

# Mündliche Anhörung



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

## **hier: Wirkstoff Ocrelizumab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 12. Juni 2018  
von 10:00 Uhr bis 11:35 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Almirall Hermal GmbH**:

Herr Dr. Akmaz  
Frau Dr. Essner

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

Herr Dr. Dintsios  
Frau Dr. Gabriel

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Biogen**:

Frau Dr. Sommer  
Frau Dr. Studen

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Celgene GmbH**:

Frau Keuchel  
Frau Dr. Spinner

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

Frau Flügel  
Frau Dr. Steinbach-Büchert

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

Herr Prof. Braune

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

Frau Dr. Pleiser  
Frau Prof. Dr. Schäuble

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

Herr Dr. Knoerzer  
Frau Dr. Roske  
Frau Dr. Wagle  
Herr Dr. Wernsdoerfer

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

Herr Dr. Engelmann  
Herr Volz

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

Herr Prof. Dr. Groß  
Herr Prof. Dr. Paul

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose (KKNMS)**:

Herr Dr. Hemmer

Angemeldeter Teilnehmer des **Universitätsklinikums Dresden, Multiple-Sklerose-Zentrum (UK Dresden/MSZ)**:

Herr Prof. Dr. Ziemssen

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Meine Bitte wäre: Versuchen Sie jetzt Platz zu nehmen. Es müssten eigentlich für alle Schilder oder Schildchen zu sehen sein. Ich hoffe, Sie finden noch ausreichend Platz; wir haben heute eine große Teilnehmerzahl. – Nachdem jetzt alle einen Platz gefunden haben, können wir mit der Anhörung zum Punkt 4.1.1 der heutigen Tagesordnung Ocrelizumab beginnen.

Ich stelle mich vor. Mein Name ist Vöcking, ich vertrete heute Herrn Hecken, der aus persönlichen Gründen verhindert ist, an dieser Sitzung teilzunehmen. Für diejenigen, die mich noch nicht gesehen haben hier vorne: Ich bin der offiziell bestellte Vertreter von Herrn Hecken im Unterausschuss Arzneimittel und vertrete ansonsten im Plenum Herrn Dr. Deisler. Also, wie gesagt, mein Name ist Vöcking, ich kenne mittlerweile das Geschäft schon einige Jahre.

Bevor wir jetzt in die Sitzung ganz konkret einsteigen und bevor ich verschiedene Verfahrenshinweise gebe, mache ich es so offiziell, dass wir zunächst einmal schauen, wer hier anwesend ist; denn es dürfen im Grunde genommen nur die anwesend sein, die gemeldet sind und die eine Stellungnahme abgegeben haben. Jetzt bitte ich um Nachsicht, das ist eine relativ lange Liste, die ich jetzt abarbeiten muss. Ich fange mal an mit den Vertretern von Roche. Die Damen und Herren, die sich gemeldet haben, sind hier anwesend: Ich habe Herrn Dr. Knoerzer schon gesehen, Frau Dr. Roske, Frau Dr. Wagle und Herrn Dr. Wernsdoerfer, sie, sind anwesend, sehe ich. Dann gehe ich meine Liste jetzt weiter. Ich fange an mit Sanofi-Aventis: Herr Dr. Engelmann und Herr Volz; jetzt bitte ich um Nachsicht, das steht bei mir in Handschrift darauf, ich weiß nicht, ob Titel, Dokortitel oder Professorentitel weiß ich nicht, ich kann das jetzt auch nur so vorlesen; von TEVA Frau Glatte und Frau Rath, von der Uniklinik Dresden Herr Ziemssen – okay, habe ich jetzt auch gesehen; ich hatte Sie auch schon vermisst in meiner ersten Liste. Dann gehe ich einfach weiter, vom vfa sind Herr Dr. Rasch und Herr Werner wie üblich anwesend. Nun fange ich wieder vorne an: Von Almirall Herr Dr. Akmaz und Frau Dr. Essner, von der AkdÄ Herr Professor Groß und Herr Professor Paul, Herr Dintsios von Bayer fehlt, glaube ich, noch, ich weiß nicht, ob er noch kommt –

(Zuruf von Frau Dr. Gabriel (Bayer Vital))

– kommt nicht, okay, dann kann ich ihn streichen. Frau Dr. Gabriel, die hat gerade geantwortet, dann von Biogen Frau Dr. Sommer und Frau Dr. Studen, von Celgene Frau Keuchel und Frau Dr. Spinner, Herr Professor Dr. Hemmer von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie Kompetenznetzwerk MS ist anwesend, dann von Merck Serono Frau Flügel und Frau Dr. Steinbach-Büchert und dann Herr Professor Braune von Neuro TransConcept, von Novartis Frau Dr. Pleiser und Frau Professor Dr. Schäuble. – Ist sonst jemand anwesend, den ich nicht genannt habe? – Ich stelle fest, das ist nicht der Fall, okay. Dann können wir einsteigen in die Sitzung selbst.

Ein paar Hinweise zu Anfang. Die meisten von Ihnen kennen das, aber ich muss es trotzdem erwähnen, weil immer wieder der eine oder die andere neu hier sind. Es wird ein Wortprotokoll geführt, es läuft ein Tonband mit, insofern wäre meine Bitte – ich habe gerade den Hinweis bekommen –: Wenn Sie einen Beitrag leisten zur Sitzungsanhörung, dann nennen Sie bitte ganz deutlich auch Ihren Namen und die Institution, für die Sie sich melden, also entweder das Unternehmen bzw. die entsprechende Einrichtung, damit es auch entsprechend vermerkt werden kann, sodass Ihre Äußerungen richtig zugeordnet werden können. Ansonsten ist meine Bitte: Wenn Sie Stellung nehmen, denken Sie bitte daran, dass wir heute im Verlauf des Vormittags insgesamt vier Anhörungen haben; daher sollten wir versuchen im Grunde sehr konzentriert mit dem ganzen Thema umzugehen. Ich will Sie auf der anderen Seite damit nicht behindern, dass Sie hinterher Einwendungen, Anträge Einreden

Einträge oder sonstige Beiträge unterdrücken; nein, das tun Sie nicht; aber trotzdem bitte im Grunde Konzentration auf das Wesentliche! Meine Bitte wäre insbesondere, dass Sie hier keine Stellungnahmen verlesen; wir kennen das alles, das ist in den Unterlagen drin, das ist gelesen worden etc. pp.

Es geht heute um ein MS-Mittel; ich habe es eben genannt, Ocrelizumab, Handelsname Ocrevus, von Roche. Es hat eine zVT im Grunde vorgegeben mit drei Personengruppen: Es gibt eine IQWiG-Nutzenbewertung zu dem Dossier, veröffentlicht am 2. Mai 2018, das genau diese drei Personengruppen aufgegriffen hat. Aber – und deswegen komme ich darauf – ich würde im Grunde die erste Personengruppe differenziert nach dem Alter ansehen, und das würde ich gern zum Anlass nehmen, gleich die Fragerunde an das Gremium zu geben, an Sie insbesondere da hinten, also an den pU bzw. an die Einrichtungen, an die Kliniker in der Runde: Ist eine Altersgrenze im Grunde wirklich angebracht, ja oder nein? Das sollten wir noch einmal diskutieren. Es gibt verschiedene Stellungnahmen, insgesamt haben Stellung genommen – ich will das ganz kurz vorlesen und mache das in aller Kürze –: Roche als PU selbstverständlich, dann die AkdÄ, Herr Professor Hemmer, Herr Professor Ziemssen, Professor Braune für Neuro TransConcept, Almirall, Bayer, Biogen, Celgene, Medag, Merck, Serono, Novartis, Sanofi-Aventis und der vfa, nur um das abzurunden.

Es geht uns in der Anhörung – wir besprechen natürlich solche Dinge im Grunde vor – insbesondere zunächst einmal Frage an die pU, ganz simple Fragerunde, wie hoch war der Anteil der SPMS- und der RRMS-Patienten in der Studie, einfach eine reine Wissensfrage. Dann geht es weiter noch einmal zu folgendem Thema: Laut EPAR konnte ein Tumorrisiko hinsichtlich Brustkrebs unter anderem sowie ein PML-Risiko nicht abschließend bewertet werden. Wie sieht das aus, wie sind im Grunde diese Risiken vorläufig zu bewerten? Diese Frage geht an den pU und an die Kliniker –, und an den pU noch die Frage: Wer hat das ganze Thema evaluiert? Das sollten wir noch einmal näher erläutern. Dann die nächste Fragerunde: Wie sind die Effektmodifikationen nach dem Alter – ich habe es eben angedeutet – und entsprechende Ergebnisse der Nutzenbewertung zu bewerten? Dann weitere Frage, auch gerichtet an die Kliniker: Sind die aktive und die hochaktive Verlaufsform der schubförmigen MS voneinander abgrenzbar? Wo sind da immer die Kriterien? Letzte Frage von mir insbesondere auch zum Thema der Personengruppe c), da geht es um die Frage geringerer Nutzen, Nutzen, oder doch wie sieht die Bewertung insgesamt aus, wie sieht es da im Grunde, insbesondere mit den Nachteilen in spezifischen UEs aus, das sollten wir noch einmal näher erläutern. Das sind so ein paar Punkte, die ich jetzt angesprochen habe. Ansonsten können Sie natürlich auch das eine oder andere noch in die Diskussion hineinbringen, wenn der Bedarf vorhanden ist.

Sie kennen das Prozedere im Übrigen: Als Erstes gibt es für den pU die Gelegenheit, noch einmal grundsätzlich Stellung zu nehmen, bevor wir einsteigen in vielleicht einzelne Fragestellungen. Die Situation ist da; Frage: Wer fängt von Ihnen an? – Frau Roske oder Frau Wagle? – Bitte, Sie haben das Wort.

**Frau Dr. Wagle (Roche):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Erst einmal vielen Dank, dass wir zu Beginn die wichtigsten Aspekte unsererseits darstellen dürfen. Bevor ich beginne, möchte ich noch kurz meine Kollegen vorstellen: Links von mir Herr Dr. Wernsdoerfer, er vertritt die medizinische Abteilung, dann Frau Dr. Roske, zuständig für die Abteilung Market Access und zu meiner Rechten Herr Dr. Knoerzer; er vertritt die Statistik und Epidemiologie. Ich bin die Leiterin der HTA-Abteilung.

Ocrelizumab ist der erste Wirkstoff zur Therapie der multiplen Sklerose, der sowohl für die Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose als auch der primär progredienten multiplen Sklerose zugelassen ist. Um konform mit dem Indikationswortlaut zu bleiben, meine ich natürlich jetzt und auch

im weiteren Verlauf der Anhörung jeweils die aktive schubförmige MS und die frühe PPMS. Für Ocrelizumab besteht eine ausgezeichnete Evidenzbasis aufgrund dreier randomisiert kontrollierter Studien. Ocrelizumab konnte in beiden Indikationen bedeutsame und patientenrelevante Vorteile bei gutem Sicherheitsprofil zeigen.

Herausstellen möchten wir insbesondere den nachgewiesenen Effekt auf die Behinderungsprogression. Das Fortschreiten der Behinderung ist für Patienten mit MS das zentrale Ereignis. Jede auf der EDSS-Skala bestätigte Behinderungsprogression spiegelt den irreversiblen Verlust von neuronalem Gewebe wider. Was bedeutet das für den Patienten? Er entwickelt meist nach anfänglichen Seh- und Gleichgewichtsstörungen zunehmende Lähmungen bis hin zur Rollstuhlpflichtigkeit, leidet unter Schmerzen und Blasenstörungen; dazu kommen die Fatigue, eine abnorme Erschöpfung sowie Konzentrations- und Merkfähigkeitsstörungen.

Eine MS-Erkrankung bedeutet für viele Betroffene, dass sie ihr Leben vollständig umstellen müssen, dass sie auf Dauer Arbeit und auch den Alltag nicht mehr bewältigen können. Jegliche Verbesserung der Behinderungsprogression ist deshalb von hoher Patientenrelevanz.

Schauen wir uns nun die schubförmige multiple Sklerose an. Ocrelizumab konnte in beiden Studien die jährliche Schubrate um fast die Hälfte reduzieren und zeigte bezüglich der Behinderungsprogression eine Risikoreduktion um 40 Prozent, und das jeweils gegenüber Rebif 44, einem starken Komparator. Betonen möchte ich, dass in der klinischen Praxis der Einsatz einer Therapie stets patientenindividuell und unabhängig vom Alter getroffen wird.

Gehen wir zur primär progredienten multiplen Sklerose. Hier besteht aus Arzt- und Patientensicht der höchste Bedarf für einen wirksamen Therapieansatz, da die Krankheit kontinuierlich fortschreitet und keine der im MS-Bereich zugelassenen Therapien bisher einen Nutzen bei PPMS nachweisen konnte. Ocrelizumab zeigt bei der PPMS einen positiven Effekt auf die Behinderungsprogression mit einer Risikoreduktion von 24 Prozent. Selbst hier bei einem Vergleich zu Best Supportive Care zeigt sich ein ausgeglichenes Sicherheitsprofil. Die infusionsbedingten Reaktionen sind bei der intravenösen Anwendung monoklonaler Antikörper bekannte, erwartete und in der Regel gut behandelbare unerwünschte Ereignisse.

Zusammenfassend sehen wir in der schubförmigen multiplen Sklerose eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung, also einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen und in der primär progredienten Multiplen Sklerose eine moderate Verbesserung bzw. einen geringen Zusatznutzen, beides bei gutem Sicherheitsprofil. – Vielen Dank.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Frau Wagle. – Meine Bitte wäre: Vielleicht können wir einmal anfangen, bevor ich dann die Fragerunde eröffne, mit den Fragen, die ich teilweise von der Geschäftsstelle bekommen habe. Erst noch eine Wissensfrage: Ich hatte nachgefragt nach dem Anteil der SPMS- und der RMS-Patienten in der Studie. Herr Knoerzer, können Sie da irgendwie etwas sagen, oder wer kann die Frage beantworten? – Frau Roske.

**Frau Dr. Roske (Roche):** Die RMS, die aufgeteilt wird in die RSPMS und die in RRMS, stellt eigentlich ein Kontinuum dar. Daher sehen wir eine Trennung dieser beiden Populationen nicht für sinnvoll. Es erfolgt die gleiche Behandlung, und SPMS ist eine Post-hoc-Diagnose, das heißt, es ist schwierig, sie vor Randomisierung zu stellen. Wir haben – das kann man im EPAR anschauen – versucht, post-hoc diese Populationsgrößen zu bestimmen, und da schwankt sozusagen, je nachdem, welche Definitionsgröße man benutzt, die Angabe zwischen 2 und 10 Prozent; die gesamte Population wird aber der schubförmigen multiplen Sklerose zugerechnet.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, schönen Dank. – Weitere Frage von mir, die ich eben schon genannt hatte: Das IQWiG hat ja insbesondere bei der Personengruppe a) Patienten, die bislang noch keine krankheitsspezifische Therapie erhalten haben etc., differenziert nach dem Alter,  $</\geq 40$ . Ich hätte gern die Frage beantwortet vom pU bzw. von den Klinikern: Ist dies im Grunde eine Altersunterscheidung, gibt es dafür wirklich belastbare Kriterien, oder kann man sagen, man sollte nicht nach Alter differenzieren? Die letzte Frage in diesen Zusammenhang betrifft das Votum und jetzt den Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen laut IQWiG für das Alter unter 40: Kann man diese Ergebnisse eigentlich auf alle Personen übertragen? Die Frage geht zunächst einmal an den pU und dann an die Kliniker. – Herr Knoerzer.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Ich würde ganz kurz versuchen, den ersten Teil zu erklären, wie wir es methodisch angehen, um zu schauen: Ist da ein Signal für eine Effektmodifikation? Und wenn es für Sie okay ist, würde Frau Roske den zweiten Teil der medizinischen Bewertung übernehmen.

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

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Also, was machen wir? Das Problem aber ist, dass eine solche Effektmodifikation Zufall sein kann oder ein echtes Signal sein kann. Dafür haben wir uns eine Regel gegeben, und diese Regel heißt: Wenn diese Effektmodifikation über die Endpunkte häufiger als zufällig auftritt, dann könnte da ein Signal sein, und wir müssen es uns genau anschauen. Für das Alter war es jetzt so, dass es nicht überzufällig häufig aufgetreten ist, es war immer noch so, dass die Effektmodifikationen in der Anzahl geringer waren als das, was man zufällig erwartet hätte. Da hätten wir das methodisch – sage ich jetzt einmal – beenden und sagen können: Da ist nichts aus methodischer Sicht, weil der Einwand vom IQWiG kam, haben wir uns dem jetzt unterzogen und haben es trotzdem noch medizinisch bewertet.

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

**Frau Dr. Roske (Roche):** Wir sehen bei der Effektmodifikation durch das Alter in der angesprochenen Population für beide Populationen signifikante Vorteile für Ocrelizumab; also, es sind keine gegenläufigen Effekte. Das ist, glaube ich, ein ganz wesentlicher Punkt. Dann wird die Indikation zur Therapie ja unabhängig vom Alter ganz patientenindividuell anhand anderer Kriterien gestellt, und – was uns noch wichtig ist –: Die Effektmodifikation, die angesprochen wurde, war ja für die Schubrate, und wir erwarten für in Beziehung stehenden Endpunkten zur Schubrate, zum Beispiel in MRT-Aktivitätsparametern ebenso Effekte, wenn dieser Effekt überzufällig wäre. Und wir sehen hier keine Interaktion, sodass man davon ausgehen kann, dass es tatsächlich unabhängig vom Alter Vorteile für Ocrelizumab gibt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, schönen Dank. – bevor ich jetzt die Frage weitergebe an die Kliniker, lassen wir gerade noch Herrn Vervölgyi zu Wort kommen. Sie haben im Grunde differenziert.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Wir haben differenziert. – Ich habe eine Frage an Herrn Knoerzer, und genau, wie Sie das gemacht haben mit dem mehr als zufällig, also, wie Sie da genau vorgegangen sind. Wenn ich es richtig verstanden habe, haben Sie sich angeschaut: Wie viele Effektmodifikationen sehe ich bei wie vielen Interaktionstests? Und: Übersteigt quasi das Maß an Effektmodifikationen bei diesem Effektmodifikator Alter diese Häufigkeit? Haben Sie da die Unsicherheit der ganzen Schätzung mit berücksichtigt? Weil ich glaube, man kann ja nicht sagen, nur weil es nicht mehr zufällig ist, kann man da stehen bleiben und sagen, es schließt aus, dass es ein Effektmodifikator ist. Das ist ja erst

einmal nur – – Also eigentlich bleibt es ja trotzdem unklar, oder nicht, ob das jetzt einer ist oder nicht, weil Sie gesagt haben, man könnte da eigentlich stehen bleiben. Da bin ich nicht ganz sicher, ob man das wirklich kann.

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

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Das ist richtig. Natürlich kann so ein statistisches Verfahren keinen Beweis liefern; es liefert nur einen Hinweis, das tun alle unsere statistischen Tests: Die können nichts beweisen. Also insofern haben wir uns eine Regel gegeben, an diese Regel halten wir uns, über die Regel kann man trefflich diskutieren, aber es ist zumindest eine da, über die man reden kann, aber ein Beweis ist das natürlich nicht, ist klar, für die ganze Statistik nicht.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay?

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ja.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** So, jetzt Fragen an die Kliniker. – Herr Professor Hemmer.

**Herr Prof. Dr. Hemmer (DGN/KKNMS):** Ich spreche für das Kompetenznetz für Multiple Sklerose. Also, ich glaube, dieser Alterseffekt ist unstrittig, unabhängig vom MS-Medikament darf ich hier auf die Analyse von Frau Weidemann verweisen, publiziert in „Frontiers in Neuroscience“, wo relativ klar gezeigt wird für die unterschiedlichen MS-Therapeutika, dass eigentlich für alle ein Alterseffekt da ist, und dass in der Größenordnung zwischen dem 50. und 55. Lebensjahr die Therapieeffekte deutlich heruntergehen. Was die Behandlung mit Ocrevus angeht, denke ich, sehen wir da genau dieselben Effekte: Wir sehen sowohl bei der schubförmig verlaufenden MS wie bei der primär progredienten MS einen Alterseffekt, das ist, glaube ich, sehr schön in den FDA-Analysen herausgearbeitet worden. Was man hier vielleicht auch noch einmal beachten sollte, ist gerade im Hinblick auf die PPMS die Vorstudie mit dem Rituximab in einer ähnlichen Kohorte von PPMS-Patienten, wo sehr klar gezeigt worden ist, dass jenseits vom 50. Lebensjahr eigentlich kein Therapieeffekt mehr da ist.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Professor Hemmer, ich habe eine Nachfrage. Sie sagen, die Alterseffekte, die gibt es, kann ich nachvollziehen, aber das IQWiG hat ja jetzt die Grenze bei 40 gesehen. Gibt es dafür aus Ihrer Sicht einen Beleg, einen Hinweis etc.?

**Herr Prof. Dr. Hemmer (DGN/KKNMS):** Also, ich finde das schwierig, weil wenn man die Anschlusskriterien für die PPMS sieht, da haben wir natürlich 55 als Obergrenze, und die Subanalyse der jünger als 45-Jährigen und älter als 45-Jährigen sehen wir. Jünger als 45, nach meiner Ansicht ein klarer Effekt, und in der Altersgruppe zwischen 45 und 55 ein Effekt, aber der ist sehr gering. Da haben wir eine Hazard Ratio von 0,88; das ist natürlich kein riesiger Effekt, aber es ist natürlich auch nicht Null.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Carl direkt dazu? Ansonsten würde ich gerne die anderen Kliniker noch einmal fragen.

**Herr Dr. Carl:** Dieser Effekt scheint ja doch mit einer veränderten Immunbiologie bei der MS zu tun zu haben. Ist der Grund hierfür das Alter oder die bisherige Laufzeit der Erkrankung, die zu einer veränderten Immunbiologie der MS führt?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wer kann antworten? – Herr Professor Hemmer.

**Herr Prof. Dr. Hemmer (DGN/KKNMS):** Also, meine persönliche Meinung dazu ist das Alter, zumindest was die Atrophie zum Beispiel angeht, ist das Alter der Haupt-Driver. Das Alter korreliert natürlich mit der Krankheitsdauer sehr stark, aber nach meiner Ansicht ist das Alter der stärkere Driver.

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

**Herr Prof. Dr. Paul (AkdÄ):** Ich würde Herrn Hemmer komplett recht geben, wobei Sie natürlich nicht das komplett voneinander trennen können, Alter und Dauer der Erkrankung. Die Zeit schreitet fort bezüglich beider Parameter, das ist klar, aber was unstrittig ist, ist, dass einfach die inflammatorische Aktivität über die Zeit abnimmt; ich sage einmal, Lebensalter nimmt zu, oder auch Erkrankungsdauer nimmt zu, und wir haben es hier mit einer potenten antiinflammatorischen Substanz zu tun. Da ist es sicher schwierig, eine starre Altersgrenze im Bereich 40 festzulegen, aber dass die Effekte, speziell dieser Substanz, bei Patienten über 45, vielleicht 50 Jahren deutlich abnehmen, und zwar für beide Indikationen ist, denke ich, unstrittig, einfach aufgrund der Neuropathologie und der Immunologie der Erkrankung.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, schönen Dank. – Herr Professor Ziemssen.

**Herr Prof. Ziemssen (UK Dresden/MSZ):** Ich glaube, es ist wichtig, da noch mal zwischen PPMS und RMS zu differenzieren, weil das ist hier der Alterskorridor, der für die RMS gesetzt worden ist, und da sehen wir ja vergleichbar eben auch bei Fingolimod und bei Natalizumab diese Effekte auf die Schubrate, dass eben diese Effekte bei der höheren Alterskohorte stärker betroffen sind, eher aber interessanterweise eben andere Parameter, wie zum Beispiel die MRT-Parameter und auch eben auch das für uns relevante NEDA, wo wir Krankheitsaktivität im MRT und klinisch sehen, dass eben halt keine deutlichen Unterschiede sind. Auf der anderen Seite muss ich eben sagen: Es gibt auch Patienten, die eben halt erst erkranken im hohen Lebensalter, eine sehr immunologisch aktive Erkrankung haben, wo wir natürlich auch sehr aktiv behandeln müssen. Insofern glaube ich schon: Alter spielt sicherlich eine Rolle, wobei wir zunehmend auch eine Kategorie von Patienten sehen, die jenseits des 50. Lebensjahres erstdiagnostiziert werden, und diese Patienten machen uns therapeutisch große Probleme und bedürfen vielfach einer aggressiven Therapie mit all den Problemen, die assoziiert sind. Aber es ist schon so, dass ein Patient, der jenseits des 50. Lebensjahres erstdiagnostiziert ist, sich anders verhält als ein Patient, der jetzt 50 ist und schon 20 Jahre die Erkrankung hinter sich hat.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, schönen Dank. – Herr Kuhn. – Entschuldigung, Herr Professor Hemmer, wollten Sie gerade ergänzen, oder? – Herr Kuhn, Sie können dann.

**Herr Prof. Dr. Hemmer (DGN/KKNMS):** Ich möchte noch einen Aspekt beleuchten, den ich ebenfalls für relevant halte: Ich glaube, es gibt gute Hinweise darauf, dass auch die Komplikationsraten altersabhängig sind, zumindest gibt es für rheumatoide Arthritis unter Rituximab Daten, dass mit zunehmendem Alter natürlich die Infektionsrate steigt. Und insofern muss man das, glaube ich, in die Betrachtungen einbeziehen, dass einerseits die Effektivität der Therapien abnimmt, aber andererseits auch die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen zunimmt im höheren Lebensalter, weil die Immunität an sich geringer wird mit zunehmendem Alter.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Vielleicht können wir zum Therapie Nebenwirkungen später kommen; aber der Hinweis ist auf jeden Fall schon wichtig. – Herr Kuhn.



**Herr Kuhn:** Genau. – Den Punkt wollte ich auch anbringen, aber vielleicht machen wir den später. – Eine zweite Frage noch: Die Studien waren ja beide nur Einschlusskriterium bis 55 Jahre. In Anbetracht der Diskussion gerade: Wie beurteilen Sie denn die externe Validität der Studie für diese ältere Alterskohorte bei RMS oder bei RRMS, Entschuldigung bei RMS oder bei PPMS als Kliniker?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Die Frage ging jetzt an die Kliniker oder an den pU?

**Herr Kuhn:** An die Kliniker war die Frage, Entschuldigung.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Also, dem pU ist unbenommen, die Frage zu beantworten. Fangen wir mit dem pU an. Wer antwortet von Ihnen? Will jemand antworten? – Okay. Herr Wernsdoerfer.

**Herr Dr. Wernsdoerfer (Roche):** Die Grenze des Einschlusses, die Altersgrenze mit 55 Jahren, die ist bei den MS-Therapiestudien üblich. Von daher, denke ich, haben wir gehandelt wie andere Therapiestudien auch gehandelt werden. Und wir werden natürlich im Langzeitverlauf auch Daten sammeln von Patienten, die älter sind, aber im Moment haben wir sie noch nicht.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, schönen Dank. – So, jetzt Frage von Herrn Kuhn, gerichtet an die Kliniker. Wer will als Erstes antworten? – Herr Professor Braune.

**Herr Prof. Dr. Braune (Neuro TransConcept):** Es ist ja schon klar adressiert worden, dass das alles multifaktorielle Effekte sind und die nicht auf einen einzelnen Parameter kausal komplett zurückgeführt werden können. Zudem betrachten wir natürlich Kohortendaten; und ich möchte jetzt aus der Praktikerseite betonen: Es gibt einfach individuelle Patienten, die bedürfen, unabhängig von den Kohortenergebnissen, einer intensivierten Therapie, und es wäre schade, wenn man dafür die Tür zumachte, das heißt wir würden uns sehr gerne dafür stark machen, dass diese Therapie auch für Patienten mit der entsprechenden Indikation, mit dem aktiven Krankheitsverlauf unabhängig vom Alter zur Verfügung steht.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Die Frage geht weiter. Herr Professor Hemmer, Sie haben sich gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Hemmer (DGN/KKNMS):** Ja, also soweit ich mich erinnere, – Herr Wernsdoerfer kann mir sicher noch einmal helfen –, war für die Einschlusskriterien für die PPMS-Studien mit Rituximab keine Obergrenze mit 55 gewählt, sondern es wurden auch ältere Patienten eingeschlossen, und ich glaube, dass die Ocrevus-Studie auf dem Design der Rituximab-Studie aufbaut und explizit ältere Patienten ausgeschlossen hat, weil man ja in der Vorläuferstudie gesehen hat, dass ältere Patienten weniger von dieser Therapie profitieren. Insofern ist meine Interpretation, dass jenseits von 55 die Effekte minimal oder nicht existent sind.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Wernsdoerfer, kurze Frage, können Sie da aushelfen? Das ging ja sicher an Sie, oder Frau Roske.

**Frau Dr. Roske (Roche):** Wir haben ja im Anwendungsgebiet frühe PPMS und aktive RMS. Man sieht, dass Ocrelizumab, wie schon gesagt wurde, eine Substanz ist, die aktiv primär die entzündlichen Prozesse der MS anspricht oder darauf wirksam ist und die Kohorte < 55 üblich und ausgeschlossen, und die Studie mit Rituximab war ja, sage ich einmal, eine Proof-of-Concept-Studie. Wir schauen aber hier auf die Evidenzzahlen der Ocrelizumab-Studien, und wenn man sich anschaut, wie

der Median des Alters bei Einschluss war, dann haben die Patienten bei RMS alle mindestens zehn bis 15 Jahre bereits Erkrankungsdauer, also ein fortgeschrittenes Stadium, und auch die Patienten bei PPMS haben im Median einen EDSS von 4,7, das heißt sie waren schon beeinträchtigt und hatten im Schnitt auch eine mindestens zehnjährige Krankheitsdauer, sodass man davon ausgehen kann, sie haben noch entzündliche Prozesse, sind nicht rein in einem neurodegenerativen Zeitraum ihrer Erkrankung, und das ist auch der Punkt, wo Ocrelizumab am besten wirksam ist.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Aber die konkrete Frage war doch: Waren Patienten über 55 eingeschlossen, ja oder nein? So habe ich das verstanden. – Es antwortet Herr Professor Hemmer.

**Herr Prof. Dr. Hemmer (DGN/KKNMS):** Ich habe jetzt die Studie noch einmal nachgeschaut. Also Einschlusskriterium war 18 bis 45 Jahre, Einschlusskriterien für die Rituximab-Studie, und da gab es ja eine Subanalyse vordefiniert, Patienten älter als 51 Jahre, wenn überhaupt, war da Placebo besser als Rituximab.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, gut. – Herr Professor Ziemssen, aus Ihrer Sicht eine Ergänzung?

**Herr Prof. Ziemssen (UK Dresden/MSZ):** Ich würde auch sagen, es kommt bei den Patienten individuell, wie Herr Professor Braune gesagt hat, sehr auf die Kriterien an, zum einen, dass es eine frühe aktive PPMS ist, und auf der anderen Seite dass es eine aktive RRMS ist. Und das ist halt im Alter so, wir haben eine Situation, dass wir neue Patienten oder eben Patienten, die halt nicht gut laufen, aus bestehenden Therapien, dass das seltener ist, wenn sie das 55. Lebensjahr überschreiten. Aber natürlich werden auch unsere Patienten älter, aber in der Regel ist die Notwendigkeit für eine aktive Therapie oder für eine Therapieeskalation, die ja dort jetzt infrage kommen würde, eben halt geringer. Deshalb sehe ich das eben wie folgt: Auf der einen Seite haben wir diese im Alter auftretende Erkrankung, die zum Teil sehr aggressiv sein kann. Also, wir sehen zum Teil, dass diese altersschubförmige oder auch primär progrediente MS eben halt deutlich mit stärkeren Behinderungsraten einhergehen kann, wo wir aktive Therapien brauchen, wo wir das auch könnten, wo ich denke, wo das aber eher aufgrund der Seltenheit der Fälle eben halt eine kleine Patientenzahl ist; aber das Gros der Patienten wird eben halt keine Aktivität mehr zeigen, wenn sie gut behandelt ist, jenseits des 55. Lebensjahres.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, schönen Dank. – So, jetzt habe ich eine Frage – Herr Kuhn, Sie hatten jetzt noch eine Frage, oder wie sieht es aus?

**Herr Kuhn:** Ich hatte noch eine Nachfrage an Frau Roske, wenn das möglich ist. – Im EPAR wird ausgeführt, dass Sie noch eine weitere RCT planen bei der PPMS für eben diese ältere Kohorte. Gibt es da schon Daten, wann diese RCT geplant ist, wann sie abgeschlossen sein könnte?

**Herr Dr. Wernsdoerfer (Roche):** Das ist richtig, das ist mit den Zulassungsbehörden vereinbart. Und zwar wird sich diese Studie primär das Outcome des Nine Hole-Peg-Tests ansehen, das heißt wir haben ja in den Zulassungsstudien hier einen Effekt gesehen und sind der Meinung, zusammen auch mit der EMA, dass man hier genauer nachschauen muss. Die Studie ist im Moment dabei, sozusagen aufgesetzt zu werden. Ich gehe davon aus, dass wir hier erste Daten so in etwa vier Jahren haben werden.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank. – Herr Vervölgyi, Sie hatten sich zwischenzeitlich gemeldet, oder hat sich das erledigt?

**Herr Dr. Vervölgyi:** Es ging nur noch einmal, weil Sie gesagt hatten, Sie hätten die Grenze bei 40 Jahren gesetzt, das liegt natürlich daran, dass das in der Studie so präspezifiziert war; das ist jetzt erst mal keine inhaltliche Begründung, warum es genau 40 ist, sondern – das haben wir gerade schon gehört – in den Argumentationen von den Klinikern, sondern eher, das ist halt prädiktiv klarstellend richtig.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** So, jetzt habe ich auf der Agenda Frau Bickel, dann Frau Grell, Frau Scheiderbauer und Herrn Eyding. – Fangen wir mit Frau Bickel an.

**Frau Bickel:** Ich würde gerne noch zurückkommen zu dieser Grenze oder der Effektmodifikation 40 Jahre. War das auch präspezifiziert? Das habe ich jetzt gerade gehört, da scheint es ja auch andere Grenzen zu geben, mal 55, mal 50 etc. Also, wie sind Sie auf 40 gekommen? Hatten Sie irgendwie eine medizinische Rationale, oder was war der Hintergrund, warum Sie diese Grenze gewählt haben?

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

**Frau Dr. Roske (Roche):** Für die RMS-Studien war 40 die präspezifizierte Alterszahlgrenze, um Effektmodifikationen nachzurechnen, und bei der PPMS waren 45 Jahre präspezifiziert für einen Alters-Cutoff.

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

**Frau Bickel:** Genau. – Mir geht es jetzt um die klinische Rationale: Warum haben Sie diese Grenze bei 40 Jahren gewählt bzw. dann bei der PPMS bei 45?

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

**Frau Dr. Roske (Roche):** Das fällt mir ein bisschen schwer, diese Frage zu beantworten, wie die Rationale war, weil wir sehen in anderen Studien im Anwendungsgebiet ebenso diese Altersgrenzen als präspezifizierte Altersgrenzen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Nehmen wir zur Kenntnis, okay? Ja, gut. Das war es, Frau Bickel? – Dann Frau Scheiderbauer, Patientenvertretung.

**Frau Scheiderbauer:** Meine Frage ist ausgelöst durch das, was Frau Wagle ganz am Anfang sagte, Sie haben Risikoreduktionen für die RMS genannt, für die Behinderungsprogression von 40 Prozent im Vergleich zu Interferon, und 24 Prozent bei PPMS im Vergleich zu Placebo. Sie haben nicht darauf hingewiesen, dass es relative Risikoreduktionen sind. Aussagekräftig sind an und für sich die absoluten Zahlen dazu, auch mit Angabe des Anteils der stabilen Patienten in diesem Bereich; denn es ist so: In der Nutzenbewertung des IQWiG ist eigentlich bei den schubförmigen Patienten entweder gar keiner oder nur ein geringfügiger Nutzen in Bezug auf die Behinderungsprogression nachgewiesen. Wie sind denn die absoluten Zahlen bei der RMS? Bei der PPMS sind es 6 Prozent, wenn ich es richtig weiß, in der Behinderungsprogression.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wer kann antworten nach einem Blick in die Unterlagen? – Herr Knoerzer.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Darf ich ganz kurz etwas zur PPMS sagen? Solange gucken die Kollegen nach.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ja, ja.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Also, die PPMS, da wäre ich gar nicht so arg glücklich, wenn wir über die absolute Risikoreduktion reden, es war eine Time-to-event-Analyse, aus unserer Sicht zu Recht, und da helfen uns die absoluten Zahlen nicht. Weil es sein könnte, dass ein Patient bloß ganz kurz unter Risiko ist und dann herausgeht. Also, für PPMS würde ich stark dafür plädieren, dass wir bei der Time-to-event-Analyse bleiben, die wir auch vorgelegt haben.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Scheiderbauer? Erst einmal Ergänzung durch Frau Roske? – Herr Knoerzer deutet an, dass Sie ergänzen wollten?

**Frau Dr. Roske (Roche):** Wir haben die absolute Risikoreduktion, müsste ich tiefer nachschauen, habe ich jetzt nicht dabei, aber wir haben ja bei den Schüben und bei der Behinderungsprogression auf allen Ebenen diese signifikanten Vorteile: Anzahl der Schübe, Zeit bis zum ersten Schub, Schwere der Schübe und bei der Behinderungsprogression für die RMS eben die signifikanten Vorteile gegenüber Rebif. Die abschließende Risikoreduktion müsste ich nachliefern.

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

**Frau Scheiderbauer:** Aus Patientensicht ist halt die Signifikanz nicht gleich Relevanz, sie sollte auch aus Behandler Sicht nicht das Gleiche sein. Man muss schon auch wissen, wie hoch – – Also, aus Patientensicht interessiert man sich dafür, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass man selber einen persönlichen Nutzen haben kann und wie lange der anhält. – Darf ich direkt Anschlussfragen stellen?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ja klar, okay.

**Frau Scheiderbauer:** Speziell für die PPMS hatte ich noch Fragen vorbereitet, und zwar einmal, weil ja viele Erfahrungen mit Rituximab gemacht worden sind, und ich frage mich, warum bei der Studie die Progression nicht als Einschlusskriterium genommen wurde und auch die MRT-Aktivität. Denn alles, was mir die Kliniker früher gesagt haben, wenn ich zu Rituximab gefragt habe, wie sie es einsetzen, war eigentlich, dass sie da Patienten auswählen, die einmal klinisch ein relevantes Risiko haben oder eine Progredienz schon gezeigt haben, oder eine schnelle Behinderungsentwicklung gezeigt haben, und schon eine relativ hohe MRT-Aktivität haben. Das heißt, ich habe jetzt das Gefühl, bei der PPMS-Studie, dass das Einschlusskollektiv sehr groß gewählt worden ist – ich sage es noch einmal – und die 6 Prozent Unterschied ein kleines Kollektiv ausmacht, was wahrscheinlich die sind, die profitieren, aber viel mehr Patienten eingeschlossen worden sind, von denen man befürchten konnte, dass sie nicht profitieren konnten, weil man eigentlich die Rituximab-Erfahrung dazu nicht gemacht hat. Also, das ist im Grunde eine Frage an Roche, warum das so gewählt wurde, oder auch an die Kliniker, ob sie mir Recht geben, oder das völlig anders sehen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Da fangen wir mit dem pU an. Wer möchte oder kann die Frage beantworten? – Frau Roske.

**Frau Dr. Roske (Roche):** Wir hatten damals bei Roche ein Portfolio von mehreren Anti-CD20-Antikörpern in verschiedensten Indikationen, die sich aber voneinander unterscheiden. Und die Rituximab-MS-Studien, die 2004/2006 gestartet worden sind, waren im Prinzip Proof of Concept, aber man hat vor zehn Jahren angefangen, von den chimären Antikörpern mit hoher Immunogenität auf humanisierte Antikörper zu gehen, weil die MS primär ja mit einer Monotherapie behandelt wird. Wir haben vorhin gehört, die Reaktions- und Nebenwirkungsrate bei der rheumatoiden Arthritis, das ist

meist eine Kombination von Medikamenten, und für die MS als eine chronische Monotherapie hat man sich damals für das Ocrelizumab entschieden. Die Studienergebnisse – die Studie war ja negativ für Rituximab bei der PPMS – hat man natürlich zum Anlass genommen, um sich anzuschauen: Woraus sind die Effekte, und wer profitiert am meisten? Darum geht es ja, denn man möchte ja einen Positiveffekt für die Patienten haben, die von einer PPMS betroffen sind. Das ist sozusagen in diese Studienplanung von Ocrelizumab, dem humanisierten Antikörper, dann eingegangen, weil man sich Vorteile erhofft hat sowohl für die Wirksamkeit als auch auf der Sicherheitsseite.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Herr Knoerzer hat sich jetzt gemeldet und Herr Professor Paul. Ich habe Sie gesehen, eben schon gesehen, die Frage ging auch in Ihre Richtung. – Herr Knoerzer.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Also, ich wollte nur noch einmal den Gedanken populär machen, dass man in ungleichen Beobachtungszeiten mit Time-to-event-Analysen besser fährt als mit absoluten Risikoreduktionen. Hier wäre mein starkes Plädoyer, diese Zahlen aufzunehmen. Da gibt es methodisch gute Gründe; da hätte ich sogar die leise Hoffnung, dass mir das IQWiG beispringt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. Steht jetzt im Protokoll. – Herr Professor Paul.

**Herr Prof. Dr. Paul (AkdÄ):** Es ist natürlich trotzdem bei der PPMS-Studie das große Problem, dass Sie Patienten eingeschlossen haben, die keine Progredienz haben mussten vor Einschluss bzw. vor Rekrutierung. Sie wollen einen Effekt auf die Progression zeigen, da haben Sie völlig Recht, das ist am Ende das, was klinisch relevant ist, nicht die MRT-Aktivität, sondern die klinische Progression, und wenn Sie sich die publizierten Daten anschauen, werden Sie feststellen, dass über 60 Prozent der mit Placebo behandelten Patienten auch nicht progredient waren. Frau Scheiderbauer hat es eben gesagt: Die absolute Differenz, und da tun auch die Time-to-event-Analysen nichts, das muss man einmal so sagen, wenn Sie sich einfach anschauen, wie viele Patienten haben den prädefinierten Endpunkt, Behinderungsprogression erreicht, ob der valide ist mit den zwölf Wochen, ist noch eine andere Diskussion. In beiden Gruppen finden Sie ein absolutes Delta von unter 7 Prozent, und das erklärt sich einfach durch die Tatsache, dass Sie für den primären Endpunkt und den postulierten Wirkmechanismus Ihrer Substanz nicht die adäquate Patientenpopulation rekrutiert haben.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich nehme an, dazu will man sich äußern. – Fangen wir erst einmal an im Grunde: Herr Professor Ziemssen, wollen Sie das noch einmal ansprechen, ergänzend, bevor der PU antwortet?

**Herr Prof. Ziemssen (UK Dresden/MSZ):** Ja, genau. – Ich glaube, man muss sich erst einmal überlegen, warum man so eine Studie designt, was eine pragmatische Studiendurchführung ist und wie ich auch die Qualität der Studie hochhalten kann. Und eine Dokumentation einer Studie, die nach Progression einschließt, bedeutet, dass ich sehr gute Progressionsdaten im Verlauf vorliegen habe, dass ich also wirklich nachverfolgbar, nachvollziehbar demonstrieren kann, dass der Patient im letzten Jahr schlechter geworden ist; das ist ungleich schwieriger auch in der Fläche zu gewährleisten, in den unterschiedlichen Ländern, um wirklich eine Dokumentation – – Das gibt es im EDSS für den Patienten jährlich, das ist einfach eine Utopie. Das heißt, wir haben dann viele retrospektive Beschreibungen, die halt dort sind, aber es wird sehr schwierig, so eine Studie zu dokumentieren. Dann finde ich es besser, einen breiten Einschluss zu haben und dann eben halt in der Analyse zu schauen: Sehen wir einen signifikanten Effekt, und können wir das fokussieren? Ich denke, die EMA hat das ja auch getan und hat sich mit dem Label, was Sie dann dem Ocrelizumab gegeben hat, auch fokussiert

auf die Population, die von Interesse ist, dass es eben halt nicht der stabile Patient ist, der über lange Jahre die Erkrankung gehabt hat, dass er nicht der geeignete Ocrelizumab-Patient ist. Auf der anderen Seite sehe ich es auch als problematisch an, gerade in so einem Feld wie der PPMS, wo wir halt relativ wenig Daten haben, auch was Epidemiologie angeht, da sehr stark fokussierte und auf kleine Patientenpopulationen gerichtete Studien zu haben. Ich denke, in dem Design, das wir jetzt mit der ORATORIO-Studie haben, haben wir vieles auch über die Erkrankung gelernt; und das ist besser, als wenn wir nur auf eine Gruppe eben halt fokussiert hätten.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Herr Professor Ziemssen. – Das scheint nicht völlig „unschlecht“ zu sein. – Herr Professor Paul, Sie hatten sich gerade gemeldet. Wir können jetzt kaum einen Wissensstand erstreiten und können es hier entscheiden am Tisch wahrscheinlich muss man das bei einer betrachtenden Beurteilung machen. – Herr Professor Paul.

**Herr Prof. Dr. Paul (AkdÄ):** Ganz kurz dazu, das ist sicherlich methodisch aufwendiger, den Nachweis der Progression, ob retrospektiv oder prospektiv vor Studieneinschluss zu führen als das nicht zu tun. Dass es aber möglich ist, zeigt eine Studie mit dem Biotin von einer anderen Firma, die heute nicht Gegenstand der Diskussion ist, aber dass das prinzipiell möglich ist, zeigt das Studiendesign einer Konkurrenzfirma; das ist Punkt 1. Punkt 2: Es wäre sicherlich möglich gewesen, unter Beschränkung der Rekrutierung auf progrediente Patienten insgesamt die Fallzahl erheblich zu reduzieren, weil dann hätte man den Effekt an den Patienten zeigen können, die mutmaßlich von der Substanz profitieren; das ist wahrscheinlich in der Größenordnung von 15, 20, vielleicht 25, maximal 30 Prozent der Patienten, die jetzt in der Studie eingeschlossen worden waren, und hätten damit Aufwand und auch Kosten erheblich an anderer Stelle reduzieren können.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Gut. – Das nehmen wir auch so zu Protokoll. – Herr Braune, jetzt vielleicht eine dritte Meinung dazu?

**Herr Prof. Dr. Braune (Neuro TransConcept):** Wir überblicken in unserer Datenbank 1 304 Patientenjahre mit PPMS und stellen dort fest, wenn man sich das pro Kalenderjahr betrachtet, dass über 10 Prozent der Patienten sich verschlechtern, aber wenn wir es dann über einen Zeitraum von sieben Jahren sehen, sind es immerhin 51 Prozent der Patienten. Wir möchten ja letztlich mit der Therapie erreichen, dass die Verschlechterung gar nicht erst eintritt. Mit den ganzen Schwierigkeiten, das festzustellen über den Langzeitverlauf, ist das eigentlich doch unsere Intention, und von daher, glaube ich, ist es schon gerechtfertigt, da auch mehr Entscheidungsspielraum für den behandelnden Arzt und die Patienten zu lassen, in diese Therapie nach einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung einzusteigen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank. – Ich glaube, das lassen wir so stehen. – Herr Professor Hemmer vielleicht noch ganz kurz dazu, dann der pU. Ich schaue einfach nur einmal auf die Uhr. Wir haben jetzt 12 Minuten vor 11.

**Herr Prof. Dr. Hemmer (DGN/KKNMS):** Ich wollte der Firma Roche noch mit Zahlen ein bisschen helfen, was die absolute Risikoreduktion angeht. Bei Confirm Disease Progression zwölf Wochen primärer Endpunkt, Plazebo 39,3 Prozent, unter Therapie 32,9 Prozent, also „sechskommanochwas“ Prozent absolut.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ergänzend jetzt noch einmal der pU? Ein Votum dazu? – Nichts? Okay. – So, jetzt schaue ich auf die Uhr. Wir haben 12 Minuten vor 11 Uhr. Wir müssen schauen, was wir machen. Wir haben auf der Agenda noch Herrn Eyding, Frau Fasshauer, dann

Herrn Kuhn, wir hatten das Thema Nebenwirkungen noch nicht, das würde ich gern noch einmal aufnehmen, das brauchen wir dringend noch; und das müssen wir thematisieren, insbesondere wegen der Personengruppe 3. Das wollen wir nicht vergessen und ein bisschen auf die Zeit gucken. – Herr Herr Vervölgyi, Sie hatten sich gerade auch gemeldet? – Okay. Also, fangen wir jetzt an mit Herrn Eyding, dann Frau Fasshauer, Herr Kuhn, Herr Carl. – Herr Eyding.

**Herr Eyding:** Ich habe jetzt eine Frage zur RMS2-Population. Da haben ja sowohl die AkdÄ als auch das IQWiG moniert, dass in dieser hochaktiven Gruppe auch Patienten drin sind, die mit Interferon 1a vorbehandelt worden sind, zu einem unbekanntem Anteil; das wissen wir nicht, das IQWiG schätzt das aufgrund der Verhältnisse von hochaktiv zu aktiv von den Patienten, von denen man das abschätzen kann in den Studien, also in den beiden OPERA-Studien. Die Frage 1 ist – ich halte das auch für sehr kritisch –: Wie hoch ist der Anteil von Interferon-1a-behandelten Patienten in dieser Gruppe? Auch wäre es interessant, zu wissen, wie hoch der Anteil der Interferon-1b-vorbehandelten Patienten ist in dieser Gruppe, um abzuschätzen, wie viel einen echten Switch hinbekommen haben. Und die zweite Frage ist, ob Sie eine Subgruppe nachliefern können, wo die ganzen Interferon-1a-Patienten ausgeschlossen sind. Das ist die eigentliche Zielpopulation, wo die zVT wirklich adäquat umgesetzt worden ist. Wenn das nur 20 Prozent sind, kann das trotzdem einen großen Einfluss haben, weil wir auch aus anderen Verfahren wissen, dass die Interferon-vorbehandelten Patienten in der Studie, wo Interferon die Kontrolltherapie ist, einen deutlich größeren Effekt zugunsten der Testtherapie zeigen als die, die nicht mit Interferon vorbehandelt worden sind, sodass auch dieser kleine oder dieser wie auch immer große Anteil durchaus einen maßgeblichen Einfluss auf die Einschätzung des Gesamteffektes haben könnte; das heißt, die Frage ist durchaus von großer Relevanz.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Wer antwortet? – Frau Roske. Zwei Fragen.

**Frau Dr. Roske (Roche):** Wir hatten im Vorfeld durch die G-BA-Beratung uns ja um die zVT auch der hochaktiven Population, dieser RMS2-Population, die Sie angesprochen haben, gekümmert, und uns wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie gegeben ein Wechsel der Basistherapie, wenn angemessen, und das Protokoll zeichnete für diese Therapieeinstellung und Randomisierung die Entscheidung für den Studieneinschluss ganz klar ab, dass patientenindividuell der behandelnde Arzt festzulegen hat, ob ein Wechsel angemessen ist. Wir haben keine Patienten in der hochaktiven Population, die Rebif 44 vorbehandelt sind, weil es ein Verbleiben in der Therapie gewesen wäre. Wir haben stets den Wechsel drin, und es gibt Evidenz, die sozusagen auch mit Experten im Vorfeld der Studienplanung besprochen wurde, dass man sagt, dass die Interferone durchaus unterschiedliche Wirksamkeit haben. Es gibt ja bisher wenig Evidenz, die tatsächlich diese Vergleiche in der Form gemacht haben. Wir haben uns tatsächlich für diesen Vergleich entschieden und es musste patientenindividuell festgelegt werden, dass der Studieneinschluss und der Wechsel auf Rebif 44 als angemessen gilt.

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

**Herr Eyding:** Also, verstehe ich es richtig, dass Sie das nicht nachliefern können, oder verstehe ich das falsch?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Vielleicht war die Antwort noch nicht ausreichend. Herr Eyding hat nach konkreten Zahlen gefragt. Also, der Hinweis von Frau Roske auf die zVT war schon richtig; ich habe gerade nachgesehen.

**Herr Eyding:** Der Hinweis auf die zVT ist nicht ganz richtig aus meiner Sicht, weil es eine sehr großzügige Interpretation des Wechsels ist. Es ist ja von Interferon 1a auf Interferon 1a gewechselt wor-

den; diese Patienten sind in der RMS2 noch drin. Die einzigen Patienten, die nicht mit drin sind, sind die, die mit Rebif 44 vorbehandelt worden sind. Die Patienten, die Rebif 22 bekommen haben, und die Patienten, die Avonex bekommen haben, sind in dieser Population mit drin. Das ist eine sehr großzügige Interpretation des Wechsels, weil vom gleichen Wirkstoff auf den gleichen Wirkstoff gewechselt wird, nur auf einem anderen Zugangsweg und gegebenenfalls in einer anderen Dosierung. Meiner Interpretation nach ist das nicht ausreichend. Ich würde mir wünschen, wir würden alle Patienten in einer Subgruppe sehen, wo alle Interferon-1a-Vorbehandelten ausgeschlossen sind, mindestens; ich persönlich bin sogar der Meinung, dass auch 1b eine effektmodifikatorische Komponente beinhalten könnte. Ich sehe auch Nicken auf Seiten der AkdÄ; insofern wäre wenigstens die Erfüllung der formalen Anforderung an die zVT in dieser RMS2-Population sehr wünschenswert. Und, wie Herr Vöcking schon richtig gesagt hatte, die Zahlen wären auch schon schön, zu wissen, das können Sie vielleicht jetzt schon sagen, wie viele Patienten eigentlich in der RMS2 tatsächlich mit Interferon 1a bzw. Interferon 1b noch vorbehandelt sind.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Roske, gibt es dazu Zahlen?

**Frau Dr. Roske (Roche):** Diese Population der hochaktiven ist jetzt schon eine Subgruppe der gesamten Population von RMS, das heißt, es ist eine Post-hoc-Population, die ja per se schon relativ klein ist und nur 10 Prozent der Gesamt-RMS-Population ausmacht. Wenn wir diese jetzt noch einmal aufteilen in Sub-subgruppen, dann wird es enorm schwierig, Effekte zu zeigen. Wir haben uns hier ganz strikt an die Vereinbarung mit dem G-BA aus dem Advice gehalten, diese Subgruppe klar zu definieren. Uns war an dieser Stelle wichtig, den Zusammenhang herzustellen zwischen adäquater, mindestens sechsmonatiger Vortherapie und dem folgenden, bzw. unter der Therapie erfolgten Ereignis von Krankheitsaktivität, was einen Wechsel per se möglich macht. – Den Anteil für die Interferone 1a müsste ich nachliefern.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Also können Sie auch nachliefern? Frage: Würden Sie es auch tun? Meine Bitte wäre: Wenn Sie es tun wollten im Grunde, dann relativ zügig, also as soon as possible. Okay? Nehmen wir so zu Protokoll. – Können wir Herrn Vervölgyi dazwischen nehmen? Also, ich habe gesehen, dass Nachfragen da sind. – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich wollte Herrn Eyding in einem Punkt unterstützen. Wir haben einerseits in der Dossierbewertung schon geschrieben, dass tatsächlich die Zahlen fehlen zu der Vorbehandlung von RMS2, und Sie sind auch in der Stellungnahme überhaupt nicht darauf eingegangen. Das wollte ich noch einmal betonen, weil eigentlich die Zahlen zum jetzigen Zeitpunkt schon hätten vorliegen können, und müssen meines Erachtens.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, die werden aber nachgeliefert. – Herr Eyding, Ihre Frage zwei ist noch nicht beantwortet.

**Herr Eyding:** Ja, die Frage zu Interferon-1b ist noch nicht beantwortet und die Frage, ob Sie das nachliefern können ohne die 1a-Vorbehandelten ist, glaube ich, auch noch nicht explizit beantwortet worden. Es wäre vielleicht noch ganz gut, das einmal zu hören.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Also ganz konkret, Frau Roske.

**Frau Dr. Roske (Roche):** Wir haben keine Sub-subgruppenanalysen bisher für diese Population gemacht. Wir haben die Kohorte der Hochaktiven bisher nur in der Gesamtzahl der selektierten Patienten, die dieses Kriterium erfüllt haben, einen Wechsel gehabt zu haben, selbst von Rebif 22 auf 44,



selbst von Avonex auf Rebif 44, weil dafür Evidenz vorliegt, dass Rebif 44 das stärkste Interferon ist, und wir haben keine Analysen, die noch Subgruppen dieser Subgruppe abbilden.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. Das heißt, es werden Zahlen nachgeliefert, aber nicht alle. – Herr Eyding, meine Bitte wäre, eine Bewertung von Studien machen wir später, das machen wir nicht hier in der Anhörung. Okay?

**Herr Eyding:** Ja, das habe ich jetzt gehört. Ich habe noch ein Verständnisproblem. Wie konnten überhaupt Rebif-44 vorbehandelte Patienten in dieser hochaktiven Population drin sein? Sie haben ja nach McDonald-Kriterien eingeschlossen, das ist ein Schub im letzten Jahr, und mit Bildgebungspaarparameter; Ausschlusskriterium der Studie ist, dass ein inadäquates Ansprechen nicht möglich ist. Aus meiner Sicht könnten eigentlich gar keine Patienten, die mit Rebif-44-Vorbehandlung den adäquaten Kurs gehabt haben und nicht auf ein Ansprechen angesprochen haben, in dieser Studie eingeschlossen worden sein. Aber das scheint hier offensichtlich der Fall gewesen zu sein. Wie passt das zusammen?

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

**Frau Dr. Roske (Roche):** Die Studien sind als RMS-Studien geplant gewesen, sodass primär keine Unterscheidung zwischen hochaktiv, wie sie jetzt im Dossier darzustellen war, und nicht hochaktiv, sondern aktiv, das heißt Behandlungsbedürftigkeit, abgebildet worden sind. Diese Post-hoc-Subpopulation der Hochaktiven ist ausschließlich nach dem G-BA-Hinweis passiert. Es gab Analysen für die EMA-definierten Subgruppen, die „hochaktiv“ anders definieren als sozusagen nach dem Advice passiert ist, und diese vier Subpopulationen inklusive der hochaktiven nach der EMA-Definition zeigt signifikante Vorteile für Ocrelizumab.

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

**Herr Eyding:** Sie sagen ja selber, dass das patientenindividuell entschieden worden sein musste und sagen auch, dass Rebif 44 in dieser Studie immer eine angezeigte Therapie gewesen sein muss. Das schreiben Sie im Dossier. Wenn Patienten unter einem adäquaten Kurs die Einschlusskriterien erfüllen und Schübe haben, kann ich mir das nicht vorstellen, dass das Rebif 44 eine angezeigte Therapie sein soll, auf die Sie in der Studie die Patienten dann gegebenenfalls randomisieren. Das habe ich einfach noch nicht verstanden, das müssen Sie mir vielleicht noch einmal erklären.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Roske, versuchen Sie es noch einmal und dann Herr Professor Ziemssen. – Wir müssten hier darauf achten und wir können Fragen stellen. Unsere Bewertungen machen wir später in einem zweiten Schritt. – Frau Roske.

**Frau Dr. Roske (Roche):** Ich versuche es, ganz kurz zu machen. – Der behandelnde Arzt musste festlegen, ob eine Behandlung mit Rebif 44 angemessen ist. Die Entscheidung oblag ausschließlich dem Prüfarzt und nicht Roche an dieser Stelle.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. Danke für die Antwort. – Herr Professor Ziemssen.

**Herr Prof. Ziemssen (UK Dresden/MSZ):** Ich würde jetzt auch noch mal als Prüfarzt eben halt sagen, das Kriterium – wir kennen ja in den Studien nicht hochaktive oder aktive Patienten, sondern der Patient musste in den letzten zwölf Monaten einen qualifizierenden Schub haben, um sich für die Studienteilnahme zu qualifizieren. Und man muss sagen, dass es bei der Studie ja so war, dass der

Arzt schon als Therapiealternativen andere hochaktive Substanzen zur Verfügung hatte. Also zum Studienstart hatten wir Fingolimod, hatten wir eben Natalizumab zur Verfügung, das heißt der Arzt musste entscheiden: Nehme ich den Patienten in die Studie mit einem signifikanten Risiko, dass er eben Rebif 44 als Vergleichstherapie bekommt, oder nehme ich halt die Therapieoptionen, die zu dem Zeitpunkt auch zur Verfügung gestanden haben? Und der Patient wurde auch explizit in einem halben Abschnitt im Informed Consent darüber aufgeklärt, dass eben halt andere Therapieoptionen da sind und dass eben halt das Risiko besteht, dass Rebif 44 behandelt werden kann. Das ist klar auch mit dem Patienten zu kommunizieren und individuell dann zu finden.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. Danke für die Erklärung. – Jetzt habe ich auf der Agenda Frau Fasshauer.

**Frau Dr. Fasshauer:** Also, hier möchte ich aber doch widersprechen, ich meine Rebif als Risiko zu bezeichnen, wenn hier wirklich ein Schub im vergangenen Jahr oder eine MRT-Veränderung ausreichend war, um einzuschließen; das ist ja doch nicht korrekt. Mich interessiert hier natürlich auch, Ocrelizumab depletiert natürlich lang anhaltend; in klinischen Studien betrug die mediane Zeit der Repletion 72 Wochen. Wir haben in der Zwischenzeit, wenn Patienten in der Studie waren, natürlich weiterbehandelt, mindestens ein-, zweimal. Und mich interessiert natürlich: Was ist da in den Langzeitdaten geworden, Antikörpermangelsyndrom zum Beispiel. Was ich hier auch, weil ich sonst sicher nicht mehr dran komme – noch mal wissen möchte, ist die Wirkung nicht nur auf die Immunglobuline, sondern auch auf die Lymphozyten, auf die neutrophilen Granulozyten. Mich hat erstaunt, dass die Daten für das Beta-Interferon schlechter sind, also dass da wirklich die Verminderung der Lymphozyten deutlicher war als unter Ocrevus und dass Gleiche auch bei den neutrophilen Granulozyten. Da muss ich nachfragen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wer kann darauf antworten? – Herr Wernsdoerfer.

**Herr Dr. Wernsdoerfer (Roche):** Was Sie sagen, ist vollkommen richtig, es dauert im Median 72 Wochen, bis die Zahl der B-Zellen sozusagen wiederhergestellt ist, zumindest bis zum niedrigen Normniveau. Wir wissen inzwischen aus der Nachbeobachtung der Zulassungsstudienpatienten, die inzwischen bis zu vier Jahre nachbeobachtet sind, was ja auch präsentiert wurde bei der AAN dass sich das Risikoprofil überhaupt nicht verändert. Also, die Patienten bleiben so, was die Wirksamkeit angeht, stabil, auf dem einmal erreichten Niveau verbessern sich zum Teil sogar und auch, was Nebenwirkungsrisiken angeht, inklusive auch Malignitäten, sind hier keinerlei neue Signale im Langzeitverlauf bislang zu erkennen. Wir nehmen das Thema natürlich sehr ernst und haben zusammen die mit der Zulassungsbehörde einen Risikomanagementplan ausgearbeitet, der natürlich explizit hier in puncto Langzeitdaten weiter guckt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, danke für die Antwort. – Professor Paul, Sie hatten sich zwischenzeitlich einmal ansatzweise gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Paul (AkdÄ):** Nur einen ganz kurzen Punkt zur Diskussion von eben, das wurde ja auch von Herrn Eyding, und auch von Herrn Ziemssen kommentiert. Ich denke, die Versuche, jetzt hier mit aktiver oder nicht aktiver MS und der Rebif-44-Problematik umzugehen, zeigen eigentlich eines sehr deutlich, nämlich dass das Studiendesign diesbezüglich schon, ich sage einmal, unzulänglich war. Es ist auch problematisch, wenn Sie die Entscheidung, ob jemand da noch einmal auf Rebif 44 randomisiert wird, dem Prüfarzt oder dem Patienten überlassen. Das birgt erhebliches Verzerrungspotenzial, wenn ein Patient, der auf einem Interferon, ich sage einmal, völlig egal, welches,

Krankheitsaktivität hat, egal ob hochaktiv oder nur ein bisschen aktiv oder so etwas, eine 50-Prozent-Chance hat, noch mal auf ein Interferon randomisiert zu werden, also auf eine Substanz, die ihm im Vorfeld der Studie schon nicht geholfen hat. Das heißt, Sie hätten streng genommen, wenn Sie als Vergleichsarm zu Ocrelizumab ein Interferon wählen, hätten Sie Interferon-vorbehandelte Patienten komplett ausschließen müssen und hätten eigentlich nur unbehandelte und zum Beispiel zu dem Zeitpunkt mit Glatirameracetat vorbehandelte Patienten einschließen dürfen, um genau dieses Problem nicht zu haben, was Sie jetzt nämlich argumentativ haben.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** So, das war nun nicht nur eine kurze, sondern eine längere Bemerkung, die im Grunde veranlasst, dieses ganze Thema wieder aufzugreifen. Ich meine, wir können uns noch stundenlang hier unterhalten über Fragen zum Studiendesign usw. nachdem die verschiedenen Punkte jetzt benannt worden sind. Aber irgendeine Frage der Bewertung in einer weiteren nachfolgenden Sitzung, da müssen wir schauen, wie wir damit umgehen etc.

Aber Herr Knoerzer, ich gebe Ihnen trotzdem Gelegenheit, jetzt wieder etwas dazu zu sagen. Sie sind ja im Grunde provoziert worden. Wenn es geht, jetzt kurz.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Dann mache ich es ganz kurz.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Nein, Sie haben als pU immer im Grunde die Gelegenheit, sich so zu äußern, wie Sie es für richtig halten; also ich schneide Ihnen hier nie ein Wort ab bei einer Anhörung. – Okay.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Danke. – Also, das Studiendesign wurde gewählt, da standen die hochaktiven Patienten als eine Teilpopulation gar nicht als separate Frage im Raum. Das war, wie Frau Roske es vorher gesagt hat, ein Wunsch, eine Bitte, ein Hinweis vom G-BA, wir haben das versucht, post-hoc zu machen und, natürlich ist, wenn es eine Post-hoc-Anfrage gibt, das Studiendesign nicht optimiert auf beide Subpopulationen; das ist ja klar.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, danke. – So, jetzt gehe ich nach der Liste hier vor. Jetzt bin ich froh, dass Herr Kuhn endlich einmal dran kommt. Vielleicht, Herr Kuhn, können Sie gleich ein Thema von mir mitnehmen, Thema Nebenwirkungen, weil wir das Thema neben vielen anderen thematisieren. – Herr Kuhn Sie sind dran.

**Herr Kuhn:** Das wollte ich ansprechen, das Thema Nebenwirkungen. Sie haben ja Ocrelizumab auch bei rheumatoider Arthritis und bei systemischem Lupus erythematoses untersucht in einem extensiven Phase-III-Studiendesign, und alle diese Studien wurden in toto beendet, weil opportunistische Infektionen aufgetreten sind. Also, das reicht von Pneumocystis jiroveci über Histoplasmose bis zu systemischen Candidiasis-Fällen. Die EMA diskutiert das im EPAR, also ausführlich, und macht da hauptsächlich die Risikofaktoren Alter und Komorbiditäten verantwortlich. Wir sehen ja auch in der Studie bei RMS – das IQWiG hat es ausgeführt –, dass für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse eine Effektmodifikation vorliegt, dass ältere Patienten unter Ocrelizumab mehr Nebenwirkungen haben als unter Rebif im Vergleich zu jüngeren Patienten. Kann es sein, dass Sie diese opportunistischen Infektionen bei MS nur deswegen nicht sehen, weil Sie nur Patienten unter 55 Jahren eingeschlossen haben?

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

**Herr Dr. Wernsdoerfer (Roche):** Die von Ihnen angesprochenen Studien in rheumatoider Arthritis und zum Beispiel auch Lupus, das waren praktisch durchweg Patienten, die eine begleitende immunsuppressive Therapie hatten und in der Regel Methotrexat. Wir haben quasi dann zusammen auch mit den entsprechenden Behörden dieses Studienprogramm eingestellt, weil wir diese Komedikation für zu riskant hielten und haben Ocrelizumab wie zum Beispiel bei MS jetzt nur als Monotherapie weiterentwickelt; da sehen wir dieses Risiko bislang nicht.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay? – Ich würde die Frage gern noch weitergeben an die Kliniker. Ich halte den Punkt für wichtig, insbesondere auch wegen der Nutzenbewertung des IQWiG, Personengruppe unter c) im Grunde, da kommen wir zum geringeren Nutzen wegen der Nachteile. Also es geht darum, wie die Kliniker die Situation insgesamt sehen – Herr Professor Hemmer, fangen Sie an?

**Herr Prof. Dr. Hemmer (DGN/KKNMS):** Also, ich würde eigentlich gern mit einer Frage an Herrn Wernsdoerfer stellen. Sie haben ja das Signal unter Rituximab nicht gesehen mit opportunistischen Infektionen in dem Ausmaß. Glauben Sie denn, was das Potenzial der Nebenwirkungen angeht, dass sich Ocrelizumab von Rituximab signifikant unterscheidet, oder was war der Grund, warum Sie Ocrelizumab dann bei diesen Indikationen nicht mehr weiterverfolgt haben?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Fragen untereinander sind eher selten, aber Herr Wernsdoerfer, Sie haben trotzdem die Gelegenheit.

**Herr Dr. Wernsdoerfer (Roche):** Zum einen haben wir die Entscheidung, Ocrelizumab zu entwickeln, in der MS getroffen, wie es Frau Roske vorhin auch schon ausgeführt hat, weil es zum damaligen Zeitpunkt als opportun erschienen, einen humanisierten Antikörper zu entwickeln und die geringere Immunogenität auszunutzen. Man sieht unter Rituximab durchaus auch opportunistische Infektionen, gerade auch, weil diese Patienten häufig Rituximab nicht als Monotherapie haben, sowohl im onkologischen als auch zum Beispiel im rheumatologischen Bereich, also insofern kann ich da, ehrlich gesagt, den Unterschied nicht erkennen, aber unsere Entscheidung, Ocrelizumab nicht weiterzuentwickeln, denke ich, war bisher eine verantwortungsvolle und auch im Sinne der Patienten.

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

**Frau Dr. Wagle (Roche):** Ich möchte einfach gern noch einmal die Zeit nutzen, um über Ocrelizumab zu sprechen und nicht über Rituximab. Wir stehen wirklich gern für Fragen zu Rituximab detailliert zur Verfügung, aber eben sollte doch heute im Rahmen der Anhörung des Nutzenbewertungsverfahrens Ocrelizumab, und nicht Rituximab Gegenstand der heutigen Anhörung sein.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Formell richtig, gut. – Frage trotzdem zu Nebenwirkungen, Herr Professor Ziemssen.

**Herr Prof. Ziemssen (UK Dresden/MSZ):** Ich denke, man muss grundsätzlich da bei solchen Infusionstherapien zwei Dinge unterscheiden. Das eine sind natürlich Nebenwirkungen, die potenziell im Verlauf, eben halt aufgrund des Wirkmechanismus, was Frau Fasshauer ja erwähnt hat und was Herr Kuhn eben auch erwähnt hat, aufzutreten, was auftreten kann. Da sehen wir ja erfreulicherweise jetzt auch mit den Langzeitdaten, die beim AAN vorgestellt wurden, dass wir keine Zunahme, jetzt auch über die Zeit schwerer Infektionen sehen. Wir sehen eben halt: MS-Patienten haben Infektionen, aber wir sehen jetzt nicht darunter, dass sich das häuft, wie wir auch schon in den ersten zwei Behandlungsjahren gesehen haben. Das Zweite sind natürlich die Infusionsnebenwirkungen, wobei natürlich

eine Infusionsnebenwirkung eben halt eine Nebenwirkung ist, die bei einer regelmäßigen Therapie an zwei Tagen des Jahres auftreten kann. Also das, was auch vom IQWiG beschrieben worden ist, sind eben halt Unverträglichkeiten, leichte Infusionsreaktionen, oder bis mittelgradige Infusionsreaktionen, die dann aber auf den Tag der Infusion halt beschränkt sind. Wir haben jetzt im Rahmen des Studienprogramms und jetzt auch der Post-Zulassung schon 150 Patienten seit – jetzt natürlich nicht die 150, aber eben halt – über sechs Jahre jetzt behandelt, also auch im Rahmen der Zulassungsstudie sind da einige Patienten mit dabei, und wir hatten jetzt einen Patienten bei der Infusion, wo wir dann die Infusion für eine halbe Stunde unterbrechen mussten aufgrund einer Infusionsreaktion. In der Regel ist es so, dass die Infusionsreaktionen mit der jetzt auch vorgeschlagenen Prämedikation Antihistaminikum und mit der niedrig dosierten Prednisolon-Therapie eigentlich die Seltenheit sind bei den Patienten.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich habe noch eine ergänzende Frage. Laut dem EPAR kann es doch ein Tumorrisiko geben. Ist Ihnen so etwas begegnet, oder wie sieht das aus?

**Herr Prof. Ziemssen (UK Dresden/MSZ):** Wir haben die – es sind ja jetzt auch im Nachgang mit den neuen Daten, auch bei der AAN in Los Angeles – Analysen, die das mit anderen Kohorten vergleicht, zum Beispiel das dänische MS-Register ist sehr gut, weil das eben halt mit dem dänischen Krebsregister in Zusammenhang gebracht worden ist, und wenn man diese Daten epidemiologisch vergleicht, was eben halt beim Kongress vorgestellt wurde, sehe ich jetzt auch im langfristigen Verlauf kein Signal. Natürlich, deswegen sind diese Langzeitstudien auch so wichtig, die sowohl FDA als auch EMA fordern, aber im Moment ist das, was wir dort an Epidemiologie sehen, kein Signal.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Herr Professor Hemmer. – Herr Professor Braune, ich würde Sie aber auch noch gern zu diesem Thema hören. – Herr Professor Hemmer.

**Herr Prof. Dr. Hemmer (DGN/KNMS):** Ganz kurz zu den Infusionsreaktionen. Ich denke, das ist im Alltag kein Thema; das sehe ich jetzt nicht als wirklich relevant an. Was ich schon als relevant ansehe, das sind die möglichen Langzeiteffekte von der B-Zelldepletion. Unsere Erfahrung ist, dass insbesondere im höheren Alter diese Repletion länger dauert und zum Teil gar nicht mehr komplett stattfindet. Ich denke, die Frage des Langzeittumorrisikos und vor allem des Infektionsrisikos wird man nur über entsprechende Nachbeobachtungen belegen oder ausschließen können. Ich glaube nur, von den Erfahrungen, was die Vergangenheit zeigte, ist es sehr wahrscheinlich, dass auf lange Sicht – ähnlich wie, – ich führe jetzt leider noch mal das Rituximab an –, was in der Langzeittherapie insbesondere bei älteren Patienten das Thema Infektionen ein alltagsrelevantes Thema werden wird.

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

**Herr Prof. Dr. Braune (Neuro TransConcept):** Ich kann nicht viel mehr beitragen außer meine beiden Vorredner, weil uns persönlich die Langzeiterfahrungen fehlen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, gut. – Abschließend noch Herr Professor Paul, von Ihnen noch etwas?

**Herr Prof. Dr. Paul (AkdÄ):** Ich kann dem nur zustimmen, ich denke, die Frage Malignom, Risiko, opportunistische Infektionen kann aktuell nicht beantwortet werden.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, gut. – Agenda jetzt Herr Carl.

**Herr Dr. Carl:** Ich habe noch zwei Fragen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich versuche jetzt, etwas Druck zu machen. Ich schaue einmal auf die Uhr. Wir können auch bis heute Nachmittag hier noch sitzen, okay. Ich habe Zeit. – Herr Carl.

**Herr Dr. Carl:** Zum einen noch einmal zur PPMS: Gibt es Informationen darüber, ob die PPMS-Patienten im Vorfeld immunologische Behandlungsversuche bekommen haben? Das sind ja Patienten, die so auf Halde, sagen wir einmal, liegen und bei denen nun doch als Verzweiflungstat ab und zu Maßnahmen getroffen werden; erste Frage.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Es antwortet Frau Roske.

**Frau Dr. Roske (Roche):** Ja, es gab bei einzelnen Patienten – die Zahl ist gering – Vortherapieversuche mit Glatirameracetat und auch Interferon.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Ziemssen ergänzend.

**Herr Prof. Ziemssen (UK Dresden/MSZ):** Ich glaube, wir müssen sehen, wenn wir die Versorgungslandschaft in Deutschland anschauen, ist das regional sehr unterschiedlich. Bei uns im Zentrum haben wir zum Beispiel keine Off-label-Behandlung, zum Beispiel bei PPMS gemacht, das sind alles native Patienten, weil ich eine nicht zugelassene Medikation dann als eine Gefährdung für den Patienten ansehe, aber wir haben zum Beispiel auch im Early-Access-Programm des Ocrelizumabs Patienten gehabt, die mit Natalizumab behandelt worden sind, das ist ja auch einer der Take-over-PML-Fälle, die unter Ocrelizumab aufgetreten sind, ganz fatal, dass ich eben ein Off-label-Patienten mit Natalizumab behandelt habe, weil der eben eine Komplikation entwickelt hat, bevor er dann auf Ocrelizumab umgestellt wurde.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ergänzung, aber kurz.

**Herr Dr. Wernsdoerfer (Roche):** Zu diesem genannten Compassionate-Use-Programm: Wir haben bei den Patienten die Vortherapien erhoben, und es gibt ungefähr 40 Prozent der Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt eine Vortherapie hatten, genau wie Herr Professor Ziemssen sagte, und wir werden die Ergebnisse bei der DGN auch präsentieren.

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

**Herr Prof. Dr. Braune (Neuro TransConcept):** Bei uns im Register sind 89 Prozent der Patienten nie behandelt worden.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Carl, Antwort ausreichend?

**Herr Dr. Carl:** Jawohl. – Dann meine zweite Frage, wenn es erlaubt ist. Gibt es eine klinische Korrelation zu den erhobenen MRT-Befunden, beispielsweise Hirnvolumenreduktion bei der PPMS, korreliert das miteinander mit den nicht Bein-betroffenen Funktionen der Patienten, also Armfunktion, Depression, Hirnorganik vor allem?

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

**Frau Dr. Roske (Roche):** Wir haben diesen Zusammenhang nicht untersucht, weil bildgebende Verfahren, insbesondere Hirnvolumen, im Rahmen der Nutzenbewertung nicht als patientenrelevanter Endpunkt angesehen wurden.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, nehmen wir zur Kenntnis. – Ich habe auf der Agenda jetzt nichts mehr. – Dann Herr Eyding noch einmal?

**Herr Eyding:** Ich habe noch eine kurze methodische Frage zu den OPERA-Studien; die geht wahrscheinlich an Herrn Knoerzer. Es geht um die Behinderungsprogression und die Imputation. Wenn ich es richtig verstanden habe, sind ja nur dort Imputationen notwendig, wenn Patienten die Studie abgebrochen haben und die Behinderungsprogression eben nicht mehr nach den 24 Wochen bestätigt werden konnte. Bei den Patienten, die sozusagen gegen Studienende ihre erste Progression hatten und dann eine Bestätigung erst nach Studienende bekommen haben, die waren dann in der Nachbeobachtungsphase. Und da tritt dann auch gar nicht der Bedarf auf, irgendwelche Zensierungen vorzunehmen oder Imputationen durchzuführen. Verstehe ich das richtig, weil Sie sprechen im Dossier immer nur von den Abbrechern, aber Sie sprechen nicht von den Patienten, die hier sozusagen gegen Ende, also Woche 96 sozusagen, ihr erstes Ereignis haben, also ihre Behinderungsprogression, zu der dann die Bestätigung noch getroffen werden muss, eben 24 Wochen später. Diese Patienten sind alle oder fast alle in der Nachbeobachtungsphase abgedeckt worden. Ist das richtig?

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

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Es ist egal, wann das war. Für die RMS gab es überhaupt keine Mutationsstrategie.

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

**Herr Eyding:** Jetzt bin ich verwirrt. Sie haben ja für die OPERA-Studien doch mit und ohne Imputation für die Behinderungsprogression differenziert, einmal dass die Zensierung – –

(Zuruf: Oratorium-Studie, PPMS!)

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Meine Bitte wäre, jetzt nicht irgendwelche Selbstgespräche zu führen, sondern wenn, dann sich offiziell zu äußern, auch für das Protokoll; das geht auch in Richtung pU. – Herr Knoerzer? Oder wer will von Ihnen antworten? Weil Sie da jetzt so untereinander diskutieren. – Herr Knoerzer.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Es tut mir leid für die Verwirrung. Das war, um uns kurz abzustimmen, in der Oratorium-Studie wurde imputiert, und in den beiden OPERA-Studien für die primären Endpunkte wurde nicht imputiert.

**Herr Eyding:** Ja, Sie haben sich für die Strategie entschieden, aber es gibt ja das Problem trotzdem, dass Sie dann alle Patienten, die keine bestätigte Progression haben, als Non-Responder gewertet haben. Das haben Sie ja trotzdem so gemacht. Also, es gibt ja durchaus auch die Möglichkeit, das nicht so zu machen, und die eben halt als Responder zu werten. Dafür haben Sie sich entschieden, das nicht so zu machen. Meine Frage ist jetzt: Wenn Sie keine Daten zu der Behinderungsprogression haben, nach Studienende sozusagen, dann sind die in dieser 24-Wochen-Phase trotzdem noch nachbeobachtet worden, und dafür haben sie dann auch Daten für die Progression? Das heißt, da haben wir keine oder wenige Patienten, die sozusagen zensiert worden sein mussten. Ist das richtig? Also, ich verstehe Ihre Studie richtig: Sie haben bis in der Woche 96 die Doppeltblindphase und dann

gibt es eine Nachbeobachtungsphase. In dieser Nachbeobachtungsphase haben Sie dann eben zum Beispiel Behinderungsprogressionen bestätigen können, und diese Patienten sind tendenziell auch nicht zensiert worden, weil man dafür Daten hat. Das heißt, sie haben nicht sehr viele Patienten, die Sie als Non-Responder werten, die keine Behinderungsprogressionsbestätigung am Ende der Studie hatten, weil die eben noch in der Nachbeobachtungsphase nachbeobachtet wurden. Habe ich das so richtig verstanden oder haben Sie mich richtig verstanden?

(Heiterkeit)

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Knoerzer, versuchen Sie einmal eine Antwort darauf. Ich kann es zwar nicht mehr verfolgen, wir müssten nur, Herr Eyding, hier aufpassen, Methodendiskussion können wir später noch bewerten etc. pp., sondern wir haben hier die Anhörung zu machen, wir können Fragen richten an den pU, die können beantwortet werden; aber Bewertungen oder so sind nicht Angelegenheit in dieser Stunde hier. – Herr Knoerzer.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Ich muss gestehen, ich bin nicht ganz sicher, ob ich es verstanden habe. Ich versuche einmal eine Antwort. Also, die Daten, die aus der Nachbeobachtungsphase kommen, die kamen ja später als die Daten für die pivotale Auswertung. Deswegen wäre es in meinem Verständnis so, dass die dann nicht mit drin sind.

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

**Herr Eyding:** Ich habe noch eine ganz kurze Nachfrage andersherum gestellt: Was haben die Patienten in der Nachbeobachtungsphase da bekommen, welche Behandlung, sind sie auf ihrer ursprünglichen Bahn geblieben bzw. ihrer Zuteilung; sie sind zwar entblindet worden, oder gab es ein Cross-over, oder was haben die da bekommen?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Roske, versuchen Sie zu antworten. Frau Scheiderbauer aber sonst würde ich Sie bitten, ich habe den Eindruck, dass Sie eben die Studienanlage verstanden haben, sonst vielleicht Herr Eyding.

**Frau Dr. Scheiderbauer:** Das wäre ja meine Frage ja gewesen, aber ich hätte sie anders formuliert; vielleicht ist es dann klarer. Darf ich das noch einmal tun?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. Dann versuchen Sie einmal, die Antwort so zu formulieren, dass vielleicht nicht nur der pU, sondern auch wir sie verstehen.

**Frau Dr. Scheiderbauer:** Also, das Studiendesign hat vorgesehen, 96 Wochen Behandlungsdauer, aber mindestens 120 Wochen Nachbeobachtung, und es ging um PPMS und ORATORIO; aber die Mindestdauer galt nur, wenn mindestens 253 bestätigte Fälle vorlagen. Und wenn zu diesem Zeitpunkt nicht, dann hätte die Studie vorgesehen, noch länger nach zu beobachten, das heißt diese 253 Fälle hätten Sie vorlegen müssen, deswegen habe ich von Anfang an oder seit ich das kapiert habe, diese Nutzenbewertung, warum sind überhaupt fehlende Daten ersetzt worden? Das hat Herr Eyding gemeint, das hätte gar keine geben dürfen, eigentlich.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Jetzt versuchen wir, diese Frage zu beantworten, in der Hoffnung, dass das in die Richtung geht, Herr Eyding, die Sie avisiert haben. – Frau Roske.

**Frau Dr. Roske (Roche):** Wir reden hier gerade über zwei verschiedene Indikationen. Herr Eyding redet von der RMS, wo nicht imputiert wurde, wo Studienende auch Cut-off ist für die Analysen, und



Frau Scheiderbauer, Sie reden von der PPMS, die per se ja länger beobachtet wurde, 120 Wochen, und wo imputiert wurde, was im Vorfeld mit der EMA besprochen wurde, weil aufgrund des Kontinuums der PPMS als sinnvoll betrachtet wurde, dass man nicht davon ausgeht, dass Patienten, die die Studie abbrechen – und Abbruchgründe sind ja primär nicht ausreichende Wirksamkeit oder Nebenwirkungen, die unerwünscht sind, dass die von der Behandlung weiter profitieren und daher ist für die PPMS imputiert worden. Über die Nachbeobachtung würden wir jetzt hier im Zusammenhang mit der Nutzenbewertung nicht sprechen, weil das Studienende und die Daten des Dossiers für diesen Prozess, wie ich glaube, die relevanten sind.

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

**Frau Dr. Scheiderbauer:** Also, das bedeutet, Sie haben einfach die Studie schneller geschlossen, weil es hätte ja jetzt sozusagen für jeden Patienten nur noch ein halbes Jahr gedauert mit 24 Wochen Bestätigung. Mehr will ich nicht mehr dazu sagen, ich will das auch nicht ewig ausbauen.

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

**Frau Dr. Roske (Roche):** Also, bei der ORATIO für die PPMS wurden die Patienten über die 120 Wochen hinaus noch weitere zwölf Wochen verblindet weitergeführt und dann entblindet weiter beobachtet, und natürlich liegen dafür erste Ergebnisse vor. Man sieht, dass der Effekt, gerade was die Behinderungsprogression betrifft, am Ende der verblindeten Phase – das ist dann Woche 144 – den Effekt bestätigt und das obere Konfidenzintervall von 0,98 auf 0,90 sogar absinkt und damit den werttragenden Effekt auf die Behinderungsprogression nachhaltig zeigt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Eyding war das jetzt so auch in Ihre Richtung gehend? Genickt. Okay. – Dann habe ich auf der Agenda jetzt noch Frau Teupen und Herrn Carl, und dann sollten wir einmal den Versuch unternehmen, wo man etwas zusammenbinden kann. – Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Nur ganz kurz, noch einmal vielleicht zu einem anderen Teil, zur Lebensqualität. Sie haben ja gesagt, die Behinderungsprogression ist enorm von Vorteil für die Patienten. Wir sehen ja insgesamt in der Nutzenbewertung keine signifikanten Unterschiede insgesamt für die Summen-Scores. Können Sie da etwas dazu sagen, wie Sie das einschätzen? Oft liegen bei der PPMS gar keine verwertbaren Daten vor. Vielleicht können Sie das noch mal kurz erläutern.

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

**Frau Dr. Roske (Roche):** Wir haben in der Stellungnahme umfangreich beschrieben, warum wir die Rücklaufquoten und die 70-Prozent-Hürde als genommen sehen und damit auch Daten vorliegen haben. Es sind umfangreich in den Studien Lebensqualitätsdaten erhoben worden, bei der RMS haben wir für die nicht hochaktive Population einen geringen Zusatznutzen, bei der körperlichen Funktionalität mit einer MID von 5, die mit dem G-BA abgestimmt war und in den anderen Verfahren adäquat akzeptiert wurde, wir sehen auch für diese Population in der RMS für die körperliche Funktionsfähigkeit körperliche Schmerzen, Vitalität und psychisches Wohlbefinden, also in Subskalen des FS-36 signifikante Vorteile für Ocrelizumab. Und wenn wir jetzt auf die PPMS gehen, um da die Lebensqualität noch abzubilden, auch da sehen wir, dass die 70-Prozent-Hürde genommen ist, wenn man die betrachtet, die in der Lage waren, Fragebögen noch auszufüllen, die Drop-out-Rate, also die Abbruchrate in der PPMS-Studie war unerwartet hoch, insbesondere beim Best-Supportive-Care-Arm und wir sehen hier Vorteile im Gesundheitszustand und bei der Lebensqualität, auch beim SF-36 Fünf-Punkte-Hürde wieder mit Vorteilen für körperliche Schmerzen, Vitalität, soziale Funktionsfähig-

keit und psychisches Wohlbefinden. Also, wir sehen durchaus, dass die Effekte, die sich auf die Behinderungsprogression und auch die Fatigue widerspiegeln und das gute Sicherheitsprofil in der Lebensqualität niederschlagen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. Danke, Frau Roske. – Herr Knoerzer, ergänzend?

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Eine ganz kurze Ergänzung, warum haben das IQWiG und wir da eine unterschiedliche Sicht auf die Dinge? Unsere Sicht auf die Dinge ist, dass wir nur die Patienten berücksichtigen können, die zu dem Zeitpunkt in der Studie sind, also die Fragebögen auch ausfüllen können. Das IQWiG sagt, wir müssen es basieren auf die, die zum Studieneinschluss da waren; da kommen die unterschiedlichen Prozentzahlen her.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ausreichend, Frau Teupen? – Okay. Dann Herr Carl.

**Herr Dr. Carl:** Mir geht es noch einmal um die unterschiedlichen Ersetzungsstrategien bei der PPMS, bei den Drop-outs hier. Gibt es von Ihrer Seite aus ergebnisunabhängige rationale Gründe, eine von beiden Ersetzungsstrategien zu bevorzugen?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ja, bitte, Frau Roske.

**Frau Dr. Roske (Roche):** Die Ersetzungsstrategie 2, die wir als Imputation im Dossier beurteilt haben, hat sowohl klinische als auch methodische Aspekte. Ich würde den klinischen Part übernehmen und dann gern dem Dr. Knoerzer das Wort weitergeben wollen, wenn Sie es gestatten, Herr Vorsitzender?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ja klar.

**Frau Dr. Roske (Roche):** Wir haben bei der PPMS ein Kontinuum: Wir haben die stetige Behinderungsprogression. Ich habe das im Vorfeld schon gesagt, man geht davon aus, dass die Patienten, die eine Behinderungsprogression innerhalb der Studie zeigen, gemessen an der EDSS-Skala, das sind ja Ein-Punkte-Zunahme unter 5,5 und 0,5 Punkte, also ein halber Punkt über 5,5, dass diese Patienten aufgrund des Kontinuums nicht auf ihren Ausgangswert zurückkommen. Daher wurde die Imputation, also die Akzeptanz, dieser Fortschritt, die Behinderungsprogression verbleibt als die medizinisch vertretbare und sinnvolle mit der EMA besprochen und auch für den primären Endpunkt so entsprechend festgelegt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Danke für die Antwort; okay. – Ich schaue in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Herr Knoerzer. Ergänzung, keine Frage, sondern Ergänzung.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Ich würde gern den Ball, den Frau Roske in meine Richtung geschubst hat, noch schnell aufnehmen. Wenn es so ist, dass wir einen progredienten Verlauf annehmen müssen, dann ist die vernünftigste Ersetzungsstrategie – Frau Roske hat es angedeutet –, dass wir erwarten müssen, dass es dem Patienten, zu seinem Nachteil leider, weiterhin schlechter geht. Das ist ein vernünftiges Maß; wir haben ja auch weitere, ich sage einmal, Analysen beigelegt, das IQWiG hat die auch bewertet. Wir glauben, dass diese mit der Imputation die vernünftigste ist, die die meiste Information enthält, weil bei den anderen darf die Information weg, zumindest dass es mal eine ursprüngliche Progression gab, und diese Sensitivitätsanalysen, die zeigen zumindest numerisch alle in die gleiche Richtung. Sie sind sie nicht signifikant, das braucht uns auch nicht wundern, denn wir haben ja Informationen weggeworfen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, danke. – Herr Professor Groß.

**Herr Prof. Dr. Groß (AkdÄ):** Imputation oder nicht Imputation sind zwei Endstrecken, das heißt der echte Wert liegt irgendwo dazwischen. Wenn der Effekt ein robuster wäre, dann wäre in beiden Fällen ein signifikanter Effekt zu verzeichnen gewesen. Hier ist es eben nur ein signifikanter Effekt mit Imputation. Der wahre Wert liegt zwischen beiden Extremen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Das nehme ich so zur Kenntnis. Noch ein Kommentar vom pU? – Frau Wagle.

**Frau Dr. Wagle (Roche):** Diese Vorgehensweise, die wir angewandt haben, war präspezifiziert und auch initial mit der EMA abgestimmt. Numerisch zeigt der Effektschätzer immer ins Positive.

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

**Frau Dr. Wagle (Roche):** Bei der Imputationsstrategie, die wir anwenden.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Gut, lasse ich so stehen, steht im Protokoll, muss bewertet werden. – Herr Vervölgyi, haben Sie noch einen Kommentar?

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich wollte nur noch kurz auf zwei Dinge eingehen, einmal auf die 70-Prozent-Regel, warum wir da eigentlich unterschiedliche Herangehensweisen haben. Das liegt halt daran, dass man versuchen möchte, den initial geplanten randomisierten Vergleich aufrechtzuerhalten, und das ist halt der Grund, warum man die Rückläufe bezieht auf die Patienten, die zu Beginn eingeschlossen worden sind und nicht auf die, die zu einem bestimmten Zeitpunkt die Fragebögen abgegeben haben, weil man dann genau diesen randomisierten Vergleich nämlich bricht. Hier ist es halt so, dass dadurch, dass diese Fragebögen, um die es hier geht, die sind zu Baseline Woche 48 und zu Woche 120 erhoben worden, schon zu Baseline relativ wenige Patienten ausgefüllt haben, und wenn man sich dann anguckt, wie viel Patienten haben eigentlich noch einmal einen wiederholten ausgefüllt, dass es tatsächlich dann unter die 70 Prozent geht, bezogen hier auf die randomisierten; das ist der eine Kommentar.

Der zweite bezieht sich tatsächlich auf die Ersetzungsstrategie 2, aber da möchte ich einfach nur Herrn Groß recht geben, ich wollte genau das Gleiche sagen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, danke. – Will der pU noch darauf antworten? – Herr Kuhn, wollen Sie zunächst noch was sagen? Also, irgendwie müssen wir zum Schluss kommen, aber der pU muss das Recht haben, sich noch einmal dazu zu äußern. Wollen Sie erst?

**Herr Kuhn:** Ich habe nur eine Rückfrage noch einmal zu der Imputation, ganz kurz. Da stelle ich mir dann die Frage, wenn Sie sagen: Der EDSS kann bei PPMS eigentlich nicht mehr besser werden, warum die EMA dann die Confirmed Disability Progression fordert und nicht einfach nur eine Änderung im EDSS? Das wäre Frage 1. Und Frage 2: Herr Knoerzer, Sie hatten vorhin angemerkt, dass die Beobachtungszeiten unterschiedlich seien und deswegen die Time-to-event-Analyse bei der PPMS, bei der Disability Progression die bessere sei. Die Daten zu den Beobachtungszeiten – das hat das IQWiG kritisiert – in der Nutzenbewertung fehlen allerdings weiterhin. Die haben wir nicht. Also, wir können eigentlich nicht einschätzen, ob die Beobachtungszeiten in der Studie unterschiedlich waren.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wer kann vom pU darauf antworten? – Frau Roske, wollen Sie beginnen, Herr Knoerzer, oder umgekehrt? Sie müssen sich nur einigen; nicht gleichzeitig. – Frau Roske.

**Frau Dr. Roske (Roche):** Ich hatte vorhin schon ausgeführt, dass die Abbruchraten in den Studien signifikant unterschiedlich waren. Wir sehen sowohl bei der RMS für die nicht hochaktive, für die hochaktive und in der PPMS-Population in jedem dieser drei Populationen signifikante Unterschiede in den Abbruchraten, mit Vorteilen für Ocrelizumab, dass die Patienten auf Ocrelizumab länger verbleiben. Wir sehen insbesondere bei der PPMS eine Abbruchrate von über 33 Prozent im BSC-Arm versus 20 Prozent. Die Planung für den primären Endpunkt, der mit Imputation im Protokoll und mit der EMA so fixiert wurde, ist mit einer Abbruchrate von 20 Prozent geplant worden, sodass man daraus sicherlich auch noch einmal auf die Ergebnissicherheit schauen kann.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Knoerzer, wollen Sie ergänzen? Nicht? Okay. – So, doch.– Ja oder Nein?

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Zu dem Punkt, den Frau Roske gerade noch beantwortet hat, nicht, zu dem ersten Punkt mit den Imputationsstrategien vielleicht doch. Da war mein Punkt, dass wir gesagt haben, alle Sensitivitätsanalysen, wie es Frau Wagle auch gesagt hat, zeigen numerisch in die richtige Richtung. Es ist natürlich so, wenn der Effekt jetzt riesengroß gewesen wäre, dann wären auch die ohne Imputationsmethoden angesprungen. Wir haben es auch im Dossier geclaimt, dass wir einen moderaten Effekt sehen, und da kann so ein Fall durchaus eintreten, da bin ich also nicht ganz bei Herrn Vervölgyi.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Jetzt schaue ich in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Nicht mehr. Okay. Dann kommen wir zum Ende der Anhörung. Frau Wagle, Sie kennen das Prozedere hier. Der pU hat immer zwar nicht das letzte Wort, aber noch einmal die Gelegenheit, ein Resümee zu ziehen. Wenn sie wollen, hätten Sie es. Aber meine Bitte wäre, jetzt nicht mehr ellenlang. – Sie haben das Wort.

**Frau Dr. Wagle (Roche):** Ich möchte kurz zusammenfassen. Ocrelizumab ist der erste Wirkstoff in der MS, der sowohl für die Behandlung der schubförmigen als auch der primär progredienten multiplen Sklerose zugelassen ist. Es besteht eine ausgezeichnete Evidenzbasis aufgrund dreier randomisiert kontrollierter Studien, und Ocrelizumab konnte in beiden Indikationen bedeutsame patientenrelevante Vorteile bei gutem Sicherheitsprofil zeigen. In der Indikation PPMS besteht ein hoher medizinischer Bedarf. Deshalb ist aus unserer Sicht auch ein moderater Effekt, wie es Ocrevus zeigt, ein großer Gewinn für den Patienten. Bei beiden Indikationen möchten wir noch einmal den Effekt auf die Behinderungsprogression als ein schwerwiegendes Ereignis herausstellen.

Bezüglich schubförmiger MS möchte ich noch einmal betonen, dass in der klinischen Praxis der Einsatz einer Therapie stets patientenindividuell und unabhängig von der Altersgrenze 40 getroffen wird. Hier handelt es sich um eine zufällige, nicht relevante Effektmodifikation.

Bezüglich PPMS zwei Punkte: Einmal – das zeigte sich im Hinblick auf die Gesamtrate der Infektionen und die schwerwiegenden Infektionen – kein statistisch signifikanter Unterschied und zum anderen die von uns angewandte Ersetzungsstrategie, die wir jetzt ausführlich diskutiert haben, ist aus unserer Sicht klinisch und methodisch absolut gerechtfertigt und auch vonseiten der EMA akzeptiert worden.

Wir sind überzeugt, dass in Zukunft viele Patienten von Ocrelizumab profitieren werden. Wir sehen in der schubförmigen MS eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung, also einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. In der PPMS, wo ein hoher medizinischer Bedarf besteht, eine moderate Verbesserung; somit einen geringen Zusatznutzen. – Vielen Dank für die Anhörung.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Frau Wagle. Wir können damit die Anhörung schließen, mit Ihrem entsprechenden Statement. Das geht alles ein in die Beratung nicht nur in die heutige Sitzung, sondern das, das haben wir gesehen haben, was ansonsten vorliegt.

Ich bedanke mich bei Ihnen allen, dass Sie da waren, insbesondere bei den Klinikern. Ich schließe ganz offiziell die Sitzung und wünsche Ihnen einen guten Heimweg.

Schluss der Anhörung: 11:35 Uhr