herr Dr. Rodewyk eben vergessen; er wäre der Nächste, danach Herr Kaiser und Frau Müller. – Bitte schön.

**Herr Dr. Putzki (Novartis Pharma):** Vielleicht eine kurze Anmerkung zu Ihrer Frage nach den Phase-IV-Studien. Auch aus Novartis-Sicht ist das ein wichtiger Bestandteil dessen, was nach der Marketing-Authorisation passiert. Für Fingolimod sind noch etwa 14.000 Patienten in Langzeit-Follow-up-Studien. Der Grund, warum Sie nicht ständig Ergebnisse dazu sehen, ist der Tatsache geschuldet, dass dies langfristig angelegte Studien sind. Die Post-Authorisation-Safety-Studies gehen zum Beispiel fünf Jahre; Ergebnisse kommen dann zu einem späteren Zeitpunkt. Und nächstes Jahr gibt es auch weitere bis zu zehn Jahre dauernde Erfahrungen mit Fingolimod-Patienten, die aus der Studie in

das Post-Marketing-Setting gegangen sind. Ich glaube, Herr Wasmuth hat noch einen Kommentar bezüglich anderer Phase-IV-Studien und dazu, inwieweit die für das Dossier und für die Diskussion hier zu gebrauchen wären.

**Herr Dr. Wasmuth (Novartis Pharma):** Ich möchte an der Stelle nur Professor Ziemssen ergänzen und kurz darauf hinweisen, dass im Rahmen des letzten Verfahrens tatsächlich auch insbesondere Sicherheitsstudien im Dossier vorgelegt wurden, die zumindest im offiziellen Bewertungsbericht keine wesentliche Rolle gespielt haben. Aber sie waren im letzten Dossier vorgelegt. Das sind eben keine direkt vergleichenden Studien, aber Studien, die, wie Herr Putzki eben ausgeführt hat, nach der Zulassung insbesondere zum Beispiel die Sicherheit der Ersteinstellung und anderer Dinge analysieren, genauso wie die von Herrn Ziemssen genannte Studie, bei der man sich die Wirksamkeit auch im Alltag des Produktes unter Realitätsbedingungen anschaut.

Aber ansonsten kann ich Ihnen nur zustimmen: Es gibt bestimmte Formalien in diesem Verfahren, weswegen das nicht im Detail angeschaut wird. Das möchte ich an der Stelle auch gar nicht kritisieren. Diese lagen aber im letzten Verfahren tatsächlich im Dossier vor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzend Frau Fasshauer, Frau Scheiderbauer, und dann gehen wir in der Rednerliste weiter. Ich möchte aber darum bitten, dass wir jetzt keine allgemeine Leitliniendebatte,

(Frau Dr. Fasshauer: Nein!)

keine Debatte über Sinn, Unsinn und Wesen von Leitlinien hier führen. Da würden wir eine Spezialveranstaltung bei der AWMF oder woanders dann mal durchführen. – Bitte schön.

**Frau Dr. Fasshauer:** Nein, ich möchte keine Leitliniendiskussion eröffnen, sondern nur darauf hinweisen, dass es, wie ich denke, eine S2-Leitlinie ist.

Mir geht es einfach darum: Sie, Herr Professor Ziemssen, sind in einem Zentrum, Sie sind Spezialist, Sie behandeln Hunderte von MS-Betroffenen. Ich kenne die Neurologen an der Basis, die sich auf Leitlinien stützen, die im Grunde genommen im besten Falle die Handbücher der KKNMS haben. Also, ich glaube, wir sollten hier nicht so tun, als ob alle Neurologen Deutschlands, die MS-Betroffene behandeln, wirklich hochspezialisiert sind. Von daher bitte ich wirklich eindringlich aus Betroffenen-sicht darum, dass Leitlinien auch wirklich das, was sie vorgeben, beinhalten, nämlich klare Definitionen. Das ist, glaube ich, nicht unbedingt etwas Einschränkendes.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Scheiderbauer bitte.

**Frau Dr. Scheiderbauer:** Ich schließe dann gleich an. Ich wollte eigentlich auf die Frage – sie ist ja jetzt nicht beantwortet – zurückkommen, wie ein hochaktiver Verlauf definiert ist.

Und zweitens: Wie genau sind die Prognosefaktoren? Durch welche Daten werden sie belegt?

Ich habe eine dritte Frage: Gibt es Investigator Initiated Trials, Therapiestudien, um solche Fragen zu klären? Das ist jetzt keine Frage an Novartis. Die haben ja nicht ein Interesse, Therapiekonzepte in toto zu klären.

**Herr Dr. Putzki (Novartis Pharma):** Zunächst aus unserer Sicht bezüglich der Definition von hochaktiver MS. Das sind Definitionen, die im Fluss sind, und das hat sich auch im Label gezeigt. Die Einsatzdefinition von Fingolimod beinhaltet ja eine Definition, was hochaktive MS für Zulassungsbehörden bedeutet. Die war zum Zeitpunkt der Zulassung identisch mit der damaligen Indikation für Ty-

sabri®/Natalizumab, ist per Copy and Paste übernommen worden von der Zweitlinienindikation, und die Indikation für Fingolimod – deshalb sind wir jetzt auch zum vierten Mal hier – hat sich dann im Laufe der Zeit geändert, jetzt mit einer Indikationserweiterung, daraus hervorgehend, dass, wie wir sehen, auch die EMA für die Diskussion offen war, dass das Nutzen-Risiko-Profil von Fingolimod positiv ist, wenn Patienten früheren Zugang zur Therapie bekommen, nach der Erfahrung, die man jetzt auf dem Markt mit dem Präparat hat. Das beinhaltet tatsächlich auch, dass Patienten früher mit Fingolimod behandelt werden, nicht zwangsläufig gänzlich andere Patienten, aber im Sinne der Verbesserung der Prognose, wie Herr Ziemssen auch angesprochen hat, ein früherer Einsatz möglich wäre.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Braune dazu.

**Herr Prof. Dr. Braune (NeuroTransConcept):** Nur ganz kurz ergänzend. Der Begriff „hochaktiv“ gilt historisch betrachtet für die First-Line, das heißt, wie der Patient ankommt, also für die allererste Therapie bei MS. So ist der Begriff historisch gewachsen. Der Begriff greift nicht für die Verlaufsbeurteilung. Das ist im Moment, wie bereits gesagt wurde, im Fluss, und wir verarbeiten da Kriterien, um eine optimale Kontrolle unter Therapie zu erhalten. Das heißt, es ist schwierig, diese Definition, die für eine Ersteinstellung nach Erstdiagnose geschaffen wurde, wirklich für den Behandlungsverlauf zu operationalisieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend Herr Ziemssen und Herr Lang.

**Herr Prof. Dr. Ziemssen (Universitätsklinikum Dresden):** Um das zu bestätigen: Es ist so, dass sich im Konsensprozess herausbildet, dass wirklich die eigentliche Beurteilung von Krankheitsaktivität im Rahmen der De-novo-Situation feststellbar ist, also wenn Sie Patienten haben, wo Sie jetzt eine Therapieentscheidung fällen, die aber noch nicht gefällt ist. Da können sie dann aus der Anamnese, aus dem vorliegenden MRT, aus den abgelaufenen Defiziten eine Graduierung machen: Ist das aktiv, ist das hochaktiv?

Unter Therapie gibt es eigentlich nur den Responder und den Non-Responder. Und da muss man sagen, da ist der Non-Responder der, der eben halt noch Krankheitsaktivität unter einer bestehenden Therapie zeigt. Wir nähern uns ja immer mehr bzw. haben uns als Therapieziel NEDA, also no evidence of disease activity, gesetzt. Ziele sind dafür da, dass man sie als Ziel hat. Wir wissen, dass es noch nicht realistisch ist, dass wir diese Ziele erreichen. Aber wir wollen NEDA erreichen, also dass wir keine sichtbaren Zeichen, weder klinisch noch MR-tomographisch, von Krankheitsaktivität sehen. Insofern sehen wir, wenn wir Zeichen der Krankheitsaktivität bei einem therapierten Patienten sehen, aus Daten von MS Space, dem größten MS-Register – das, was Investiator-initiated eben halt dort ist –, dass es Prognosefaktoren gibt, die der Nachweis des Schubes oder der Nachweis von MR-tumorgraphischer Krankheitsaktivität sind. Und da muss es dann darum gehen, dass ich nachweise, dass es kein prognostisch gutes Zeichen bei einem Patienten, der ein Non-Responder ist, der eine Krankheitsaktivität unter Therapie zeigt, ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzend Herr Lang, und dann gehen wir weiter.

**Herr Dr. Lang (NeuroTransConcept):** Vielen Dank. – Zur Frage nach den Investigator Initiated Trials: Ein IIT, eine geplante Studie, hilft uns in dieser Fragestellung jetzt auch nicht weiter. Was uns wirklich weiterhilft, sind tatsächliche Analysen wie zum Beispiel die PANGAEA-Analysen, Analysen aus Datenbanken, die ja den Verlauf der Erkrankungen in diesem Community-based Setting, also im Real Life, abbilden. Diese Analysen helfen uns hinterher weiter, zu beurteilen, wie nützlich eine The-

rapie ist, aber kein IIT, der dann wieder von vorneherein geplant wird und ein klar definiertes Konzept vorgibt. Wir brauchen die Anwendung und müssen diese beurteilen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dr. Rodewyk, bitte.

**Herr Dr. Rodewyk:** Wir sind über den Begriff des Zyklus gestolpert. Aus der Chemotherapie oder aus der Eradikationstherapie von Bakterien kennen wir einen Zyklus. Das war etwas, was zum Teil schon angesprochen worden ist, aber was ich noch versuchen wollte, herauszuhören. Vielleicht kann man sagen: Alemtuzumab, da hat man einen Zyklus, einen Zwei-Jahres-Zyklus. Bei diesen ganzen anderen Therapien ist der Begriff Zyklus einfach völlig falsch. Davon muss man sich trennen. Sie haben alle jetzt herausgehoben, dass es immer die patientenindividuelle Situation ist – 3, 6 Monate –, aber der Begriff des Zyklus ist bei diesen Therapien eigentlich völlig falsch gewählt. Oder sehe ich das falsch?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Ziemssen, Sie haben jetzt genickt; deshalb frage ich Sie.

**Herr Prof. Dr. Ziemssen (Universitätsklinikum Dresden):** Ich denke, es ist irreführend, aber selbst bei Alemtuzumab tun wir uns mit dem Begriff des Zyklus schwer. Ich muss Ihnen recht geben: Ich finde das auch nicht sehr passend. Denn ein Zyklus bedeutet ja ein wiederkehrendes Element, das wir haben, und das haben wir letztendlich nicht. Ich meine, wir sehen ja – ich habe versucht, das auch in meiner ersten Einlassung zu sagen –, dass wir schon gewisse Probleme mit den Texten haben, die wir von der EMA bekommen, und dass wir auch manchmal aus praktischen Gründen nicht nachvollziehen können, wie bestimmte Kriterien definiert werden. Aber ich gebe Ihnen Recht: Der Begriff des Zyklus ist irreführend.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Und daraus resultieren Ihre Probleme, mit denen wir uns im Zuge dieses Verfahrens beschäftigen müssen. – Herr Kaiser, bitte schön.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich würde gerne noch einmal auf die Frage zurückkommen, die auch für das Verfahren interessant ist, inwieweit die Daten, die hier vorgelegt worden sind – denn so ist das nun einmal: der Hersteller muss in seinem Dossier den Zusatznutzen von Fingolimod nachweisen –, geeignet sind, und insbesondere auch, ob die mit den Stellungnahmen nachgereichten Daten geeignet sind.

Was aus allen Meldungen und allen Aussagen jetzt klargeworden ist, ist, dass es einer wie auch immer gearteten individuellen Beurteilung der Patienten bedarf, ob eine Umstellung zu einem bestimmten Zeitpunkt sachgerecht ist oder nicht. Was ich noch nicht herausgehört habe, ist, dass es einen Konsens über einen Zeitpunkt gibt. Es gibt für mich an der Stelle – so muss ich das beschreiben – eine Art Teppichhandel, auch wenn ich mir die Literatur dazu anschau. Also die einen sagen 3 Monate, die anderen sagen 6 Monate, einen richtigen Konsens gibt es nicht.

Herr Ziemssen, Sie haben eben auch ein paar Arbeiten zitiert. Das BfArM hat in seinem Advice ja auch Ihre Übersichtsarbeit zitiert. Da haben Sie auch so eine beschreibende Aussage: 6 bis 12 Monate wird diskutiert. Dann haben Sie drei Zitate zugrunde gelegt. Zwei der Zitate haben eine Untersuchung erst nach 12 Monaten getroffen. Das heißt also, zwei der drei Arbeiten sind für die Frage, was vor 12 Monaten möglich ist, gar nicht geeignet. Die dritte Arbeit kommt zu dem Schluss, dass der positive Vorhersagewert, nämlich: „Ich stelle eine Krankheitsaktivität fest, die dazu führen sollte, dass man eine Therapieumstellung erwägen sollte“, 50 Prozent beträgt, sprich: Münzwurf. Sie können also entweder eine Münze werfen oder einen Kernspin zu diesem Zeitpunkt durchführen. Das ist die Schlussfolgerung dieser Arbeit. Deswegen empfehlen die Autoren auch, dass man diese Kernspin-Feststellung nach 6 Monaten zwar möglicherweise dafür verwenden kann, zu sagen, der Therapieer-

folg unter Interferon kann gegeben sein, aber gerade nicht für eine Therapieumstellung. Das sagen die auch ganz explizit.

Ich glaube also, dass es sehr sinnvoll wäre, statt einzelne Studien vorzulegen – die, die einem gerade unterkommen, oder die, die man selber durchgeführt hat – systematisch alle Daten anzuschauen. Die Firma Novartis hat beschrieben, dass sie eine systematische Recherche gemacht haben. Sie haben aus der systematischen Recherche keine Unterlagen gesehen, die eindeutig zu einer bestimmten Zeit führen würden. Das ist möglicherweise auch schwierig. Man wird hier nur einen Mindestzeitpunkt festsetzen können. Es bleibt aber dabei: Es wird sich nur um Einzelfälle handeln. Es wird eben nicht jeder Patient, der nur einen Tag behandelt worden ist, schon eine vollständige und angemessene Vorbehandlung haben, sondern es wird da um eine Einzelfallbeurteilung gehen. Damit ist eigentlich auch klar, dass die vorgelegten Daten, bei denen eine solche Einzelfallbeurteilung nicht durchgeführt wurde und die zum größeren Umfang Patienten unterhalb von 6 Monaten Vorbehandlung umfasst haben, nicht geeignet sein können.

Herr Lang, ich widerspreche Ihnen, wenn Sie sagen, diese Studien würden uns jetzt nicht weiterhelfen. Die sogenannten Real-World-Daten haben natürlich den charmanten Anspruch, eine sogenannte Real World abzubilden. Sie haben aber natürlich den ganz großen Nachteil, dass sie aufgrund der Studienanlage einen Vergleich zwischen zwei Therapien – und das ist eben genau Gegenstand dieses Verfahrens – nur sehr schwierig möglich machen, nur bei sehr großen Effekten auch sicher möglich machen. Da mag man den Kopf schütteln, aber das ist epidemiologische Wissenschaft, die dahintersteckt. Insofern ist es eigentlich nicht zu verstehen, dass eine direktvergleichende Studie nicht durchgeführt worden ist und auch offensichtlich nicht durchgeführt wird. Man hätte ja aufgrund des neuen Labels eine solche Studie durchführen können.

Möglicherweise kommt gleich das Argument: Ja, die Ethikkommission. – Es kommt immer darauf an, wie man fragt. Insofern wäre es natürlich schon sinnvoller, eine entsprechende direktvergleichende Studie durchzuführen.

Also, insgesamt sagt für mich die Beurteilung, dass die Daten, so wie sie im früheren Dossier und auch jetzt im Dossier vorgelegt worden sind, die Frage hier nicht beantworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir sind wieder am Anfang. Wobei ich jetzt einschränkend sagen möchte, Herr Kaiser: Der eine Tag ist, glaube ich, nicht der entscheidende Punkt. Herr Professor Meuth hat ja eben – jedenfalls aus meiner Sicht – doch relativ schlüssig dargelegt, dass man schon minimal von 3 Monaten ausgehen müsste, idealiter sicherlich dann nach 6 Monaten eine Beurteilung anstellen sollte/kann. Ob das dann Teppichhandel ist, das ist eine Frage, die der individuellen Beurteilung zugänglich ist, die aber sicherlich kein Kriterium ist, auf dessen Basis wir hier zu diskutieren haben. – Bitte schön, Herr Wasmuth.

**Herr Dr. Wasmuth (Novartis Pharma):** Herr Kaiser, ich kann Ihnen ja in vielen Dingen tatsächlich zustimmen, und das zeigt für mich auch das Dilemma dieses Verfahrens. Wir haben einen hohen Grad an Unsicherheit zu verschiedenen Themen. Das begann – Frau Behring hat das vorhin ausgeführt – damit, wie das abschließende Anwendungsgebiet tatsächlich aussieht; denn die Beteiligten hier im Raum wissen, dass bei einer Zulassungserweiterung das Dossier einen Monat oder vier Wochen nach der Zulassungserteilung eingereicht werden muss. Das heißt, im Moment der Zulassungserteilung müssen Sie es eigentlich schon an den G-BA zur Vollständigkeitsprüfung schicken. Das ist eine Unsicherheit, mit der alle Beteiligten irgendwie zu tun haben. Deswegen mussten wir zu einem bestimmten Zeitpunkt einfach auch ein Dossier einreichen, das jetzt nun so aussieht, wie es eben eingereicht wurde.

Dann besteht eine Unsicherheit – das haben wir auch gerade gesehen – darüber, was eigentlich hochaktiv ist, wie das eigentlich zu definieren ist. Auch da gibt es keine klare Definition. Wir haben gerade eben gehört: Das ist eigentlich nur für ein First-Line-Label ein relevanter Begriff, steht jetzt aber in dem Plan Second-Line-Label drin.

Herr Rodewyk, Sie hatten erwähnt: Ist Zyklus eigentlich der korrekte Begriff? Kann man davon eigentlich sprechen? – Wir haben lange diskutiert, ob es das eigentlich gibt, einen klar definierten Zyklus. Auch da, denke ich, haben wir gemeinsam das Problem: Das steht nun einmal in diesem Anwendungsgebiet – ob das nun Sinn macht oder nicht, ob es von uns intendiert war oder nicht –, und wir müssen jetzt alle irgendwie damit umgehen.

Was haben wir gemacht? Wir haben versucht, uns diesem im Rahmen unserer Stellungnahme auf Basis der zu dem Zeitpunkt verfügbaren Informationen anzunähern, und wir haben hier eine Auswertung versucht. Ich denke, wir werden immer an dem Punkt landen, wo zum Beispiel Sie, Herr Kaiser, sagen können: Das war jetzt nicht die korrekte Auswertung. – Wahrscheinlich wird es immer Gründe dafür geben, warum das auch korrekt ist. Weil es einfach eben nicht klar ist, was tatsächlich ein patientenindividuell angemessener und vollständiger Zyklus ist. Sie müssen es ja irgendwann einmal aus den Daten einer Studie, die irgendwann begonnen hat – wir haben gerade gehört, es ist alles im Fluss –, herausnehmen.

Was sieht man? Man sieht in diesen Daten, die wir nachgereicht haben, einen Zusatznutzen. Man sieht aber auch – das hat der G-BA ja im letzten Oktober festgestellt – einen beträchtlichen Zusatznutzen aufgrund der Schubratenreduktion für eine Population, die ausweislich des zumindest uns vorliegenden BfArM-Schreibens auch immer noch umfasst ist. Ich denke, das ist so die Situation, mit der wir alle jetzt irgendwie umgehen müssen. Ich denke, wir sollten einen gemeinsamen Weg finden, wie wir das am besten machen und welche Daten dafür am geeignetsten sind, um hier den Zusatznutzen zu zeigen.

Zu der Frage – ich glaube, die haben wir tatsächlich schon länger diskutiert; die meisten hier im Raum waren auch bei den anderen Verfahren beteiligt –, ob jetzt eine neue Head-to-Head-Studie möglich ist oder nicht: Wir hatten – ich glaube, Sie hatten es erwähnt – bei der Ethikkommission angefragt. Ich würde jetzt zumindest die Entscheidung der Ethikkommission nicht infrage stellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wasmuth. – Frau Müller, Herr Vöcking, Frau Fasshauer.

**Frau Dr. Müller:** Ich möchte gerne an das anknüpfen, was eben schon teilweise diskutiert wurde, nämlich an diese ehemalige oder auch im Dossier so genannte Patientenpopulation B, die Sie ja operationalisiert hatten, zu dem Zeitpunkt noch mit dem 12-Monats-Kriterium, und fragen, was für Patienten dort sind. Das wurde ganz kurz andiskutiert; auch Herr Meuth hatte sich dazu geäußert. Ich fand das ganz interessant. Auf die Frage „3 Monate oder 6 Monate“ möchte ich jetzt nicht mehr eingehen; ich denke, zwischen 3 und 6 Monaten ist alles möglich. Ich denke, es besteht auch ein gewisser Konsens: Vor 3 Monaten ist zu früh. Meine Frage lautet erstens: Können Sie etwas dazu sagen, wie viele Patienten zwischen diesen 3 und 6 Monaten, wo es sozusagen wahrscheinlich schwierig ist, das zu operationalisieren, da drin sind?

Dann wollte ich zu diesen Patienten, die noch früher als 3 Monate, also wenige Tage oder auch noch kürzer, in einer Vortherapie waren, noch einmal von Herrn Meuth wissen: Ich hatte das jetzt so verstanden, dass ein Switching wegen unzureichender Wirksamkeit nicht mehr üblich ist, das heißt, unter Umständen dann schon etwas früher mit Fingolimod oder etwas anderem zu beginnen – das ist auch noch eine Frage –, aber durchaus dann, wenn es irgendwelche Safety-Probleme gibt, was ja

nun unter Interferon der Fall ist. Es hörte sich vorher so an: Na ja, gut, was soll man machen? Wenn es Safety-Probleme gibt, muss man vielleicht einfach abbrechen. – Deshalb einfach noch einmal eine Frage an die DGN: Wie gehen Sie da üblicherweise vor? Gibt es da wirklich eine relevante Gruppe, die unter 3 Monate kommt, bevor man dann umstellt? Spielt es eine Rolle, oder gibt es die eigentlich nicht?

Und an den pU die Frage, falls Sie dazu etwas sagen können: Wie setzen sich diese 60 Prozent mit Fingolimod, die ja eine Vortherapie unter 6 Monaten hatten, wenn ich das richtig verstanden habe, zusammen? Sie haben das ja, wenn ich das richtig verstanden habe, in den nachgereichten Daten en bloc mit ausgewertet. Bitte korrigieren Sie mich, wenn das so nicht stimmt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Die erste Frage ging an Herr Professor Meuth. Könnten Sie dazu Stellung nehmen? – Dann hatte sich Herr Braune gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Dr. Meuth (DGN):** Ich glaube, man muss zwischen Sicherheitsaspekten und Unverträglichkeiten unterscheiden, denn – das muss man ja sagen – bei den Basistherapeutika, zumindest bei den klassischen Therapien, haben wir ein gutes Sicherheitsprofil. Nichtsdestotrotz wird es von einzelnen Patienten eben nicht gut vertragen, was lokale Reaktionen oder grippeartige Nebenwirkungen betrifft. Das könnte ein Grund sein, innerhalb der Basistherapeutika zu wechseln, dass man sagt, man findet ein anderes Präparat gleicher Wirkstärke oder ähnlicher bzw. vergleichbarer Wirkstärke, was aber ein anderes Nebenwirkungsprofil hat, weniger Hautreaktionen. Das ist ein Punkt.

Der andere Punkt ist immer ein Wirksamkeitsaspekt. Das war kein Argument für oder gegen Fingolimod, sondern es ging mir einfach darum, dass dann ein Zeitpunkt erreicht ist, wenn man sagt, man muss eine weiterführende Therapie nehmen, sozusagen in der Leitlinie das andere Kästchen, präparateunabhängig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage?

**Frau Dr. Müller:** Das heißt, eine andere Basistherapie wäre das übliche bei den Interferonen im Hinblick auf Verträglichkeit?

**Herr Prof. Dr. Dr. Meuth (DGN):** Wenn das eben zu diesen angesprochenen Nebenwirkungen – –

**Frau Dr. Müller:** Ja, ja, weil diese ja so häufig auftreten. – Okay, also eine andere Basistherapie. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Braune.

**Herr Prof. Dr. Braune (NeuroTransConcept):** Man kann Ihre Frage relativ konkret beantworten. Wir haben eine Übersicht über 9.534 Therapieverläufe unter Basistherapie. Da zeigt sich, dass in den ersten 3 Monaten 11 Prozent der Patienten einen weiteren Schub erlitten haben und innerhalb des ersten halben Jahres knapp 20 Prozent, also 18,x Prozent, einen Schub erlitten hatten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend Herr Putzki. Dann eine Nachfrage dazu von Herrn Kaiser.

**Herr Dr. Putzki (Novartis Pharma):** Zurück zu Ihrer Frage, wie lange die Vorbehandlungsdauer war. Wir haben es gerade nachgeschaut. Wir wissen, dass insgesamt 20 Prozent der Patienten, die eine

Vorbehandlung hatten, bevor sie in TRANSFORMS gegangen sind, bei weniger als 6 Monaten waren. Wie genau sich das unter 6 Monaten ausspielt, haben wir hier nicht vorliegen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** 20 Prozent beziehen sich jetzt auf die nachgereichten Daten, auf die Gesamtpopulation? Oder?

**Herr Dr. Putzki (Novartis Pharma):** Für TRANSFORMS insgesamt.

**Frau Dr. Müller:** Also nicht nur Population B, weil sonst wäre es ja eine gewisse – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Da waren es 60.

**Frau Dr. Müller:** Ja, genau. Deshalb habe ich gefragt. Genau, also insgesamt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser hatte ja eben die Zahl „60 Prozent“ genannt.

**Frau Dr. Müller:** Genau. Deshalb frage ich. – Und von der ehemaligen Population B? Das ist jetzt vielleicht so die Frage, weil das andere ja außerhalb ist. Das wissen Sie jetzt wahrscheinlich nicht? – Okay. Aber es wäre interessant.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser, ergänzend.

**Herr Dr. Kaiser:** Also nur noch einmal, um es klarzustellen: Meine 60 Prozent bezogen sich auf den Anteil der Patienten, die innerhalb des Stratums „weniger als ein Jahr vorbehandelt“ weniger als 6 Monate vorbehandelt worden sind, für die also die Frage ist, ob man überhaupt zu diesem Zeitpunkt beurteilen kann. Davon unabhängig muss man natürlich trotzdem fragen, ob dann individuell richtig beurteilt worden ist.

Insofern: Nur 40 Prozent der Teilpopulation B haben eine Behandlung länger als 6 Monate gehabt. Das ist der Punkt.

Es gibt in den Unterlagen, die mir zugänglich sind, keine Differenzierung zwischen 3 und 6 Monaten. Das war ja Ihre Frage.

(Frau Dr. Müller: Genau!)

Vielleicht aber noch kurz zu der Frage der Eignung der TRANSFORMS-Studie und dazu, dass man ja auch einen Wechsel machen kann, wenn Interferon nicht toleriert wird, also damit auch möglicherweise ein Zeitpunkt unterhalb von 3 Monaten schon eine angemessene Vorbehandlung darstellt. Solche Patienten sind aus der TRANSFORMS-Studie explizit ausgeschlossen worden. Das heißt, diese Studie umfasst keine Patienten, für die ein kürzerer Behandlungszeitraum aufgrund von Unverträglichkeiten sachgerecht gewesen wäre. Es kann sich ausschließlich um Patienten handeln, für die nach individueller Beurteilung ein Zeitraum unterhalb von 6 oder 12 Monaten aufgrund von unzureichender Wirksamkeit gegeben wäre. Das war nämlich ein Ausschlusskriterium in der TRANSFORMS-Studie – nachvollziehbarerweise, weil ja mit Interferon verglichen worden ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wasmuth, ergänzend dazu, dann Herr Dr. Vöcking.

**Herr Dr. Wasmuth (Novartis Pharma):** Ich möchte nur noch eine Zahl zu Ihrer Frage ergänzen, Frau Müller. Von der sozusagen alten Population des AMNOG-3-Verfahrens vom letzten Oktober hatten etwa ein Viertel der Patienten dieses 3-Monats-Kriterium erfüllt. Ein Viertel der Patienten hatten also 3 Monate oder weniger.

**Frau Dr. Müller:** Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Dr. Vöcking.

**Herr Dr. Vöcking:** Ich möchte einen Aspekt aufgreifen, den Frau Müller schon so in etwa angedeutet und der von Professor Meuth auch schon einmal angesprochen wurde. Und zwar: Mich würde aus der Sicht des pharmazeutischen Unternehmers die Entwicklung der Verbesserung bei unerwünschten Ereignissen interessieren. Mich würde auch die Positionierung der AkdÄ zu diesem Thema interessieren. Vielleicht kann sich dazu auch noch ein Kliniker äußern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das für den pU? – Herr Putzki.

**Herr Dr. Putzki (Novartis Pharma):** Ich glaube, dass sich insgesamt seit der Zulassung wenig neue Sicherheitsaspekte ergeben haben. Diese haben sich zum Teil in den Rote-Hand-Briefen, die schon zitiert worden sind, wiederspiegelt. Letztes Jahr gab es nicht nur diese Indikationserweiterung, sondern wir haben ja auch eine Fünf-Jahres-Verlängerung und Erneuerung des Labels nach diesem routinemäßigen Zyklus. Er ist insgesamt auch das Benefit-Risk- bzw. das Nutzen-Risiko-Profil von Fingolimod bestätigt worden. Wir haben Ereignisse gehabt, die sich in Rote-Hand-Briefen wiederfinden, die einzelne Patienten oder isolierte Themen betroffen haben, zum Beispiel die PML, die hier auch schon diskutiert wurden. Aber insgesamt wurde das Nutzen-Risiko-Profil der Substanz nicht geändert. Das wäre auch unerwartet gewesen. Wenn das der Fall gewesen wäre, hätten wir keine Label-Erweiterung in dem Kontext bekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dazu eine Nachfrage von Frau Dr. Grell.

**Frau Dr. Grell:** Meine Frage geht auch in Richtung PML. Wie viele Fälle sind es? Gibt es Cluster unter PML? Gibt es da beim Switch von Natalizumab zu Fingolimod einen besonderen Risikofaktor? Die Fragen würde ich gerne an beide stellen, den pU und die AkdÄ.

**Herr Dr. Putzki (Novartis Pharma):** Wir haben insgesamt letztes Jahr ein PML-Risiko für Fingolimod festgestellt, und die Daten sind bis heute in diesem Bereich gleichgeblieben. Das Risiko für Patienten ist ungefähr 1 auf 30.000 Patienten. Das basiert jetzt zunehmend auch auf mehr und mehr Patienten, die in der Langzeittherapie behandelt werden, es gibt mittlerweile über 100.000 Patienten, die länger als zwei Jahre behandelt sind. Dieses Risiko 1 auf 30.000 bezieht sich auf die Erfahrungen, wo Patienten keine vorhergehende Natalizumab-Therapie haben.

Sie wissen alle, dass die Tysabri®/Natalizumab-Therapie eine Therapie ist, die ein hohes assoziiertes PML-Risiko hat. In der klinischen Praxis wechseln etwa 20 Prozent der Patienten, die heute mit Fingolimod weltweit behandelt werden, von Tysabri® auf Fingolimod. Dort gibt es weitere Fälle von PML in sehr kurzem Zusammenhang zu dieser Therapieumstellung, sodass diese Fällen Tysabri® zuzuordnen waren, wie das auch im Tysabri®-Label explizit erklärt wird: das Risiko dauert mindestens 6 Monate an und Patienten müssen entsprechend weiter kontrolliert werden. Hier haben sich auch seit dem letzten Verfahren keine weiteren Erkenntnisse ergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich frage jetzt einmal in Richtung AkdÄ, Frau Professor Gundert-Remy oder Professor Groß; die Frage richtete sich ja auch an Sie: Was können Sie dazu beitragen? – Bitte schön, Frau Gundert-Remy.

**Frau Prof. Dr. Gundert-Remy (AkdÄ):** Vielen Dank, dass Sie auch uns um Stellungnahme bitten. Wir würden das im Paket machen. Herr Professor Groß wird einige Worte zur Wirksamkeit sagen, und ich werde mich über die unerwünschten Wirkungen gerne noch einmal äußern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Groß, bitte.

**Herr Prof. Dr. Groß (AkdÄ):** Zur Wirksamkeit ist relativ wenig zu sagen; denn alle vorgelegten Daten entstammen natürlich der TRANSFORMS-Studie, einer hochwertigen Studie. Die Populationen sind natürlich durch das neu definierte Anwendungsgebiet und die zVT sehr eingeeengt; entsprechend gibt es keine Wirksamkeit bei den Patienten in der Population A1, die von Interferon auf Glatiramer umgesetzt worden sind; dazu gibt es auch keine Wirksamkeitsdaten. Die Population A2 umfasst sehr wenige Patienten, dementsprechend keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit.

Bei der Subpopulation B schließen wir uns der Auffassung des IQWiG an, dass das eben nicht das definierte Anwendungsgebiet ist. Uns lag natürlich nur das Dossier vor, und das haben wir beurteilt. Und trotzdem: In der Subpopulation B1 wird ein signifikanter Effekt gefunden bei 59 mit Fingolimod behandelten Patienten gegenüber 61 mit Interferon. Diese Wirksamkeit ist natürlich zu relativieren, da es sich um eine relativ kleine Patientenzahl handelt, herausgezogen aus einer Studie mit einer sehr großen Population von über 1.000 Patienten. Die Wirksamkeit bezieht sich hier auch nur auf die Krankheitsschübe. Andere Wirksamkeitsparameter waren nicht signifikant beeinflusst. Aber wie gesagt: Dies ist eine Population, die per definitionem aus dem uns vorliegenden Dossier nicht zum Anwendungsgebiet gehört. – So viel zur Wirksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Groß. – Frau Professor Gundert-Remy zum Thema Sicherheit.

**Frau Prof. Dr. Gundert-Remy (AkdÄ):** Vielen Dank. – Die AkdÄ hat, wie bereits in ihrer Stellungnahme beim dritten Verfahren, auch jetzt wieder auf die Möglichkeit aufmerksam gemacht, dass unter längerer Therapie – länger, als wir das jetzt beobachten können – schwerwiegende unerwünschte Wirkungen auftreten können. Entsprechend hat der pharmazeutische Unternehmer in seinem Rote-Hand-Brief vom Januar 2016 ausgeführt, dass man Basalzellkarzinome, die PML und weitere Infektionen mit opportunistischen Erregern bei der Behandlung der Patienten berücksichtigen muss und auch eine entsprechende Überwachung tätigen muss. Ich denke, das ist ein wichtiger Gesichtspunkt.

Wir haben uns heute Morgen noch einmal die Zahlen geben lassen. In *EudraVigilanz* sind im Augenblick insgesamt 10.770 Berichte zu Fingolimod. Ich darf betonen, dass das Assoziationen sind, zeitlich, die aber nicht belegt sind, bei denen es keine kausalen Zusammenhänge gibt – nur um nicht missverstanden zu werden. Davon sind 2.212 Berichte zu Infektionen und 39 Berichte zu PML; zum Zeitpunkt unserer Stellungnahme waren es im März noch 35 Verdachtsfälle. Also da ist schon etwas vorhanden.

Sie hatten gesagt, Sie beobachten jetzt zwei Jahre eine große Anzahl. Ich denke, es ist wichtig, wie sich das dann weiterentwickeln wird. Wir hatten Ihnen ja auch aus dem Rote-Hand-Brief entsprechende Arzneimittel zur Verfügung gestellt, aus denen sich ergibt, dass offensichtlich die Behandlungsdauer eine sehr wichtige Rolle für die Häufigkeit des Auftretens der Erkrankung spielt. Wir ver-

stehen das noch nicht vollständig, aber sie spielt offensichtlich eine deutliche Rolle. Es spielen aber auch andere Faktoren eine Rolle, warum bei bestimmten Patienten dieses Krankheitsbild auftritt.

Es ist sehr verantwortungsvoll, dass sich Novartis im Januar zur Ausgabe dieses Rote-Hand-Briefes verpflichtet gefühlt hat und auch entsprechend Untersuchungstechniken einsetzt, um die Patienten zu überwachen. Das ist durchaus richtig und verantwortungsvoll. Insgesamt sind das natürlich auch bei der Abwägung zu einer Therapie zusätzliche Gesichtspunkte, die man berücksichtigen sollte. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Professor Gundert-Remy. – Jetzt habe ich Frau Fasshauer.

**Frau Dr. Fasshauer:** Ich würde hier gerne anschließen. In der Fachinformation von Novartis steht ja bei „Gegenanzeigen“ unter anderem:

Bestehende aktive maligne Erkrankungen, ausgenommen Basalzellkarzinome der Haut.

Darauf möchte ich angesichts des sechsten Rote-Hand-Briefes, den es nun gibt und in dem das eindeutig eingeschlossen ist, nur aufmerksam machen.

Dann steht weiter in der Fachinformation:

Lymphome

Sowohl in ... Studien als auch nach Markteinführung gab es Fälle von Lymphomen verschiedener Typen, einschließlich eines tödlichen Falles des Epstein-Barr-Virus ... Die Inzidenz von Fällen von Lymphomen (B-Zellen und T-Zellen) war in den klinischen Studien höher als in der Allgemeinbevölkerung ...

Jetzt sind natürlich die Fragen – auch die KKNMS hat es ja breit gefasst, nämlich Patienten mit einer malignen Erkrankung –: Geht man bei der Einstellung wenigstens darauf ein? Sind hier die aktuellen Erkrankungen gemeint? Fragt man bei der Anamnese auch nach vorbestehenden Lymphomen, wie zum Beispiel Lymphogranulomatose B und T-Zelllymphomen, die ja nun doch kein ganz so seltenes Krankheitsbild sind? Ich meine, bei einem gewünschten Erfolg von 200 Lymphozyten als Zielmarker muss man natürlich daran denken – es steht in allen Unterlagen und übrigens auch in der Fachinformation: Blutbild bei Einstellung nicht älter als 6 Monate – und sollte hier wirklich auch ganz konsequent diese Dinge vortragen. Ich bitte um eine Antwort und frage die Fachleute: Wie können wir das zukünftig handhaben?

**Herr Prof. Dr. Ziemssen (Universitätsklinikum Dresden):** Akut – auf die letzte Frage. Ich muss das korrigieren: Die Zahl 200 ist nicht die Zielgröße, sondern bei 200 ist der Punkt erreicht, bei dem wir, wie ich immer sage, die kontrollierte Skipiste verlassen. Bei Werten unter 200 haben die Patienten in den Studien pausiert. Deshalb haben wir auch eben nicht in größerem Maße Daten davon. Wir haben eine Metaanalyse von Herrn Kappos bekommen, der mit den dort präsentierten Daten zeigen kann, dass es keine Korrelation von Lymphozytenzahlen mit Infektionsrisiken gibt.

Was wir anhand der klinischen Studie auch sehen, ist, dass die Zahl der Lymphozyten nicht mit der Wirksamkeit korreliert. Wir haben sehr wohl Patienten im Register, die gut respondieren, obwohl sie eigentlich keine deutliche Reduktion der Lymphozytenzahl haben. Insofern müssen wir sagen – das macht es auch schwierig, es als ein Instrument zum Beispiel zur PML-Stratifizierung zu nehmen; das ist bei anderen Therapien anders, wo der Mechanismus ein anderer ist –: Wir können heutzutage

nicht die Lymphozytenzahl als Parameter verwenden hinsichtlich Infektionsrisiken, unabhängig von den 200, die eine Rolle spielen. In der Schweiz ist das Level aufgrund der Daten, die dort in der Metaanalyse präsentiert werden, auch schon auf 100 gesenkt worden. Wir haben aber auch keine Korrelation mit der Wirksamkeit. Insofern ist die Lymphozytenzahl ein Wert, der monitoriert werden muss, aber leider kein Biomarker, weder in die gute noch in die schlechte Richtung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Aktas dazu und dann Herr Professor Müller.

**Herr Prof. Dr. Aktas (Klinik für Neurologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf):** Ich möchte das noch kurz erweitern. Bei der Lymphozytenzahl ist es so: Die Schweiz hat eine Grenze von 100, die Vereinigten Staaten dagegen haben gar keine Grenze bei den Lymphozytenzahlen, das Ganze basierend auf der identischen Studienevidenz. Kollegen aus den USA greifen also auf dieselben Rohdaten und Studiendaten zu wie auch wir.

Zu der Zahl der Rote-Hand-Briefe möchte ich noch ergänzen. Diese Zahl von sechs Briefen wirkt etwas hoch; man muss das letztlich gruppiert betrachten. Es ist ja ein neues Therapieprinzip gewesen, und ganz zu Beginn – da spreche ich jetzt als First-Dose-Administrator einer der ursprünglichen Studien, also einer Phase-III-Zulassungsstudie – bezogen sich drei von diesen sechs Rote-Hand-Briefen nur auf das kardiale Monitoring. Das heißt, das können wir praktisch zusammen sehen, das sind Follow-ups gewesen. Schon reduziert sich die ein bisschen hoch wirkende Zahl von sechs Rote-Hand-Briefen.

Was nun die weiteren Aspekte angeht, gerade die PML: Da hat auch unsere Community, also haben auch wir als Neurologen, die primär eigentlich nicht neurologisch orientiert sind, gelernt, dass wir letztlich bei jeglicher Immuntherapie ein infektiologisches Risiko mitbedenken müssen. Ich möchte jetzt keine vergleichende Darstellung aufarbeiten, aber es ist so, dass wir praktisch bei jedem Patienten, je nachdem, welches immunologische Hintergrundrisiko oder -profil er hat, auch unter einer Interferon-Therapie – dazu gibt es einen Fallbericht – mit einer PML rechnen dürfen. Meiner Kenntnis nach hatten die vier PML-Fälle unter Fingolimod, die keine Vortherapie mit Natalizumab oder etwas anderem hatten, praktisch auch immunologische Besonderheiten.

Auf die gerade von Frau Grell gestellte Frage zurückkommend – sie hat ja nach Clustern gefragt –: Meiner Kenntnis nach gibt es einen Patienten – das ist ja auch bekannt; das ist in den Unterlagen kommuniziert worden –, der eine PML unter einer Chemotherapie wegen eines kolorektalen Karzinoms entwickelt hat; ein anderer Patient hatte eine Colitis ulcerosa und eine begleitende Immuntherapie. Der dritte Patient hatte eine asymptomatische PML, wo wir uns als Neurologen fragen, inwiefern wir die PML vielleicht unterdiagnostizieren als Phänomen, das auch ein klinisches Spektrum bietet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** So, jetzt haben wir eine Risikodebatte entfacht. Diese will ich auch nicht abwürgen. Ich sage nur: Wir haben uns in den vorangegangenen Bewertungen umfassend mit dem Risiko auseinandergesetzt, aber wir diskutieren das jetzt trotzdem, wir zählen auch nicht die Rote-Hand-Briefe – also ob das 6 oder 24 sind –, sondern wir schauen uns die Substanz dieser Rote-Hand-Briefe an.

Nachfrage konkret dazu Frau Grell, dann Herr Professor Müller, dann Herr Braune und dann noch einmal Frau Fasshauer. Aber ich sage es noch einmal: Die Sicherheit haben wir uns ein paar Mal angeschaut und durch die Label-Änderung ist im Sicherheitsprofil, glaube ich, nicht viel Veränderung eingetreten. Aber, wie gesagt, wir sind hier verpflichtet, alles zur Kenntnis, alles zu Protokoll zu nehmen. Ich will niemanden abwürgen, und deshalb tun wir das, solange Sie Lust darauf verspüren.

(Lachen)

Frau Grell, bitte.

**Frau Dr. Grell:** Ich möchte noch einmal auf das Vorherige zurückkommen. Meine Frage geht an Novartis: Wie viele dokumentierte PML-Fälle haben Sie im Moment weltweit?

**Herr Dr. Putzki (Novartis Pharma):** Ich versuche, die Frage zu beantworten. Wie gesagt: Das Risiko ist 1 zu 30.000. Das basiert auf fünf Patienten, bei denen die PML mit Fingolimod assoziiert worden ist. Herr Aktas hat es schon gesagt: Bei diesen Fällen gibt es durchaus Besonderheiten. Es gibt fünf Fälle, die wir mit Fingolimod assoziiert haben, aber die Zahl geht rauf und runter, weil es Verdachtsfälle gibt, die dann wieder rausfallen. Es gibt dann auch die Natalizumab-assoziierten Fälle, weil die Substanz häufig in diesem Kontext eingesetzt wird.

Ich kann Herrn Hecken nur zustimmen: Das Schöne ist, wenn man häufiger kommt, dass man dann mehr Erfahrung hat, über die man reden kann. Das gilt zum Beispiel auch für die Fragen nach dem Lymphom. Ja, es gibt mehr Lymphome unter Gilenya® als in der Normalpopulation, aber MS-Patienten haben insgesamt auch mehr Lymphome als die Normalpopulation. Insofern sehen wir bei Gilenya® eine Lymphominzidenz, die identisch zu der bei MS-Patienten insgesamt ist.

Ich möchte immer davor warnen, auch wenn großes Interesse da ist, einzelne Fälle zu diskutieren. Wenn wir nur zehn Patienten haben, sind drei oder fünf Fälle natürlich viel. Wir haben mittlerweile aber mehrere Hunderttausend Patienten – 300.000 – und jahrelange Erfahrung: viermal AMNOG, fünf Jahre sind wir auf dem Markt. Also die Diskussion ist heute zum Glück sicher eine andere als vor fünf Jahren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Müller, Herr Professor Braune, Frau Fasshauer.

**Herr Prof. Dr. Müller (Klinik für Neurologie am Alexianer St. Joseph-Krankenhaus Berlin-Weißensee):** Noch ein Hinweis zu der Diskussion um den Lymphozytenabfall. Das hat nicht nur etwas Negatives, das hat auch etwas Positives. Ein Hinweis aus der täglichen klinischen Praxis: Damit können Sie die Compliance der Patienten überprüfen, und Compliance spielt eine ganz große Rolle, gerade bei MS-Patienten. Das können Sie mit Interferon zum Beispiel nicht machen.

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

**Herr Prof. Dr. Braune (NeuroTransConcept):** Ich möchte mich als Teppichhändler melden und noch einmal etwas zum Stellenwert und zur Wahrheit der TRANSFORMS-Studie sagen, die vor zehn Jahren aufgesetzt wurde mit dem Ziel einer First-Line-Therapie und vor sechs Jahren publiziert wurde. Wenn man sich im Fokus darauf beschränkt, müsste man ehrlicherweise sagen: Wir können nur die ersten 12 Monate nach Beginn der Therapie beurteilen. Wir sprechen bei der MS aber über eine chronische Erkrankung, und zum Glück laufen die Patienten unter Fingolimod sehr gut. Das heißt, wir sehen anhand unserer Versorgungsdaten, dass die Wirksamkeit in Abgrenzung zu den Basistherapeutika im Verlauf tatsächlich eher noch weiter zunimmt. Das heißt, wenn die TRANSFORMS-Studie die umfassende Wahrheit ist, dann wäre nach 12 Monaten Schluss.

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

**Frau Dr. Fasshauer:** Das kann ich jetzt nicht so nachvollziehen. Ich denke, gute Phase-IV-Studien wären sicher auch eine Lösung des Problems, zum Teil zumindest.

Meine Frage geht dahin – ich bin Hämatologin –: Wenn bei kolorektalen Tumoren durch die vorbestehende Chemotherapie dieses Risiko diskutiert wird, bedeutet auch eine Vortherapie bei einem Hodgkin-Patienten oder bei einem Lymphom-Patienten ein Risiko für die weitere Behandlung? Dass natürlich 200 Lymphozyten die Grenze für das Absetzen des Medikamentes sind, das ist auch mir bekannt.

**Herr Prof. Dr. Ziemssen (Universitätsklinikum Dresden):** Es ist natürlich so, dass bei der Therapiewahl nicht nur die aktuelle Situation des Patienten eine Rolle spielt, sondern es wird natürlich auch in der Anamnese nach diesen Erkrankungen geforscht. Das müssen wir im Rahmen der ärztlichen Therapieentscheidung tun. Da hängt es dann von der einzelnen Tumorart ab: Es gibt Krebserkrankungen, die kann man als ausgeheilt bezeichnen; es gibt Krebserkrankungen, die geheilt sein können, bei denen aber noch ein Risiko von Spätrezidiven besteht, wie beim Melanom oder beim Mamma-CA. Auf jeden Fall tut man sich sicherlich nicht leicht damit – da kann ich sicherlich für uns alle sprechen –, Patienten mit solch einer Vorgeschichte zu behandeln. Die Konsequenz davon, dass solche Erkrankungen sehr häufig auftreten, ist natürlich, dass sie auch mit einer MS kollidieren. Dann bedarf es Einzelfallentscheidungen; diese hängen dann natürlich davon ab, wie lange die Erkrankung zurückreicht und als wie ausgeheilt sie zu bezeichnen ist. Letztlich machen wir uns die Entscheidung sicherlich nicht einfach, und die letzten fünf Jahre werden sehr genau angeschaut, um das zu beurteilen. Da helfen wir uns auch, indem wir uns mit Onkologen zusammensetzen, und wägen wirklich ab, was dort für den Patienten eine Rolle spielt.

Sie haben das Basalzellkarzinom erwähnt. Da ist es nun beispielsweise so: Wenn ich regelmäßige dermatologische Kontrollen mache, was ja auch Bestandteil des Rote-Hand-Briefs ist, kann ich das Problem Basalzellkarzinom sicherlich lösen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Ziemssen. – Ich schaue einmal in die Runde. Weitere Fragen, Anmerkungen? – Bitte schön, Herr Nell.

**Herr Dr. Nell:** Ich habe quasi abschließend eine Frage zu den Patientenzahlen. Sie hatten jetzt infolge der Änderungen des Anwendungsgebietes die Patientenzahlen um 2 Prozent erhöht. Das IQWiG hat das als eine Unterschätzung angesehen. Wir fanden es auch erstaunlich – erstaunlich wenig, sage ich einmal –, weil ja die Krankheitsaktivitätskriterien andere sind bzw. weggefallen sind und auch noch die Patienten zu nennen wären, die praktisch eine hochaktive Erkrankung haben und keinen klinischen Befund aufweisen. In Ihrer Stellungnahme hatten Sie dann auf den EPAR verwiesen, in dem auch die Zahl 2 Prozent genannt wird; das habe ich auch gelesen. Da wird ja auch Bezug auf die Studie genommen. Das erscheint uns aber trotzdem relativ wenig. Könnten Sie noch einmal sagen, wie Sie auf diese 2 Prozent kommen und ob Sie die vielleicht auch als eine Unterschätzung ansehen?

**Herr Dr. Wasmuth (Novartis Pharma):** Danke für die Frage zu den Patientenzahlen. Das ist ein Thema, das wir immer wieder haben. Die Angaben zu Patientenzahlen sind auch in anderen Verfahren, nicht nur bei Fingolimod, immer mit Unsicherheit behaftet. Die 2 Prozent beziehen sich – Sie haben es korrekt gesagt, das ist auch im EPAR zitiert – auf eine gute gepoolte Analyse von verschiedenen Studien, also nicht nur die TRANSFORMS-Studie. Man hat sich eben einfach angeguckt, wie viele Patienten würden hinzukommen, wenn man im Vergleich zu den alten Kriterien, die bislang gegolten haben, die neuen Kriterien anwendet. Und daher kommt diese Zahl 2 Prozent für die Patientenzahl. So hat das auch die EMA gesehen, und entsprechend haben wir das auch im Dossier zitiert und dann umgesetzt in konkrete Zahlen. Die Patientenzahlen sind, wie schon gesagt, in fast allen Fällen, in allen Verfahren, die wir hier diskutieren, mit einer großen Unsicherheit verbunden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Haben Sie das verstanden, Herr Nell? Ich nicht. Aber gut, okay. – Herr Wasmuth, bitte.

**Herr Dr. Wasmuth (Novartis Pharma):** Ich kann es gerne noch einmal erläutern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte. Tun Sie es noch einmal für mich.

**Herr Dr. Wasmuth (Novartis Pharma):** Was wir uns einfach angeguckt hatten: Wir hatten bislang bestimmte Kriterien im Alltag, die erfüllt werden. Dann können Sie gucken, wie viele Patienten aus unseren Studien, nicht nur der TRANSFORMS, sondern auch aus anderen, diese erfüllen. Dann haben Sie die neuen Kriterien und können schauen, wie viele Patienten diese Kriterien erfüllen. Die Differenz war dann 2 Prozent, basierend auf den Studien.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, gut. – Herr Putzki.

**Herr Dr. Putzki (Novartis Pharma):** Vielleicht noch eine Antwort zu Phase-IV-Studien. In den Phase-IV-Studien sehen wir die Profile von Patienten, die vor und nach dem neuen Label auf Fingolimod eingestellt werden. Wir sehen natürlich auch so ein bisschen prozentuale Veränderungen; und dort sehen wir keine großen Unterschiede. Was wir feststellen, ist, dass die Patienten, die jetzt mit dem neuen Label eingestellt werden, hinsichtlich des EDSS erfreulicherweise niedriger sind. Das sind Daten der Phase-IV-Studien, die wir nächste Woche in Vancouver auf dem amerikanischen Neurologenkongress vorstellen werden. Da steht nicht die Krankheitsaktivität im Fokus, die eben ähnlich ist, sondern wir sehen das, was wir uns wünschen, nämlich dass Patienten die Therapie nicht erst in fortgeschrittenen Krankheitsstadien bekommen – Thema Behinderung –, sondern in Frühstadien. Das ist das, was wir sehen. Wir sehen keine Revolution, also kein Überborden der Zahl der Fingolimod-Patienten. Wir sehen erfreulicherweise, dass sich das Profil der Patienten hinsichtlich Patienten mit niedrigem Behinderungsgrad entwickelt hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann möchte ich Ihnen noch einmal die Gelegenheit geben, Herr Kress, aus Ihrer Sicht das zusammenzufassen, was hier an neuen Dingen gegenüber den ersten drei Anhörungen diskutiert worden ist. Dabei ist das Schlusswort relativ kurz.

**Herr Dr. Kress (Novartis Pharma):** Danke, Herr Professor Hecken. – Es liegen jetzt über fünf Jahre Langzeiterfahrungen mit Fingolimod vor. 300.000 Patienten werden damit behandelt. Weitere Studien werden auch zukünftig die Sicherheit des Medikaments dokumentieren. Patienten profitieren langfristig von der Therapie. Die jährliche Schubrate wird reduziert. Das Risiko für einen Schub und die grippeähnlichen Symptome werden reduziert. Das ist auch in den letzten Nutzenbewertungsverfahren so gesehen worden, und dem ist auch ein beträchtlicher Zusatznutzen attestiert worden.

Mit unserer schriftlichen Stellungnahme haben wir jetzt neue Daten eingereicht, bei denen wir bei allen Unsicherheiten in Bezug auf Definitionen, die wir heute auch hier diskutiert haben, davon ausgegangen sind, dass sie der Meinung des G-BA, des IQWiG und des BfArM am besten gerecht werden. Deshalb würden wir uns wünschen, dass Sie diese Daten für die Bewertung eines Zusatznutzens in Betracht ziehen. Falls sich aufgrund der heutigen Diskussionen irgendwelche Parameter, die hier notwendig sind, um Patientenpopulationen zu definieren, Ihrer Meinung nach in irgendeiner Hinsicht konkretisiert haben, dann würden wir uns freuen, wenn wir die Möglichkeit hätten, in dieser Art aufbereitete Daten noch nachreichen zu können. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Wir werden das jetzt alles zu werten, zu wägen und aufzubereiten haben.

Danke, dass Sie da waren. Es hat ein bisschen länger gedauert als ursprünglich geplant, aber das ist, glaube ich, der Fragestellung auch angemessen.

Wir beenden damit diese Anhörung.

Schluss der Anhörung: 13.43 Uhr