

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Cladribin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. April 2018
von 10.00 Uhr bis 11.14 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmerin der Firma **Bayer Vital GmbH:**

Frau Dr. Gabriel

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Biogen GmbH:**

Frau Patel

Frau Plesnila-Frank

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Celgene GmbH:**

Frau Keuchel

Frau Dr. Spinner

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Bahr

Herr Dr. Erdmann

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

Herr Dr. Dr. Ben-Amor

Frau Dr. Osowski

Frau Dr. Rudolf

Frau Dr. Steinbach-Büchert

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

Frau Dr. Hacker

Herr Dr. Stegmeier

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

Frau Dr. Wagle

Herr Dr. Wernsdoerfer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Herr Düttmann

Herr Dr. Engelmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Teva GmbH:**

Herr Diessel

Frau Rath

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

Herr Prof. Dr. Paul

Frau Dr. Bräutigam

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Marburg (UKGM):**

Herr PD Dr. Tackenberg

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So, meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundeszuschusses. Wir befinden uns im Stellungnahmeverfahren Cladribin, ein Wirkstoff, den wir schon seit geraumer Zeit kennen, und der jetzt aufgerufen worden ist nach § 35a Abs. 6 als bekannter Wirkstoff mit neuem Unterlagenschutz. Der pharmazeutische Unternehmer kritisiert hier unter anderem den Aufruf, weil er sagt, das Gesetz war in Kraft, aber die Verfahrensordnung war zum Zeitpunkt des Aufrufes noch nicht angepasst. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Februar 2018, die Sie kennen, und zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Merck Serono GmbH, dann die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Herr Professor Dr. Meurer, Klinikum Würzburg-Mitte, Bayer Vital, Biogen, Celgene, Medac, Novartis, Roche, Sanofi, Teva und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, weil wir wieder Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Merck Serono GmbH müssten da sein zum einen Herr Dr. Ben-Amor, Frau Dr. Osowski, Frau Dr. Rudolf, Frau Dr. Steinbach-Büchert, dann müssten für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Friedemann und Frau Dr. Bräutigam da sein –

(Zuruf: Es ist Herr Professor Paul!)

– ach so, Herr Professor Paul, ja, genau, dann haben wir da auch eine Änderung; das müssen wir noch ändern –, dann müsste für die Uniklinik Marburg Herr PD Tackenberg da sein. Für die anderen Unternehmen haben wir für Bayer Frau Dr. Gabriel, für Biogen Frau Patel und Frau Plesnila-Frank, Frau Keuchel und Frau Dr. Spinner für Celgene, Herr Bahr und Herr Dr. Erdmann für Medac, Frau Dr. Hacker und Herr Dr. Stegmeier für Novartis, Herr Dr. Wernsdorfer für Roche, Herr Düttmann und Herr Dr. Engelmann für Sanofi, Herr Diessel und Frau Rath für Teva sowie Herr Rasch und Herr Werner für den vfa, sind auch beide anwesend. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann haben wir die Anwesenheit für das Protokoll festgestellt. Noch einmal der geschäftsleitende Hinweis: Wir führen Wortprotokoll, deshalb Name, entsendendes Unternehmen und/oder Fachgesellschaft oder vertretene Körperschaft, Uniklinik oder was auch immer nennen, bevor Sie das Wort ergreifen und das Mikrofon benutzen.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer natürlich die Möglichkeit, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte darzustellen. Mich würde interessieren, wenn Sie einführen, zum einen das Thema, dass laut EPAR ein erhöhtes Tumorrisiko für Cladribin nicht ausgeschlossen werden kann. Vielleicht können Sie dazu kurz ausführen, ob und gegebenenfalls welche weiteren Studien hier geplant sind. Im EPAR ist dazu eine vergleichende Studie mit Fingolimod hinsichtlich des Risikoprofils aufgeführt. Uns würde interessieren, welche Daten in diesem Rahmen genau erhoben werden. Dann steht in der Fachinformation, dass nach Abschluss der zwei Behandlungsphasen keine weitere Behandlung mit Cladribin in den Jahren 3 und 4 erforderlich ist. Eine Wiederaufnahme der Therapie nach dem vierten Jahr ist ebenfalls nach unserer Erkenntnis nicht untersucht worden. Vielleicht können Sie etwas dazu sagen, anhand welcher Kriterien festgemacht werden konnte, ob eine Cladribin-Therapie nach vier Jahren wieder aufgenommen werden sollte und welche Kriterien möglicherweise dagegen sprechen könnten. Da wären wir, sofern Sie das können, für eine kurze Einschätzung dankbar.

Damit geht das Wort an den pharmazeutischen Unternehmer. – Frau Dr. Osowski bitte.

Frau Dr. Osowski (Merck): Vielen Dank, Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren des Unterausschusses für die Möglichkeit, hier ein paar einleitende Worte zu Cladribin-Tabletten in der Indikation hochaktive Multiple Sklerose zu sagen. Zunächst stelle ich Ihnen meine Kollegen vor, die mit mir zusammen an der Anhörung für Merck teilnehmen. Frau Dr. Steinbach-Büchert verantwortet das AMNOG-Dossier, die Medizin ist vertreten von Frau Dr. Rudolf und Herrn Dr. Ben-Amor. Unser französisch-schweizerischer Kollege ist weltweit verantwortlich für die Entwicklung unserer Arzneimittel in der Indikation Multiple Sklerose. Mein Name ist Ulrike Osowski; ich bin als Ärztin im Bereich Market Access mit meinem Team zusammen verantwortlich für alle Fragen rund um die Nutzenbewertung und die Erstellung der AMNOG-Dossiers.

Neben den von Ihnen, Herr Hecken, genannten Punkten sind aus unserer Sicht folgende Aspekte für die Bewertung von Cladribin-Tabletten wichtig: Zum einen die über vier Jahre anhaltende Wirksamkeit, die auch Sie ja gerade angesprochen haben, das umfassend charakterisierte und gut handhabbare Sicherheitsprofil sowie drittens der Stellenwert als wichtige Therapieoption für Patienten mit hochaktiver Multipler Sklerose.

Zum ersten Punkt: Cladribin-Tabletten sind zugelassen im Rahmen einer vierjährigen Therapie. Sie werden nur während einer kurzen Behandlungsphase mit maximal zehn Einnahmetagen zu Beginn des ersten und des zweiten Jahres eingenommen. Aufgrund der anhaltenden Wirksamkeit ist außerhalb der Behandlungsphasen, also in den Jahren 3 und 4 keine weitere Einnahme erforderlich.

Dieses durch die Zulassung bestimmte vierjährige Therapieschema wird durch den besonderen Wirkmechanismus von Cladribin-Tabletten möglich. Bei der Multiplen Sklerose handelt es sich ja um eine chronische Autoimmunerkrankung, bei der autoreaktive Prozesse der B- und T-Lymphozyten eine entscheidende Rolle spielen. Hier wirken Cladribin-Tabletten gezielt über eine kurzzeitige spezifische Reduktion der Lymphozyten, ohne andere Elemente des Immunsystems maßgeblich zu beeinflussen. Die anschließende Neuausrichtung des Immunsystems führt zu einer langfristigen Optimierung im Verhältnis guter, regulativer Lymphozyten und schädlicher autoreaktiver Lymphozyten. Der kurzzeitige Eingriff in den Lymphozytenstoffwechsel durch Cladribin-Tabletten führt damit zu einer lang anhaltenden Wirkung. Das Ausmaß dieser Wirkung hinsichtlich der Reduktion der Schubhäufigkeit und der Verzögerung der Behinderungsprogression bleibt bei dem größten Teil der Patienten über mindestens vier Jahre erhalten. Die Effektivität ist dabei vergleichbar zu anderen hochwirksamen Therapien, wie eine Ende letzten Jahres publizierte Netzwerk-Metaanalyse zeigt. Die über vier Jahre anhaltende Wirksamkeit, das vorteilhafte kurzzeitige Behandlungsschema, die orale Einnahme sowie der deutlich reduzierte Monitoringaufwand führen zu einer bedeutsamen Entlastung des Patienten und stellen damit auch einen wesentlichen patientenrelevanten Mehrwert von Cladribin-Tabletten dar. Die langanhaltende Wirksamkeit zusammen mit der körpergewichtsangepassten Dosierung bedingen auch die wirtschaftliche Effizienz von Cladribin-Tabletten.

Uns sind in dem Zusammenhang zwei Hinweise wichtig. Der Kostenvergleich einer nicht kontinuierlichen Therapie mit Cladribin-Tabletten mit kontinuierlichen Therapien kann nur sachgerecht durchgeführt werden, wenn den Kosten von Cladribin-Tabletten die Kosten einer kontinuierlichen Therapie über vier Jahre gegenübergestellt werden. Das haben wir in unserer Stellungnahme auch ausführlicher dargelegt.

Darüber hinaus muss berücksichtigt werden, dass Cladribin-Tabletten körpergewichtsabhängig dosiert werden und mehr als 70 Prozent der Patienten weiblich sind mit einem geringeren Körpergewicht. In unserer Stellungnahme finden Sie deshalb geschlechtsspezifische Darstellungen der Kosten.

Zum zweiten Punkt, dem umfassend charakterisierten und gut handhabbaren Sicherheitsprofil: Die Zulassung von Cladribin-Tabletten beruht nun auf mehr als 10.000 Patientenjahren bzw. den Daten von circa 2.700 Patienten, die vor allem in den Studien CLARITY und CLARITY EXTENTION untersucht wurden. Dabei decken die randomisierten kontrollierten Studien mit Cladribin-Tabletten nahezu das gesamte Spektrum der Multiplen Sklerose ab, einschließlich der sekundär progredienten Verlaufsform mit Schüben. Alle Patienten, die mit Cladribin-Tabletten behandelt wurden, wurden im PREMIERE Register inzwischen weiter beobachtet, zum Teil mehr als zehn Jahre.

Bereits im Jahr 2009 hatten wir die Zulassung angestrebt. Damals lagen nur die Daten aus der zweijährigen CLARITY-Studie vor. Auf dieser Basis hat die EMA zunächst weitere Daten, insbesondere zur Sicherheit, angefordert. Diese umfangreichen Daten liegen nun vor. Es zeigt sich, dass die hocheffektiven Cladribin-Tabletten gut verträglich sind und die Nebenwirkungen gut beherrschbar. Die klinisch relevantesten Nebenwirkungen waren dabei die Verringerung der Lymphozytenzahl, Infektionen und Herpes Zoster. Das Infektionsrisiko war im Allgemeinen nicht erhöht. Mit Ausnahme des regional begrenzten Herpes Zoster traten Infektionen unter Placebo und unter Cladribin-Tabletten gleich häufig auf. Der selektive Abfall der Lymphozytenzahl ist gewollt, Teil des Wirkmechanismus und vorübergehend.

Basierend auf dieser breiten Evidenz und der Nachverfolgung der Patienten über mehr als zehn Jahre, bei der keine Erhöhung des Malignitätsrisikos gefunden wurde, und einer Metaanalyse der Phase-III-Studien zugelassener Arzneimittel in der Indikation Multiple Sklerose hat die EMA, genau wie Kanada, auch ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis gesehen und die Zulassung erteilt.

Zum dritten Punkt, der Therapieoptionen für Patienten mit hochaktiver Multipler Sklerose: Die Therapie der hochaktiven Multiplen Sklerose soll entsprechend den Leitlinien mit hocheffektiven Therapien erfolgen. Eine Therapie mit den zur Basistherapie zählenden Interferonen sowie Glatirameracetat ist bei der hochaktiven Verlaufsform der Multiplen Sklerose sowie bei unter Therapie auftretender Krankheitsaktivität laut den europäischen Leitlinien von Anfang dieses Jahres nicht mehr evidenzbasiert. Die deutsche Leitlinie aus dem Jahre 2012 ist seit einem Jahr nicht mehr gültig.

Die Cladribin-Tabletten ordnet die EMA den hocheffektiven Therapien wie Fingolimod, Natalizumab und Alemtuzumab zu. Diese Therapien sehen wir daher auch als zweckmäßige Vergleichstherapien, unabhängig von einer möglichen Vortherapie in Anlehnung an die aktuell gültigen europäischen Leitlinien zur Behandlung der Multiplen Sklerose.

Zusammenfassend halte ich daher fest, dass Cladribin-Tabletten eine hocheffektive orale Therapie bei hochaktiver Multipler Sklerose darstellen. Die hohe Wirksamkeit, verbunden mit einer einfachen kurzzeitigen Behandlung und einer über mindestens vier Jahre anhaltenden Wirksamkeit, einem gut charakterisiertem Sicherheitsprofil und einer guten Verträglichkeit bedingen aus unserer Sicht einen patientenrelevanten Nutzen, auch wenn die Datenlage formal nicht allen AMNOG-Kriterien gerecht wird. – Wir stehen Ihnen jetzt gerne für die weitere Diskussion zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Osowski. Vielleicht können Sie noch kurz auf die beiden Fragen eingehen, die ich gestellt hatte, erhöhtes Tumorrisiko; da war ja angesprochen worden die vergleichende Studie mit Fingolimod hinsichtlich des Risikoprofils: Läuft da was? Welche Daten werden erhoben? Dann die Frage: Was gibt es an Überlegungen oder was ist vorgesehen nach zwei Behandlungsphasen, eine Wiederaufnahmetherapie nach dem vierten Jahr, die ja nicht untersucht worden ist? Gibt es da Kriterien, kann man das überhaupt machen? Das waren ja die beiden Fragen, die ich noch gestellt hatte. – Ja, bitte schön, Frau Rudolf.

Frau Dr. Rudolf (Merck): Ich würde gerne zur ersten Frage Stellung nehmen bezüglich des Tumorrisikos selbst. Und zwar ist es so: Wir hatten jetzt mittlerweile mehr als 8.600 Patientenjahre untersucht von Patienten, die mit Cladribin behandelt wurden und über 2.000 Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Es gilt festzustellen, dass wir keine Häufung, kein Clustering, an Malignomen, Malignitäten zeigen. Auch die Tumorarten, die man erwarten würde bei so einer Therapie, bei einer immunsuppressiven Therapie wie Lymphome oder lymphatische Tumore, sind nicht aufgetreten, nicht gehäuft aufgetreten. Ein Vergleich mit dem weltweiten Globocan-Register – das ist ein Register, das eben die verbreitetsten Tumorentitäten sammelt und bewertet – konnte zeigen, dass kein erhöhtes Risiko von Cladribin-Patienten im Vergleich zu der nicht exponierten Normalbevölkerung besteht. Auch im Vergleich mit anderen DMDS gibt es kein erhöhtes Risiko unter Cladribin, das heißt zusammenfassend: Im Moment gibt es keine Hinweise auf ein erhöhtes Tumorrisiko unter Cladribin-Tabletten. Das möchte ich festhalten. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dazu Nachfrage Frau Bickel.

Frau Bickel: Was mich dann aber wundert, ist, dass im EPAR davon gesprochen wird, dass es ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko gibt im Vergleich zu Placebo und dass das letztendlich eine Unsicherheit birgt, und nicht ausgeschlossen werden kann, dass letztendlich das Malignom-Risiko zurzeit dieses Berichtes erhöht ist. Also, sind denn die Daten, die Sie jetzt dann erwähnt haben, neuer, oder wie gehen wir jetzt damit um?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Rudolf.

Frau Dr. Rudolf (Merck): Man muss feststellen, dass wir während der zweijährigen CLARITY-Studie Malignome in der CLARITY, also in der Verum-Gruppe hatten in beiden Dosierungen, aber ein ungewöhnlich niedriges Malignom-Risiko in der Placebo-Gruppe hatten, sodass dort einfach im Grunde – das waren damals auch die Bedenken der EMA, weil eben die zweijährige Studie keine Aussage darüber machen konnte, wie das Malignom-Risiko wirklich im Langzeitverlauf aussieht, aber durch die Nachbeobachtung jetzt auch im Register, im PREMIERE Register, mit über zehn Jahren Nachbeobachtung – man eben keine Häufung, keinen Anstieg an Tumorentitäten im Vergleich zu Placebo sehen konnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Frau Bickel.

Frau Bickel: Also, konnten denn jetzt die Daten, die Sie erwähnt haben, in den EPAR schon einfließen? Ja oder Nein? Also, wenn Ja, dann frage ich mich, warum kommt denn die EMA zu solch einem Schluss?

Frau Dr. Rudolf (Merck): Die EMA ist abschließend zu einer positiven Nutzen-Risiko-Bewertung gekommen und hat auch die Zulassung erteilt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Fassauer, dann Herr Paul.

Frau Dr. Fassauer: Ich würde gern fragen, wie die Dosisfindung zu Mavenclad erfolgt ist. Bei Haarzell-Leukämie, wo ja dieses Medikament seit Jahrzehnten eingesetzt wird, wird es bei Leustatin mit 0,09 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht verabreicht, bei Litak sind es 0,7 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht. Wir reden hier von 3,5 Milligramm in zwei Jahren, haben aber in den Studien doch Dosen bis 8,75 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht gesehen. Aus der Onkologie wissen wir, dass also bei einer vierfach höheren Dosis das Risiko für schwere Hämatotoxizität auch für Neu-

rotoxizität – wir hatten es hier mit neurologisch Erkrankten zu tun – sehr deutlich steigt, sodass man davon abrät. Also, für mich ist diese Dosis erstaunlich; wie ist man darauf gekommen? Die ersten Studien, die in den 90er-Jahren gelaufen sind, waren ja so um 2 Milligramm pro Körpergewicht Körpergewicht, die parenteralen Dosen; immerhin beträgt ja die Resorption 40 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Osowski zur Antwort, dann Herr Professor Paul.

Frau Dr. Osowski (Merck): Frau Fassauer, Sie haben es genau gerade schon angesprochen. Wir haben sehr früh mit den Dosisfindungsstudien begonnen, basierend auf den parenteralen Dosierungen. Dort wurden von uns 0,7 bis 2,8 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht eingesetzt, dies wurde dann umgerechnet, basierend auf die orale Bioverfügbarkeit von oral appliziertem Cladribin, sodass wir da zu dieser Dosierung von 3,5 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht gekommen sind als optimale Dosierung. Niedrigere Dosierungen waren in Bezug auf MRT-Parameter nicht so effektiv. Wir haben die höheren Dosierungen, wir haben in der CLARITY-Studie einen höheren Arm noch gehabt mit 5,25 Milligramm. Wir reden da aber immer über die kumulative Dosierung über zwei Jahre, die eben in zwei, vier oder sechs Applikationszyklen gegeben wird. Wir hatten diesen höheren Arm auch untersucht. Dabei gab es keine Zunahme der Wirksamkeit, sodass wir uns dann entschieden haben, nur die 3,5 Milligramm pro Kilogramm weiterzuentwickeln, als kumulative Gabe über zwei Jahre in vier Einnahmephasen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Frau Fassauer.

Frau Dr. Fassauer: Das ist sehr, sehr ungewöhnlich. Also, der Körper vergisst nicht, was er an Zytostatika bekommt; also, es kumuliert ein Leben lang, was da appliziert wird. Mich interessiert dann natürlich auch: Sie reden von Langzeitdaten von zehn Jahren, die Ihnen zur Verfügung stehen. Wie sieht das nach zehn Jahren aus? Mich interessiert dann auch das, was bei der EXTENTION-Studie mit 8,75 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht gegeben wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Osowski.

Frau Dr. Osowski (Merck): Zunächst einmal zu den anderen Dosierungen in der CLARITY-EXTENTION und auch in der CLARITY wurden eben höhere Dosierungen eingesetzt, wie Sie sagen bis zu 8,25 Milligramm. Diese wurden, da es keine erhöhte Zunahme der Wirksamkeit gab, eben dann zur Seite gelegt. Bezüglich des Gedächtnisses der Körperzellen, von dem Sie gesprochen haben: Das ist korrekt. Cladribin-Tabletten wirken aber spezifisch in den Lymphozyten. Cladribin ist ein Prodrug und muss aktiviert werden, wenn es eben in die Zelle kommt. Und hier ist ein bestimmtes Verhältnis der Enzyme nur zur Aktivierung und zum Abbau besonders groß in den Lymphozyten, sodass es in anderen Zellen wesentlich geringer vorkommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend dazu Herr Ben-Amor und dann Herr Paul, dann Herr Kaiser, dann Frau Müller.

Herr Dr. Dr. Ben-Amor (Merck): Wir haben den ganzen Prozess für die Registration von Mavenclad für die Patienten angefangen, denn das sind die Patienten. Die Ärzte haben uns gefragt, wieso wir das wiederholen sollen, bei einem Patienten. Für uns ist es ja wichtig und wir denken nicht, dass die Arzneimittel im Körper bleiben, die werden in den Lymphozyten aktiviert sein, die Lymphozyten werden sterben, und dann werden die Lymphozyten eliminiert sein. Das heißt, es gibt keine Kumulativdosis für das ganze Leben; das steht auch im EPAR. Aber die Wiederholungen von dem ganzen Pro-

zess sind bei den Patienten und den Ärzten angekommen; das kommt nicht von uns, wir haben zuerst eine negative Antwort gekriegt von der EMA. – Dankeschön.

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

Herr Prof. Dr. Paul (AkdÄ): Zur Diskussion eben bezüglich des möglichen Tumorrisikos: Man muss ehrlicherweise sagen, dass die Datenlage zu dürftig ist, um das wirklich abschließend beurteilen zu können. Das heißt, dass da, ich denke auch vom pharmazeutischen Unternehmer, weitere Daten in den nächsten Jahren vorgelegt werden müssen. Mich würde noch interessieren, von der Firma Merck Serono zu hören, wie denn mit der Tatsache umgegangen wird, dass in den EXTENTION-Studien doch relativ hohe Attritionsraten, also Dropouts von nachverfolgten Patienten vorhanden waren, wodurch ein ganz klarer Bias auch entsteht in den Daten, bzw. wie überhaupt geplant ist, mit der Frage Tumorrisiko in der Zukunft umzugehen nach der Zulassung?

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

Frau Dr. Osowski (Merck): Ich möchte Ihnen gerne die Frage bezüglich der weiteren Datenerhebung beantworten. Frau Steinbach würde dann gerne auf das Thema Dropout eingehen.

Die EMA hat uns eine Post Authorisation Safety Study auferlegt, also eine Sicherheitsstudie, in der wir die Patienten über zehn Jahre und mehr verfolgen sollen, hier im Vergleich sogar gegenüber einer anderen aktiven Therapie. Diese Studie wird aktuell diskutiert mit der EMA. Wir werden sie baldmöglichst starten, sodass wir da sicherlich eine ganze Reihe von weiteren Daten auch hinsichtlich der Sicherheit generieren werden. Wir blicken aber zurück eben auf bis zu zehnjährige Patientenverläufe, die bei uns im Rahmen der Zulassung bereits evaluiert wurden und eingingen in die Sicherheitsbewertung durch die EMA.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist also die eben von mir auch angesprochene geplante vergleichende Studie versus Fingolimod?

Frau Dr. Osowski (Merck): Jawohl.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Alles klar. – Dann Ergänzung Frau Steinbach und dann Herr Kaiser, Frau Müller.

Frau Dr. Steinbach-Büchert (Merck): Bezüglich der Abbruchraten: In der CLARITY-Studie hatten wir in den 3,5 Milligramm pro Kilogramm-Armen eine Abbruchrate von 8,8 Prozent, die ist vornehmlich aufgrund von Lymphopenien hervorgegangen. Im Placebo-Arm haben wir hingegen eine Abbruchrate von 13,7 Prozent; das ist vornehmlich aufgrund von Krankheitsprogression erfolgt, Und zu der CLARITY-EXTENTION haben wir einen Abbruch von zwölf Patienten. Dort sind aber nur drei Patienten wegen eines Adverse Events überhaupt zu einem Abbruch gekommen. Ansonsten sind dort die weiteren Patienten „lost to follow-up“ und andere genannt worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön. – Herr Kaiser, Frau Müller, Frau Scheiderbauer. – Herr Kaiser bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich komme auf einen Punkt, den Sie bei Ihrer Einleitung so ein bisschen erwähnt haben, der aber einen großen Anteil in Ihrer Stellungnahme einnimmt und der natürlich auch Gegenstand der Beratung hier ist, weil es ja um die frühe Nutzenbewertung geht, um einen Vergleich gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sie haben eben in Ihrer Einleitung gesagt, ja, dann

gibt es die Ende letzten Jahres veröffentlichte Netzwerk-Metaanalyse, die auch ein Vorteil gegenüber verschiedenen Therapien zeigt. Ich hole mal ein bisschen aus zu dieser Netzwerk-Metaanalyse, und zwar deswegen, damit man zum einen die Fragen versteht, die ich an Sie richte, aber damit auch alle anderen das verstehen.

Worauf Sie hier eingegangen sind, ist eine Analyse, die völlig richtig Ende letzten Jahres veröffentlicht worden ist, die aber auf einer Analyse basiert, die Sie als Firma selbst in Auftrag gegeben haben. Sie haben auch den ausführlichen Bericht hierzu geliefert. Dieser ausführliche Bericht, der keine anderen Daten enthält als die Publikation, ist am 31. Mai 2017, also vor ungefähr einem Jahr, abgeschlossen worden. Die Recherche dazu ist im Januar 2017 durchgeführt worden. Sie haben also einen Bericht in Auftrag gegeben, von dem Sie jetzt sagen: Eine Publikation dazu wäre relevant, den Sie zum Zeitpunkt der Einreichung und Erstellung des Dossiers kannten, den Sie mit keinem Wort in Ihrem Dossier erwähnt haben; das erst einmal als erster Punkt. Wenn man sich jetzt einmal anguckt, was hinter dieser Analyse steckt, dann ist es so, dass 90 Prozent der Daten, die in dieser Analyse stecken, mit dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet nichts zu tun haben. Trotzdem gehen Sie in Ihrer Stellungnahme darauf ein und sagen, das sind ja Vorteile, die man hier zeigen könnte. Nur mal so nebenbei gesagt: Die Nachteile erwähnen Sie, Sie haben ja einen Faktor von 2 statistisch signifikant gegenüber Interferon beta-1a bei nicht vorbehandelten Patienten, bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Das erwähnen Sie nicht.

Aber jetzt gehen wir mal hin: Was sind denn hier an relevanten Daten in der Netzwerk-Metaanalyse enthalten? Also 10 Prozent dieser Daten betreffen tatsächlich das Anwendungsgebiet. Und jetzt haben Sie zwei Fragestellungen: Sie haben die vorbehandelten und die nicht vorbehandelten Patienten. Bei den vorbehandelten Patienten haben Sie ja versucht, einen indirekten Vergleich im Dossier vorzulegen, haben das auch gemacht; er war allerdings aus verschiedenen Gründen nicht aussagekräftig, weil viele Daten fehlten und die Studien nicht vergleichbar waren. Sie sagen jetzt in Ihrer Stellungnahme, die Netzwerk-Metaanalyse bestätigt das, was wir schon im Dossier gemacht haben. Wenn Sie sich die Netzwerk-Metaanalyse angucken, dann steht da drin: Wir konnten keine Netzwerk-Metaanalyse zu vorbehandelten Patienten durchführen, sondern nur einen indirekten Vergleich nach Bucher, weil die Daten fehlten. Dass jetzt also ein indirekter Vergleich nach Bucher mit den Studien A und B einen indirekten Vergleich nach Bucher mit den Studien A und B bestätigt, ist jetzt keine wirklich bahnbrechende Erkenntnis, die Sie hier vorgelegt haben. Also, Sie haben die gleichen Daten vorgelegt und dann kommt dasselbe raus.

Wenn Sie jetzt auf die nicht vorbehandelten Patienten schauen, dann beruhen die ganzen Effekte, die Sie hier beschreiben, auf einem eigentlich auch indirekten Vergleich nach Bucher, weil es eben nur eine Studie gibt, nachdem Sie das ableiten können, mit Interferon nämlich, der in den 90er-Jahren publizierten PRISMS-Studie. Diese Studie haben Sie in Ihrer eigenen Recherche aufgrund Nichteignung ausgeschlossen; siehe Anhang Ihres Dossiers. Ebenso haben Sie eine Studie ausgeschlossen mit Glatirameracetat; siehe Anhang Ihres Dossiers. Jetzt stellt sich natürlich die Frage: Warum ist das plötzlich relevant in dieser Netzwerk-Metaanalyse, wenn es aber eigentlich, und zwar aus den Gründen falsche Population in Ihrem eigenen Dossier nicht relevant war.

Aber gehen wir einmal auf die PRISMS-Studie: Da haben Sie selbst als Unternehmer für diese Analyse Untergruppenauswertung geliefert, ausweislich Ihres Berichts, und zwar ganz offensichtlich Ende 2016/Anfang 2017 zu dieser interessierenden Population. Sie wären also theoretisch in der Lage gewesen – Sie kannten die Daten auch –, diese Daten im Dossier vorzulegen. Ganz konkret haben Sie diese Daten im Dossier verschwiegen. Meine Frage dazu ist: Warum haben Sie die Daten, die Ihnen bekannt waren, nicht im Dossier vorgelegt? Ganz unabhängig davon, ob sie überhaupt geeignet sind oder nicht, denn die PRISMS-Studie hat ja ganz andere Patienten eingeschlossen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Steinbach bitte.

Frau Dr. Steinbach-Büchert (Merck): Bezüglich der Netzwerk-Metaanalyse: Ja, die Netzwerk-Metaanalyse ist nicht nach AMNOG-Kriterien oder IQWiG-Kriterien durchgeführt worden. Aus diesem Grund haben wir sie auch nicht in das Dossier mit aufgenommen. Wir haben sehr wohl in dem Dossier aufgenommen den schon von Ihnen erwähnten indirekten Vergleich. Dort haben wir alle Informationen, die publiziert sind, die bestmögliche verfügbare Evidenz, dargelegt. Die Netzwerk-Metaanalyse haben wir jetzt zur Komplettierung des ganzen Bildes noch nachgereicht in der Stellungnahme. – Das waren die ersten zwei Fragen. Nun müssen Sie mir ganz kurz weiterhelfen, welche zahlreichen Fragen Sie noch hatten.

Herr Dr. Kaiser: Das waren nicht wirklich meine zwei Fragen. Sie haben Sie auch nicht wirklich beantwortet. Ich habe sie gefragt, warum Sie die Daten jetzt erst vorlegen, denn Sie könnten mit den Daten der PRISMS-Studie selbstverständlich einen solchen indirekten Vergleich rechnen. Entweder Sie sagen: Diese Daten sind relevant; und dann hätten Sie sie vorlegen müssen, oder Sie sagen: Die Daten sind irrelevant; dann frage ich mich, warum Sie hier eine Netzwerk-Metaanalyse in den Stellungnahmen vorlegen.

Frau Dr. Osowski (Merck): Wir haben sehr intensiv diskutiert, inwieweit wir diese Daten verwenden können. Wir sind da immer wieder zurückgegangen, auch auf die Begründungen für die Bewertungen indirekter Vergleiche bei anderen Dossiers, und es hieß immer wieder, dass ältere Studiendaten nicht vergleichbar sind zu den aktuellen Behandlungssituationen. Das war für uns eigentlich der Grund, warum wir gesagt haben, mit diesen Daten können wir aktuell nicht wirklich arbeiten; aber haben sie jetzt doch im Rahmen der Vervollständigung des Bildes eingereicht.

Herr Dr. Kaiser: Nur zur Ergänzung: Ist es nicht richtig, dass Sie die Daten eingereicht haben? Das, was Sie eingereicht haben, ist ein Effektschätzer aus einem indirekten Vergleich. Sie haben überhaupt keine Daten zu der PRISMS-Studie eingereicht, weil man dann hätte beurteilen können, was eigentlich hier an Daten interpretierbar wäre oder nicht. Aber noch einmal: Diese Daten kannten Sie vorher, und es ist auch irreführend, wenn Sie sagen, dieser indirekte Vergleich wäre nicht nach AMNOG-Kriterien durchgeführt worden. Dann entspricht das, was Sie in Ihrem eigenen Bericht schreiben bzw. der Auftragnehmer nicht dem, was durchgeführt wurde. In der Einleitung des Berichtes steht: Mit den Beteiligten des Unternehmens wurden die Anforderungen in den Nutzenbewertungsprozessen vorab besprochen. Es wurde nach IQWiG-Kriterien sogar das Verzerrungspotenzial bewertet. Es wurde nach IQWiG-Kriterien die Recherche entsprechend durchgeführt. usw. usw. usw. Da frage ich mich doch: Wo ist dann hier eine sinnvolle Durchführung?

Herr Dr. Dr. Ben-Amor (Merck): Es gibt zwei Fragen. Eigentlich ist es ein Prozess, Prozesse sind immer sehr gut, aber es gibt auch die Realität. Und die Realität passt nicht immer zu den Prozessen. Mein Beispiel ist folgendes: Die PRISMS-Studie ist eine sehr alte Studie, wo der Rebif-Arm eine Schubrate hat höher als ein Placebo-Arm für eine moderne Studie. Das sind zwei verschiedene Populationen, andere Einsatzkriterien. Die sind so anders, es hat keinen Sinn, von der Medizin her diese Studien zu vergleichen. Von den Prozessen ist es etwas anderes. Aber das werde ich nicht beantworten.

Herr Dr. Kaiser: Ich bin gar nicht weit weg von Ihnen. Sie tun nur so in Ihrer Stellungnahme jetzt, als würden Sie auf Basis dieser PRISMS-Studie einen Vorteil Ihres Präparates ableiten können. Nichts anderes machen Sie in Ihrer Stellungnahme. Das behaupten Sie. Das heißt Sie widersprechen sich

jetzt selbst mündlich gegenüber Ihrer schriftlichen Stellungnahme. Sie sagen, die Daten der PRISMS-Studie sind eigentlich nicht vergleichbar. Ich teile Ihre Einschätzung. Wir können es nur gar nicht abschließend beurteilen, weil die Daten, die Sie selbst für diese Analyse haben rechnen lassen, vorgelegt haben, dem Gremium hier weiter verschweigen. Sie haben die nicht eingereicht. Dieses Gremium kann das nicht abschließend beurteilen; denn es handelt sich um Subgruppendaten der PRISMS-Studie; die nicht veröffentlicht sind, die sie für den Bericht zwar selber ausgewertet haben, aber nicht vorgelegt haben. Noch einmal: Sie kannten sie Anfang 2017 und nicht jetzt plötzlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Abschließend dazu Frau Steinbach, und dann würde ich in der Rednerliste weitergehen wollen.

Frau Dr. Steinbach-Büchert (Merck): Die Daten aus der PRISMS-Studie mit den gesamten Formalitäten, die wir brauchen, um es IQWiG-konform zu machen, so wie wir das auch im Dossier für den indirekten Vergleich gegenüber Fingolimod gemacht haben, liegen uns nicht für die PRISMS-Studie vor. Insofern lassen sich die Daten nicht so ausführlich darlegen, wie Sie es gerne hätten.

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

Herr Dr. Kaiser: Gut, dann müsste man sich noch einmal fragen, was in diesem Bericht richtig und was falsch ist. Das ist ein Bericht, der Ihr Logo trägt. In dem steht, dass sie die Daten entsprechend berechnet haben, dass diese Daten entsprechend in den Bericht eingegangen sind; sehr interessant Ihre Aussage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Osowski. – Und dann machen wir weiter mit Frau Müller, Frau Scheiderbauer und Frau Fassauer.

Frau Dr. Osowski (Merck): Wir werden uns gerne bemühen, die Daten noch zu besorgen und Ihnen in den nächsten Tagen nachzureichen.

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

Frau Dr. Müller: Das wurde bereits adressiert, es ging um die Post Authorisation Safety Study von Professor Paul und von Ihnen, also ziehe ich es zurück und gebe direkt weiter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Scheiderbauer und dann Frau Fassauer.

Frau Dr. Scheiderbauer: Ja, ich weiß gar nicht genau, womit ich anfangen soll, aber ich fange einmal mit dem Anwendungsgebiet und der Fachinformation an und frage ob das Kollektiv, das jetzt als hochaktiv herausgeholt worden ist aus der ursprünglichen CLARITY-Studie, überhaupt ein hochaktives Kollektiv ist. Die Definition aus der Fachinformation scheint sich mir zu widersprechen, denn hier steht – es ist ja einmal dieser Satz, den man vorne in der Fachinformation findet –: „... wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde.“ Das liest sich eigentlich so, als könnte ein MRT-Befund auch das ersetzen. Wenn man dann aber in Abschnitt 5.1 guckt, sieht man, dass es nicht so ist. Insofern ist dieser erste Satz ja eigentlich nicht korrekt. Da muss schon immer ein klinischer Schub mindestens einmal dabei sein. Das finde ich zum einen verwirrend für die Anwender, die vermutlich häufig nur den ersten Satz lesen; ich befürchte aus der Realität, die wir in der Patientenberatung haben, dass viele Patienten allein aufgrund des MRT-Befundes kommen könnten. Aber das ist noch gar nicht meine Frage. Höchstens ist die Frage: Wie kam es eigentlich, dass es so da drin

steht? Das sind ja letztlich Verhandlungen mit der EMA gewesen. Das Weitere bezieht sich auf die Ergebnisse, denn obwohl das jetzt mit dieser Definition ein hochaktives Kollektiv sein soll, hat in der Placebo-Gruppe zunächst einmal der nicht Vorbehandelten über die Hälfte keine Schubaktivität gezeigt und bei der Behinderungsprogression waren es auch nicht sehr viel Leute. Also, wenn Sie jetzt einmal so die letzten Studien, die noch Placebo-Gruppen hatten, da ist die Schubrate immer um 0,4, 0,5 mit den Einschlusskriterien „normale aktive MS“; meiner Ansicht nach unterscheidet sich das gar nicht. Und hochaktiv ist, wenn Sie das dem Patienten sagen, der verbindet damit ein persönliches schlimmes Schicksal und möchte dann selber intensivere Therapien haben. Ich finde, dass das das Kollektiv nicht hergibt.

Das Dritte ist Folgendes: Bei der CLARITY-EXTENTION haben Sie eben über die Dropouts gesprochen, aber mich wundert, dass da überhaupt so wenig Patienten eingeschlossen worden sind in die CLARITY-EXTENTION, und zwar in die Gesamtstudie – das waren etwa zwei Drittel des Ursprungskollektivs –, aber jetzt, das, was Sie als hochaktiv haben, da sehe ich jetzt nur noch ein Fünftel oder ein Viertel bei Population A und Population C. Das heißt, die hochaktiven, diese paar Männkens, Patienten, in der Studie; im Grunde können Sie daraus keine Aussage machen, was nach drei oder vier Jahren für hochaktive Patienten ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So, wir haben jetzt zur Beantwortung Frau Osowski, dann Frau Rudolf hatte sich gemeldet und Herr Professor Tackenberg. – Bitteschön.

Frau Dr. Osowski (Merck): Zunächst einmal zu der Frage „hochaktiv“. Es ist in der Fachinformation, wie Sie ausführten, definiert, dass entsprechend klinischer oder bildgebender Verfahren eine Definition der hochaktiven Multiplen Sklerose erfolgt. In Punkt 5.1 wird dann ausgeführt, dass es entweder Patienten mit Schüben unter Therapie plus MRT-Aktivität sind oder eben Patienten mit zwei Schüben im letzten Jahr. Das ist die Definition. Wir haben in den Diskussionen mit der EMA uns angelehnt an die zu dem Zeitpunkt gültigen Definitionen für hochaktive Verlaufsformen, wobei es ja keine standardmäßige Definition der hochaktiven Verlaufsform gibt. Aber wir haben uns wirklich bemüht, wir haben mit der EMA diskutiert, anhand der zu dem Zeitpunkt vorliegenden Definitionen von hochaktiv in anderen Zulassungen und haben dementsprechend die Auswertungen durchgeführt und verschiedene Möglichkeiten diskutiert und sind dann zu dem Ergebnis gekommen, dass so, wie wir es jetzt unter 5.1, was natürlich nicht bindend ist, definiert haben, dass das die Patientengruppe darstellt, die das beste Nutzen-Risiko-Verhältnis an dieser Stelle hat.

Ich gebe dann gerne für den nächsten Punkt an Frau Steinbach weiter, wenn ich darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Frau Steinbach, dann Herr Tackenberg.

Frau Dr. Steinbach-Büchert (Merck): Sie sprachen noch einmal die wenigen Patientenzahlen an, dann in der Nachfolgestudie der CLARITY-EXTENTION-Studie. Insgesamt hatten wir in der CLARITY-EXTENTION-Studie über 800 Patienten, die aber natürlich in unterschiedlichen Dosierungsarmen therapiert wurden. Dadurch, dass unsere Zulassung für eine vierjährige Therapie zugelassen ist, in der Cladribin-Tabletten im Jahr 1 und 2 mit einer Gesamtdosis von 3,5 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht verabreicht werden, sind nicht alle Arme der CLARITY-EXTENTION in diesem Dosierungsschema drin. Wir müssen sozusagen die Patienten betrachten, die in den ersten zwei Jahren im Rahmen der CLARITY-Studie 3,5 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht bekommen haben und dann im Rahmen der CLARITY-EXTENTION-Studie in dem Placebo-Arm randomisiert wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Tackenberg und dann noch einmal Frau Scheiderbauer.

Herr PD Dr. Tackenberg (UKGM): / (Deutsche Gesellschaft für Neurologie) Vielleicht rekurrend auf das, was Sie gerade gesagt haben, zum Thema Anwendungsgebiet und noch einmal zur Erklärung dessen, was überhaupt unter aktiver oder hochaktiver MS zu verstehen ist: In der Tat, das ist ein Problem, es gibt hier keinen Konsens in der klinischen wissenschaftlichen Neurologie. Wir haben keine validierten Studien, die uns sehr klar mindestens vier denkbare klinische Situationen stratifizieren können und schon gar nicht in klinischen Studien oder aus Registern heraus. Wir wissen, dass es schwere Schübe gibt, wir wissen, dass es leichte Schübe gibt, jeweils mit MRT-Aktivität. Wir wissen, dass es Schubcluster gibt; das ist das, was hier gemeint ist mit dem Anwendungsgebiet hohe Krankheitsaktivität ohne Vorbehandlung und wir wissen, dass es klinische Situationen gibt, wo wir nur MRT-Aktivität haben. Also insofern haben Sie völlig Recht, dass diese vier klinischen Situationen sicherlich nicht über die Definition hochaktive MS abgebildet sind.

Ich interpretiere diesen Begriff „hochaktive MS“ in der Fachinformation und in der Zulassung des Anwendungsgebietes hier im Falle von Cladribin als pragmatische Lösung dessen, was eben auf dem Boden vorherbestehender Definitionen im Bereich anderer Substanzen – Natalizumab wäre hier zum Beispiel zu nennen, Alemtuzumab wäre hier zu nennen – und auf dem Boden der Ein- und Ausschlusskriterien der klinischen Studien letztendlich, basierend pragmatisch definiert worden ist. Es liefert uns als Ärztinnen und Ärzte allerdings in der Anwendung des Präparates durchaus eine sehr pragmatische und praktische Option, das Medikament überhaupt zu indizieren mit natürlich den entsprechenden Risiko-Nutzen-Abwägungen im individuellen Fall.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage? Ja, bitte schön.

Frau Dr. Scheiderbauer: Ja, dann habe ich zwei Nachfragen, eine an Frau Steinbach-Büchert. Das scheint mir nicht ganz logisch, weil der Arm, von dem Sie gesprochen haben, erst zwei Jahre Cladribin, zwei Jahre Placebo, die hat doch ursprünglich diese 94 bzw. soundso viele Patienten gehabt. Die hätten Sie doch in diese EXTENTION-Studie einschließen können. Es sind ja doch, absolut gesehen, sehr viel weniger. Warum? Was ist aus den Patienten geworden? Warum sind die nicht eingeschlossen worden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Steinbach.

Frau Dr. Steinbach-Büchert (Merck): Die CLARITY-EXTENTION ist eine weitere Studie gewesen, die Patienten, die mussten vorher die CLARITY-Studie komplett durchlaufen haben, um wieder in der CLARITY-EXTENTION-Studie randomisiert werden zu können. Sie wurden dann randomisiert 2:1, das heißt diejenigen, die vorher Cladribin erhalten hatten, 3,5 Milligramm, sind dann weiter randomisiert worden, entweder noch einmal Cladribin zu bekommen oder Placebo zu bekommen. Wir hatten eine Pause zwischen der CLARITY-Studie und der CLARITY-EXTENTION-Studie, die eine Verzögerung sozusagen aller Patienten mit sich gebracht hat. Wir haben aber eine Time-to-Event-Analyse und Kaplan-Meier-Kurven von allen Patienten, die in die CLARITY-Studie und 3,5 Milligramm pro Kilogramm über diese zwei Jahre erhalten haben, ausgewertet. Und da sehen wir, dass 64 Prozent der Patienten über diesen Zeitraum von vier Jahren schubfrei waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Paul, Sie hatten sich dazu auch noch gemeldet? Dann machen wir das. – Ich habe Sie, Frau Fassauer.

Herr Prof. Dr. Paul (AkdÄ): Noch einmal zu der Diskussion: hochaktiv, in der Tat, das werden wir heute nicht lösen, weil es ja keine klare Definition gibt. Aber das ist, glaube ich, auch hier nicht der Punkt. Was man schon noch einmal kritisch anmerken muss, ist, dass hier über eine Substanz gesprochen wird, die ja mutmaßlich eben zur Behandlung der sehr aktiven Multiplen Sklerose angewendet werden soll, was das auch immer im Detail bedeuten mag, in der Fachinfo oder klinisch oder MRT-mäßig.

Das Problem, das ich aber sehe, ist, dass in der CLARITY-Studie, so, wie diese Studie durchgeführt wurde, die Einschlusskriterien einfach nicht geeignet sind. Das passt nicht zu dem Wirkmechanismus oder zu dem von Merck behaupteten Wirkmechanismus der Substanz. Wenn man sich die Daten anschaut, waren auch in der Placebo-Gruppe über 60 Prozent der Patienten schubfrei in der zweijährigen Studie. Es gab eine mittlere Krankheitsdauer von etwa acht Jahren, etwa über alle drei Gruppen hinweg. Es waren aber auch Patienten dabei, die bis zu 40 Jahren an Multipler Sklerose erkrankt waren. Das ist eine Krankheitsdauer, wo mutmaßlich die Krankheitsaktivität, zumindest bezüglich der Schübe, extrem niedrig ist. Das heißt, Sie haben einfach die Einschlusskriterien nicht adäquat oder nicht passend zu dem Wirkmechanismus Ihrer Substanz gewählt. Sie haben Patienten in die Studie eingeschlossen, die schon aufgrund ihrer Vorgeschichte mutmaßlich nicht von der Substanz profitieren und deswegen haben Sie auch das Problem, dass Sie jetzt für den indirekten Vergleich mit dem Fingolimod für die Fragestellung 2, hochaktive Erkrankung, trotz Behandlung mit einer verlaufsmodifizierenden Therapie nur auf dürftige Zahlen von circa 50 pro Gruppe kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ben-Amor, dann Frau Steinbach. – Herr Kaiser, Sie dazu, oder zu dem Punkt. Und dann kommt Ihre zweite Nachfrage und dann kommt Frau Fassauer, dann kommt Frau Bickel, damit jeder sieht, dass er auf der Liste steht.

Herr Dr. Dr. Ben-Amor (Merck): Ich danke Ihnen, Herr Paul, für Ihre Frage. Wir haben vor drei Jahren genau die gleiche Frage von der EMA gehabt. Es geht so, dass die Schubrate in modernen Populationen ziemlich niedrig ist und es ziemlich schwer ist, etwas signifikant zu zeigen in diesen Populationen, und das haben wir geschafft. Der andere Punkt ist: Man muss nicht nur die Schubrate sehen, sondern auch auf den EDSS-Score gucken: Ist die Multiple Sklerose onset? Dafür haben wir einen RRMS-Score, der nicht anders ist als in anderen modernen Studien. Das heißt, unsere Population ist wirklich repräsentativ und eine Normalpopulation in unserer modernen Zeit. – Dankeschön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Steinbach.

Frau Dr. Steinbach-Büchert (Merck): Wir haben in der CLARITY-Studie eine Analyse für die hochaktiven Patienten durchgeführt und wir sehen, dass im Placebo-Arm Patienten mit hochaktiver Erkrankung noch einmal deutlich schlechter laufen als die Gesamtpopulation der Studie. Somit konnten wir zeigen, dass die hochaktiven Patienten wirklich in dieser Studie auch wirklich von einer schweren Erkrankung betroffen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser dazu. Dann zweiter Teil der Nachfrage von Frau Scheiderbauer, dann Frau Fassauer, dann Frau Bickel.

Herr Dr. Kaiser: Zu dem gesamten Komplex der ersten Frage von Frau Scheiderbauer, jetzt nicht dazu, sondern noch einmal zu diesen EXTENTION-Zahlen, weil das so stehen geblieben ist. Sie haben nämlich eben gesagt, Firma Merck, dass dann mit einer Kaplan-Meier-Analyse gezeigt wurde, dass über einen bestimmten Zeitraum die Patienten schubfrei waren. Die Frage von Frau Scheiderbauer war: Warum sind diese Patienten in großem Umfang, die hochaktiven Patienten, nicht in die

EXTENTION-Phase übergegangen? Die Erläuterung, die Sie gegeben haben, ist erst einmal nachvollziehbar, weil das eben eine so technische Situation war; also, dass es eine Studie war, die separat war. Aber das bedeutet schlicht und einfach, dass Sie einen ganz erheblichen Bias haben, weil nämlich viele Patienten, die Sie in der ersten Studie hatten, nicht übergegangen sind. Sie haben also keine vollständige Nachbeobachtung. Dann eine Kaplan-Meier-Analyse zu machen, die so tut, als hätten Sie eine potenziell vollständige Nachbeobachtung, wo Sie einen Cut haben durch die EXTENTION-Studie, wo gezielt ganz viele Patienten und ganz viele eben hochaktive Patienten herausgegangen sind, weil sie nicht mehr teilnehmen wollten, ist nicht statthaft. Diese Kaplan-Meier-Analyse über vier Jahre ist nicht aussagekräftig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Steinbach bitte.

Frau Dr. Steinbach-Büchert (Merck): Die Patienten, die aus der CLARITY-Studie herausgegangen sind und im Zweifelsfall nicht weiter in der CLARITY-EXTENTION-Studie behandelt wurden, sind in das PREMIERE-Register eingegangen, und dort haben wir weiterhin untersucht, ob diese Patienten einen Schub hatten oder nicht. Insofern konnten wir für jeden Patienten, der in die CLARITY-Studie eingeschlossen ist, sagen, über die Zeit, wann er einen Schub hatte und wann nicht. Darauf kommen wir, dass über die vier Jahre 64 Prozent der Patienten schubfrei waren und 70 Prozent ohne eine Behinderungsprogression über sechs Monate.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ben-Amor ergänzend.

Herr Dr. Dr. Ben-Amor (Merck): Ich danke Ihnen, Herr Dr. Kaiser, für Ihre Frage. Das ist eine wichtige Frage, ob die Patienten, die in der EXTENTION-Studie weiter beobachtet wurden, die gleichen sind wie die Patienten, die nicht in die EXTENTION-Studie hineingekommen sind. Wir haben das analysiert und es gibt keinen Unterschied zwischen den beiden Populationen. Das heißt, wir können nicht sagen, dass die Patienten, die in der EXTENTION-Studie weiter beobachtet werden, anders sind als die, die nicht in die Studie hineingekommen sind. – Dankeschön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Na ja gut, die gesamt-epidemiologische Forschung, der ist ja bekannt, dass Sie das anhand von Basisdaten nicht feststellen können. Also, wenn Sie jetzt einfach Basisdaten verglichen haben und sagen, das sind die gleichen Patienten, das hat ja, sorry, mit Epidemiologie nichts zu tun. Wir haben unbekannte Faktoren, die Sie damit nicht feststellen können.

Die Frage ist, ob in dem Register denn ausgeschlossen worden ist, dass diese Patienten dann andere Therapien bekommen haben, sodass weil sie möglicherweise durch andere Therapien im weiteren Verlauf keine Schübe bekommen haben. Beziehen Sie das also nicht auf die Cladribin-Gabe, sondern eben auf andere Therapien. Das ist doch das Problem. Sie haben eben keine kontrollierte Behandlung mehr im Register.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Osowski. – Dann machen wir weiter.

Frau Dr. Osowski (Merck): Im PREMIERE-Register wurden die Patienten weiter beobachtet, und wir haben genau festgestellt, wann Schübe auftreten konnten oder wann eine andere Therapie angesetzt wurde; dementsprechend wurden die Kaplan-Meier-Kurven berechnet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Scheiderbauer, zweiter Teil Ihrer Frage, dann Frau Fassauer, Frau Bickel. Wir müssen dann auch langsam einmal die Kurve kriegen.

Frau Dr. Scheiderbauer: Das Problem, was sich auch hier zeigt, ist, was eigentlich in den ganzen modernen MS-Studien so ist, dass nämlich die Einschlusskriterien sehr weitgefasst sind, sodass ein möglichst großes Kollektiv erfasst wird und man nicht etwas, was ich aus der Onkologie kenne, was sich Therapieoptimierungsstudie nennt, macht, dass man nämlich einmal gezielt eine Studie macht, wo man sich vorher überlegt, was ein hochaktives Kollektiv ist und dann auch klinische Kriterien mit einbezieht, also die zur Behinderung oder zur Rückbildungsfähigkeit von Schüben. Darüber kann man dann ja sprechen.

Das führt dazu, dass die Ereignisraten relativ klein sind in den Studien, die man hat und dann braucht man sehr große Patientenzahlen und dann kriegt man das irgendwann signifikant und dann kriegt man es auch zugelassen. Das gibt dann den Kollegen natürlich einen breiten Spielraum, und wenn man das vernünftig anwendet, ist das gar kein Problem. Aber hier, bei Cladribin, beanspruchen Sie unter anderem dadurch den Zusatznutzen, dass es wohl ganz gut verträglich ist, tatsächlich akut, und einfach gegeben werden kann und auch einmal in der Fläche gegeben werden kann, steht auch in manchen Stellungnahmen drin. Da sehe ich im Hinblick auf Kollegen, die vielleicht nicht so viel hämaonkologische Expertise haben wie wir, jetzt ein Problem. Wenn man das vernünftig macht, okay; aber man kann das nicht ausschließen, und deswegen sehe ich das breite Anwendungsgebiet kritisch, insbesondere diesen ersten Satz: Ich befürchte, dass sehr viel Anwendungsfehler kommen, oder Anwendungsfehler sind es dann gar nicht, es ist ja zugelassen, aber sehr viele Komplikationen werden kommen bei Patienten, denen es gut geht, aber denen man aufgrund ihres MRT-Befundes eine schlechte Prognose zubilligt. Und das sehe ich momentan nicht so.

Das Dritte ist das PML-Risiko, was wir bisher hier nirgendwo benannt haben, was bisher bei MS nicht vorgekommen ist, aber es gibt ja einen Rote-Hand-Brief zu Leustatin und sonstigen onkologischen Präparaten, wo drin steht, dass das noch Jahre später auftreten kann. Das können wir bei MS noch gar nicht ausschließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Rudolf bitte.

Frau Dr. Rudolf (Merck): Zunächst einmal zu Ihrer Frage mit der Studienpopulation. Es ist so, dass die Studien damals, 2005, sehr breit angelegt wurden, so, wie Sie schon gesagt hatten. Die Studien, die wir noch ergänzend dazu haben, zeigen auch eine statistisch signifikante Wirkung wirklich von der sehr frühen MS-Form bis auch zu weit fortgeschrittenen MS-Formen. Wir haben auch Kombinationsstudien. Und dennoch zeigen Subgruppenanalysen, viele Subgruppenanalysen auch in kleinen Patientenpopulationen, im Grunde genommen dieselben Ergebnisse. Und das ist schon auch schwieriger, in kleinen Subgruppen eine statistische Signifikanz nachzuweisen und über alles, also über die breite Indikation, das breite Gebiet, bis hin zu den kleinen Subgruppen, die Sie angesprochen hatten, zeigen alle Ergebnisse ein konsistentes Ergebnis.

Zum PML-Risiko würde ich gerne ergänzen. Es gibt ja eben den Wirkstoff schon sehr lange auf dem Markt, also über 20 Jahre in der Behandlung auch der Haarzelleukämie, da sind sieben Fälle dokumentiert zu PML. Wir haben es dann im Grunde auch in der Diskussion mit der EMA aufgegriffen, auch diskutiert. Das führte letztendlich zu dem von Ihnen angesprochenen Rote-Hand-Brief, den es Ende letztes Jahres für Litak und Leustatin gab, also für die parenterale Gabe. Wir haben, wie gesagt, Daten mit bis zu zehn Jahren Nachbeobachtung, wo in der Anwendung in der MS bisher kein Fall dokumentiert ist und auch berichtet ist und, wie gesagt, sieben Fälle innerhalb der Haarzelleukämie innerhalb der letzten 20 Jahre, sodass wir auch den Hinweis aufgegriffen haben in unserem Schulungsmaterial im Rahmen des Risk-Management-Plans, das heißt es ist ein MRT auch vorgesehen, vor Behandlung, das nicht älter als drei Monate sein darf, sodass wir hier das Risiko möglichst gering

auch halten mit diesen Hinweisen, auch in unserem Schulungsmaterial für Ärzte und Patienten. – Dankeschön.

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

Herr PD Dr. Tackenberg (UKGM): //(Deutsche Gesellschaft für Neurologie) Zwei Bemerkungen nur zu den letzten beiden Bemerkungen in Richtung Prävalenz MS-Studien und Onko-Studien. Ich glaube, wichtig ist, dass da tatsächlich das Prävalenzargument das entscheidende ist. Wir haben einfach im Onko-Bereich sehr, sehr viel mehr Patienten, die wir dann auch in unterschiedlichen klinischen Situationen stratifizieren können. Das kann man jetzt bei der MS sozusagen nicht per se anhaften, weil das hier ein bisschen anders ist, einfach aufgrund der geringeren Patientenzahlen.

Zweitens: PML-Risiko zur Sicherheit. Es ist sicherlich nicht auszuschließen, dass auch unter Cladribin bei MS-Patienten einmal sporadisch eine PML in Zukunft auftreten wird. Ein systematisches Risiko wie es bei Natalizumab der Fall ist, wie wir das auch mit dem Wirkmechanismus von Natalizumab ja ganz gut erklären können, dafür gibt es bislang keine Hinweise. Dann gibt es ja natürlich bei den onkologischen Indikationen immer noch die zweite erkrankungsrelevante Immunsuppression, nämlich durch die Tumorentität selber kommt es ja im Fall der Haarzelleukämie auch durchaus zu einer Immunsuppression, die eine PML auch sicherlich noch einmal begünstigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön. – Frau Fassauer bitte.

Frau Dr. Fassauer: Ich würde nur sagen, dass es natürlich so ist, dass auch bei der MS mittlerweile ein Immunsuppressivum nach dem anderen gegeben wird. Seit 2003 sind alle zugelassenen Medikamente immunsuppressiv und sie werden sequenziell additiv gegeben und ich glaube, wir werden zukünftig mit vielen Nebenwirkungen konfrontiert werden. Es ist völlig egal, ob Sie ein Medikament parenteral oder oral geben. Wichtig ist die Wirkung des Medikaments und wir werden all diese Breite, wenn wir einmal genug behandeln, auch dort erwarten können.

Aber ich wollte etwas anderes fragen. Und zwar ist es so, dass natürlich Fertilität, Schwangerschaft, Stillzeit, dass es da ganz viele Einschränkungen gibt und dass Informationen darüber laufen, die gut sind. Cladribin greift in die DNA-Synthese ein, und wir sagen den Betroffenen: nicht schwanger werden, auch nicht ein Kind zeugen, geben dann natürlich auch Zeiträume vor. Aber was ich vermisse, ist: Wir haben bei Litak und bei Leustatin wirklich junge Männer vor Therapiebeginn darauf hingewiesen, dass es die Möglichkeit einer Spermakonservierung gibt. Ich muss hier sagen, dass gerade auch Multiple Sklerose eine Erkrankung junger Menschen ist, auch junger Männer ist: Warum hat Merck gar nicht diese Diskussion geführt? Dass man da vorbeugend wirklich auch Spermakonservierung anrät; denn es ist wirklich so, dass die Familienplanung bei diesen Leuten nicht abgeschlossen ist und also auch Infertilität nach Behandlung kommen kann. Und wenn ich die Dosen bis 8,75 höre, also möchte ich die jungen Männer einmal untersuchen, wie das bei ihnen aussieht. Also meine Frage: Warum kein Hinweis bei diesen jungen Menschen? Und: Warum auch kein Hinweis, dass Betroffene, die mit Cladribin behandelt werden, nicht mindestens an den üblichen Krebsvorsorgeuntersuchungen teilnehmen sollten, dass ein Problembewusstsein da ist, dass Menschen nicht sehen: Ach, ich hab ja eine Tablette geschluckt, wunderbar. Ich habe ein Zytostatikum bekommen, was eine Langzeitwirkung auch auf meinen Körper hat. – unser Körper vergisst nichts.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön, Frau Fassauer. – Frau Rudolf, dann Frau Bickel.

Frau Dr. Rudolf (Merck): Wir haben in der Fachinformation zum einen den Hinweis, dass eine Kontraindikation vorliegt bei aktiven malignen Erkrankungen und dann noch ein Hinweis, dass an den

routinemäßigen Standardkrebsvorsorgeuntersuchungen teilgenommen werden soll. Die gleichen Hinweise haben wir auch in dem Schulungsmaterial für Patienten und Ärzte aufgenommen, dass also Krebsvorsorgeuntersuchungen wahrzunehmen sind.

Zum Thema Schwangerschaft: Wir haben sowohl für Männer als auch für Frauen in der Fachinformation den Hinweis, dass adäquat verhütet werden muss während der Behandlung und bis sechs Monate nach der Behandlung. Es ist so: Der Wirkstoff wird, wie gesagt, in die Zellen aufgenommen in die Lymphozyten. Dort muss er aktiv phosphoryliert werden, dreifach, bis er aktiviert wird. Diese Zellen gehen dann gezielt in den Zelltod, sterben also ab, sodass keine veränderte DNA im Körper zurückbleibt. Es ist auch so, dass wir den Hinweis haben, wie gesagt, die sechs Monate, die sechs Monate ergeben sich zum einen aus der Fachinformation auch von Litak und Leustatin; dort sind auch diese sechs Monate Wartezeit genannt. Zum anderen ist es so, dass in den jeweiligen Zyklen für die Keimzellen bei den Männern beträgt, also wir waren auch im engen Austausch auch mit Fertilitätsspezialisten, ungefähr 74 Tage beträgt der Zeitraum, den bei Männern im Grunde die Neuproduktion der Spermatozoen, der männlichen Keimzellen, in Anspruch nimmt, das heißt nach 74 Tagen ist der Pool an Keimzellen an Spermienzellen einmal ausgetauscht, sodass hier auch, sollte es veränderte Zellen geben, diese nicht mehr vorhanden sind, da einmal erneuert. Bei den Frauen dauert der Zyklus – wir haben die kritische Phase ungefähr 14 Tage vor dem Eisprung und dann nach der Befruchtung der Eizelle –, sodass auch hier potenziell veränderte Eizellen abgestoßen werden mit der Monatsblutung. Und wir haben, wie gesagt, sechs Monate Sicherheitsabstand nach der letzten Einnahme, sodass es sogar so ist, dass unter Cladribin-Behandlung eine Schwangerschaft sehr gut planbar ist im Vergleich auch zu anderen Mitbewerbern auf dem Markt, weil dort ja der Wirkstoff auch abgesetzt werden soll vor einer Schwangerschaft.

Wenn wir Cladribin einnehmen im ersten Jahr, und dann im zweiten Jahr haben wir nach ungefähr 18 Monaten die Möglichkeit, eine Schwangerschaft auch zu planen, was durchaus ein Vorteil ist, gerade für junge erkrankte Menschen, und es wird auch im Rahmen des Risk-Management-Plans von der EMA auch ein Schwangerschaftsregister geben, indem Schwangerschaften dokumentiert und gesammelt werden. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Ben-Amor, dann Nachfrage Frau Fassauer, dann Frau Bickel.

Herr Dr. Dr. Ben-Amor (Merck): Ich danke Ihnen für Ihre Frage, das ist eine sehr wichtige Frage. Merck Serono hat sich darüber lang unterhalten. Merck Serono hat eine große Abteilung für Fertilität; wir waren die Ersten im Fertilitätsgebiet für Männer und Frauen; vielleicht wissen Sie das auch. Die Frage kommt: Warum haben wir keine Empfehlung für Spermienkonservierung für Männer? Warum nicht? Weil die einfach onkologisch eine andere Situation haben. Die Patienten wenden sich an die Ärzte, und für Multiple Sklerose ist das überhaupt nicht das Gleiche, die Arzneimittel werden nicht aktiviert sein in dem Sperma und es wird nicht lange dauern. Aber als Mann und auch als Vater habe ich mir auch lange überlegt und mich lange darüber unterhalten mit unserem Spezialisten bei Merck, dem Fertilitätsspezialisten. – Dankeschön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Fassauer.

Frau Dr. Fassauer: Es wird sich auf die gleichen Daten jetzt bezogen wie bei Leustatin und Litak, muss ich sagen, das klingt ähnlich. Haben Sie denn wirklich neue Daten zur Fertilität? Das wäre die eine Frage. Und, wie gesagt, Sie haben die gleichen Tierversuche dokumentiert und angegeben muss ich sagen; etwas anderes habe ich nicht gefunden. Es ist falsch, zu sagen, also wirklich in der

Haarzelleukämie ist das ein Zyklus, einmalig behandelt. Sie geben wesentlich mehr. Und ich vermisse dazu vernünftige gute Daten, gerade auch zur Infertilität, weil es junge Menschen sind, junge Frauen, junge Männer, die unter Umständen noch in der Familienplanung sind. Also, da würde ich mir dazu etwas wünschen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Rudolf bitte.

Frau Dr. Rudolf (Merck): Wir hatten auch während den Studien Schwangerschaften. Wir hatten bei 38 Frauen insgesamt 44 Schwangerschaften auch bei männlichen Patienten Schwangerschaften, so dass es derzeit keine Hinweise auf Fertilitätseinschränkungen gibt. Es wurde untersucht in Tierversuchen mit deutlich höheren Dosen, wo es auch keine Hinweise auf Fertilitätseinschränkungen gibt. Das wird, wie gesagt, im Rahmen des Schwangerschaftsregisters weiter untersucht werden. Derzeit werden mögliche Schwangerschaften unter Cladribin auch in dem Register von der Frau Dr. Hellwig gesammelt. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, die Männer sind Vater geworden und nicht schwanger, weil das wäre doch sicher jetzt mal einzugruppieren nach Schweregrad: Ist das ein unerwünschtes Ereignis, oder wollen wir in die Richtung? Okay. – Jetzt habe ich eine ganze Reihe von erregten Nachfragen: Frau Fassauer, Frau Bickel, Frau Müller.

Frau Dr. Fassauer: Es geht ganz schnell! Ich meine, viele Frauen, die schwanger werden – die Männer denken sicher nicht so darüber nach –,

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Doch.

(Heiterkeit)

Frau Dr. Fassauer: Entschuldigung, ich bin – nein. – Also, wie gesagt, die sind sich nicht dessen bewusst, dass es so gefährlich sein könnte, aber wenn eine Frau aufmerksam gemacht wird: Sie sind schwanger, Sie haben hier ein Medikament aus einem Zytostatikum bekommen, werden viele Frauen also eine Interruptio anstreben.

Mich würde auch interessieren, wie viele Frauen diesen Weg gegangen sind und wie viele wirklich ihr Kind ausgetragen haben. Die Zahl würde mich interessieren, und ob die alle gesund sind, oder wie bei den Tieren eben auch wirklich Missbildungen an Extremitäten zu verzeichnen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Rudolf, versuchen Sie, das kurz zu beantworten.

Frau Dr. Rudolf (Merck): Ja, ich habe es zufällig herausgeschrieben. Und zwar wir hatten in den insgesamt 44 Schwangerschaften 19 Lebendgeburten und 14 Abbrüche, die waren aber gewünscht durch die Patientin selbst. Wir hatten keine Fehlbildungen, also die Abortrate war auch nicht höher als in der Placebo-Gruppe, dass man irgendwie sagen könnte, dort war eine spontane Abortrate höher. Wie gesagt, die Abbrüche waren dann gewollt, würde aber nicht empfohlen werden von uns, auch in Rücksprache mit Frau Dr. Hellwig, sie würde es auch unter Therapie nicht empfehlen, einen Abbruch, und, wie gesagt, es gab keine erhöhte Fehlbildungs- oder Missbildungsrate bei den Kindern, die geboren wurden. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön. – Jetzt habe ich Frau Bickel, Frau Müller. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Nur noch einmal ganz kurz jetzt, weil es doch bei mir fachlich zu Fragezeichen kam, an Frau Dr. Rudolf. Das eine war, ich glaube, das Hauptproblem war ja nicht die Fertilität in der Studie, darauf haben Sie angesprochen, sondern eher die Frage: Was wird nachher? Also Fertilität war gar nicht Diskussionsthema. Das Zweite, wenn Sie dazu ganz kurz etwas sagen könnten, Sie haben eben gesagt, bei der Frau würden die Eizellen, die potenziell dann geschädigt sein könnten, ja nach einem Zyklus abgestoßen. Das ist mir nun ganz neu, da nach meiner Kenntnis doch die Eizellen bereits, solange sich die Frau noch im Mutterleib befindet, angelegt werden. Wenn Sie dazu vielleicht noch ein, zwei Worte dazu sagen könnten. Das hat mich doch etwas überrascht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Rudolf, erklären Sie es mir.

Frau Dr. Rudolf (Merck): Es ist in der Tat so, dass die Eizellen schon vor der eigenen Geburt bei Frauen angelegt werden, die durchlaufende sogenannte erste Reifeteilung, und dann stoppt das Ganze. Und dann beginnt im Grunde die Wiederrekrutierung der Eizellen, der Reifeteilung ab der Pubertät, und dann wird immer eine bestimmte Gruppe an Eizellen rekrutiert aus diesem schon vor der Geburt angelegten Pool, und diese Eizellen durchlaufen dann eben in diesem, wie nennt man das jetzt; ich habe gerade Wortfindungsstörung, innerhalb des Zyklus des weiblichen Zyklus eben durchlaufen die weitere Teilungen, und werden dann eben befruchtungsfähig, und das ist eben dieser Zeitraum vor dem Eisprung die 14 Tage und dann könnte die Befruchtung stattfinden. Findet sie nicht statt, wird die Eizelle abgestoßen. Also, aus diesem bereits zuvor angelegten Pool werden Zellen rekrutiert. Nur werden diese Zellen quasi in diesem Ruhestadium verharren, kann auch nichts eingebaut werden in die DNA, weil die im Grunde schlafen die Eizellen und immer nur ein bestimmter Teil wird rekrutiert zu einem bestimmten Zeitpunkt, eben monatsweise. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön. – Da haben wir auch wieder was gelernt, Frau Behring. Das ist schon einmal gut. – Weitere Fragen? – Frau Dr. Grell bitte.

Frau Dr. Grell: Vielleicht habe ich es überhört, aber Herr Professor Hecken hatte ganz zu Anfang gefragt: Was passiert nach vier Jahren, wenn Patienten Schübe haben oder aggressiv progrediente Verschlechterung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Osowski.

Frau Dr. Osowski (Merck): Aktuell steht in der Fachinformation drin, dass keine ausreichenden Informationen vorhanden sind, um über das Jahr 4 hinaus eine Therapieempfehlung zu geben. Wir haben in unserem PREMIERE-Register die Patienten, wie ausgeführt, über bis zu zehn Jahre dokumentiert. Dabei konnten die Patienten jederzeit auf andere Therapien umgestellt werden. Die Patienten haben danach Fingolimod, Alemtuzumab, Tysabri erhalten oder andere Therapieoptionen, also von daher hinsichtlich der Therapiesicherheit ist dieses möglich, und wir sind aktuell dabei, und ich denke, das ist auch Aufgabe des PASS, weitere Daten zur weiteren Therapie zu erheben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön. – Keine weiteren Fragen mehr? – Dann würde ich noch die Möglichkeit geben, kurz zusammenzufassen. – Bitteschön, Frau Osowski.

Frau Dr. Osowski (Merck): Gern ergreife ich abschließend noch einmal das Wort und danke Ihnen allen für die gute, intensive Diskussion. Wir sind von dem patientenrelevanten Mehrwert von Cladribin-Tabletten in der Indikation hochaktive Multiple Sklerose überzeugt. Wir haben die bestverfügbare Evidenz in diesem Verfahren vorgelegt. Klinische Daten aus den randomisierten kontrollierten Studien, aus Real World Evidence und aus indirekten Vergleichen. Die nicht kontinuierliche Einnahme

von Cladribin-Tabletten sowie die über vier Jahre anhaltende Wirkung bei geringem Monitoringaufwand, das wird als patientenrelevanter Nutzen gesehen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ganz herzlichen Dank, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben, ganz herzlichen Dank für die intensive Diskussion. Wir werden das selbstverständlich in unserer Entscheidungsfindung mit einbeziehen, was jetzt hier in den letzten 75 Minuten diskutiert worden ist. – Damit ist diese Anhörung beendet. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 11.14 Uhr