

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 S. 2 SGB V

## **Wirkstoff: Fingolimod**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 6. Mai 2019  
von 12:55 Uhr bis 13:40 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmerinnen für die Firma **Biogen GmbH:**

Frau Gehmacher  
Frau Plesnila-Frank

Angemeldete Teilnehmerinnen für die Firma **Celgene GmbH:**

Frau Briswalter  
Frau Keuchel

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Merck Serono GmbH:**

Frau Flügel  
Herr Schultheiß

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Dr. Ettle  
Herr Dr. Kress  
Herr Dr. Manrique  
Herr Dr. Wasmuth

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Roche Pharma AG:**

Herr Dr. Flacke  
Herr Schellhorn

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Szilagyi  
Herr Volz

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

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 12:55 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Ich bitte um Entschuldigung für die Kühle; das soll nicht unfreundlich sein, wir wollen damit auch die Anhörungen nicht kürzer machen. Jetzt streikt mal die Fernwärme.

Wir haben uns zur Anhörung Fingolimod zusammengefunden. Wir befinden uns im Stellungnahmeverfahren neues Anwendungsgebiet bzw. im Bewertungsverfahren Fingolimod für das neue Anwendungsgebiet Multiple Sklerose bei Kindern und Jugendlichen ab zehn Jahren. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. März 2019, zu der zum einen Novartis Pharma als pharmazeutischer Unternehmer eine Stellungnahme abgegeben hat, zum anderen die Deutsche Gesellschaft für Multiple Sklerose im Kindes- und Jugendalter sowie die Gesellschaft für Neuropädiatrie, dann Herr Dr. Gehring, Facharzt für Neurologie MS-Zentrum, Herr Professor Ziemssen von der Uniklinik in Dresden, ferner Celgene, Merck Serono, Sanofi-Aventis, Roche Pharma und Biogen GmbH sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, weil wir wieder Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. Ich bitte Sie zugleich, danach in der Anhörung jeweils Namen und entsendendes Unternehmen zu nennen, wenn Sie das Wort ergreifen, und das Mikrofon zu benutzen. Für Novartis müssten Herr Dr. Kress, Herr Dr. Ettle, Herr Dr. Manrique und Herr Dr. Wasmuth da sein – ja. Dann müsste Herr Professor Dr. Rostasy vom Uniklinikum Dresden da sein. – Er ist nicht da, er hat sich abgemeldet. Dann haben wir heute überhaupt keinen Kliniker; das ist schade. Anwesend müssten weiter Frau Gehmacher und Frau Piesnila-Frank von Biogen sein – ja –, dann Frau Briswalter und Frau Keuchel von Celgene – ja –, weiter Frau Flügel und Herr Schultheiß von Merck – ja –, Herr Dr. Flacke und Herr Schellhorn von Roche – ja –, Frau Dr. Szilagyi und Herr Volz von Sanofi – jawohl – und schließlich Herr Rasch und Herr Werner vom vfa – jetzt sind sie wieder beide da. – Seien Sie herzlich willkommen, Herr Werner; wir haben Sie heute Morgen vermisst.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einleitend zu den aus seiner Sicht wesentlichen Punkten Stellung zu nehmen.

Wir haben keine Kliniker hier. Deshalb sind die Fragen an die Kliniker, die mich interessiert hätten, relativ in den luftleeren Raum gestellt. Aber vielleicht können wir trotzdem nachher doch am Rande darüber sprechen. Für mich wäre interessant, wie derzeit Kinder und Jugendliche mit MS in der klinischen Praxis behandelt werden, insbesondere wie mit Patienten umgegangen wird, die für die Gabe eines Basistherapeutikums nicht mehr infrage kommen oder für die die Gabe nicht ausreichend ist. Da geht es um die Effekte von Fingolimod aus klinischer Sicht; das geht auch in den luftleeren Raum.

Vom pU würde mich interessieren, wie mit den fehlenden Werten bei dem Fragebogen PedsQL, also zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, in der Studie PARADIGMS umgegangen worden ist. Aber selbstverständlich können und sollten wir auch über alle anderen relevanten Fragestellungen sprechen. – Ich nehme an, Herr Kress, Sie fangen an.

**Herr Dr. Kress (Novartis):** Danke schön. – Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einladung zur heutigen Anhörung, in der es um Fingolimod im neuen Anwendungsgebiet Multiple Sklerose bei Kindern und Jugendlichen geht. Ich möchte meine Kollegen kurz vorstellen. Es sind Herr Santiago Manrique und Herr Benjamin Ettle zu meiner Rechten aus der Me-

dizin. Zu meiner Linken sitzt Herr Timo Wasmuth, der zu gesundheitsökonomischen Fragestellungen ausführen wird. Mein Name ist Andreas Kress; ich leite bei Novartis den Bereich Market Access.

Wie gesagt, es geht um den Wirkstoff Fingolimod in der Indikation Multiple Sklerose bei Kindern und Jugendlichen, zum Glück eine sehr seltene Erkrankung. Obwohl es nur wenige Patienten gibt, ist es gelungen, diese randomisierte und kontrollierte Studie gegen einen aktiven Komparator durchzuführen, meines Erachtens mit sehr positiven Ergebnissen. Wir sehen in der gesamten Population Vorteile bei der Schubrate, der Progression und der Lebensqualität. Mit der schriftlichen Stellungnahme haben wir zusätzliche Analysen eingereicht. Ich möchte kurz darstellen, wie es dazu kam.

Das Dossier, das wir eingereicht haben, war auf Basis einer Beratung zur Erstlinienbehandlung bei Kindern im Jahr 2015 gestaltet. Bei Erstellung des Dossiers lag außerdem der Beschluss zur Zweitlinientherapie bei Erwachsenen vom Jahr 2016 vor. Es war sehr lange unklar, wie das letztendlich für die Zulassung aussehen wird. Es kam dann eben zur Zweitlinienzulassung. Nach Verfahrensstart hat uns der G-BA dankenswerterweise über die geänderte zweckmäßige Vergleichstherapie informiert. Der aktuelle Bericht des IQWiG basiert auf dieser neuen Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Entsprechend haben wir die Analysen mit unserer Stellungnahme neu eingereicht.

Im Folgenden möchte ich kurz auf den IQWiG-Bericht eingehen. Auf Basis der eigenen Berechnung stellt das IQWiG einen Zusatznutzen von Fingolimod fest. Dieser Zusatznutzen besteht in der Subpopulation a2. Das sind Kinder mit hochaktiver Multipler Sklerose, für die ein Wechsel in der Basistherapie angezeigt ist. Das Ausmaß des Zusatznutzens war in der vorliegenden Datensituation nicht quantifizierbar, und ebenso war die Ergebnissicherheit eingeschränkt. Daher haben wir mit der Stellungnahme die geforderten Daten oder die noch fehlenden Daten zur Subpopulation a2 nachgereicht. Diese Daten umfassen zudem Angaben zu Patientencharakteristika, zur Lebensqualität und zur Sicherheit. Damit kann man die Auswertung zur Subpopulation a2 vervollständigen und die Ergebnissicherheit erhöhen. Auf Basis dieser Daten ergibt sich auch bei Kindern mit hochaktiver Multipler Sklerose, für die ein Wechsel in der Basistherapie angezeigt ist, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Für die Population der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer Multipler Sklerose wurde in vorbehandelte und therapienaive Patienten unterteilt, eben die Population b1, therapienaive Kinder, und b2, vorbehandelte Kinder. Das IQWiG sieht für die Population b1, also die therapienaiven Patienten, die PARADIGMS-Studie als grundsätzlich geeignet an. Aufgrund der gewählten Operationalisierung der Population wurde allerdings keine Bewertung vorgenommen. Wir haben daher für die Stellungnahme die Operationalisierung entsprechend den Hinweisen des IQWiG angepasst und mit der Stellungnahme eingereicht. Danach zeigt sich auch in der Schubratenreduktion weiterhin ein statistisch signifikanter Vorteil für Fingolimod, und es ergibt sich folglich auch für die Kinder mit rasch fortschreitender Multipler Sklerose ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Insgesamt ergibt sich daher in beiden Populationen, die wir angesprochen haben, ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Fingolimod bei Kindern mit Multipler Sklerose. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Kress. – Fragen? – Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich habe zwei Anmerkungen zu Ihrer Einleitung und auch zu Ihrer Stellungnahme sowie eine konkrete Nachfrage.

Die erste Anmerkung bezieht sich zunächst auf die nachgereichten Daten zu der Population a2. Da haben Sie gerade beschrieben, was Sie nachgereicht haben. Man wird sich einfach anschauen müssen, was das dann bedeutet. Dazu haben wir jetzt erst mal konkret keine Nachfragen.

Ich glaube, ein Punkt ist wichtig, und das ist die zweite Anmerkung mit Blick auf das Verfahren. Sie haben in Ihrem Dossier und auch in den Stellungnahmen beschrieben, dass Sie von der Feststellung der EMA hinsichtlich des konkreten Anwendungsgebietes überrascht wurden. Wir befinden uns hier in einer eher außergewöhnlichen Situation, nämlich dass Sie ein Dossier vorgelegt haben, und zwar ohne eine aktualisierte Beratung zu dem konkreten Anwendungsgebiet, was dazu geführt hat, dass die Auswertung, die Sie im ursprünglichen Dossier vorgenommen haben, nicht zielgerichtet auf das tatsächliche Anwendungsgebiet ausgerichtet war.

Wir waren ein bisschen überrascht, dass Sie davon überrascht waren; denn es ist so, dass schon alleine in den öffentlich zugänglichen Unterlagen der EMA, im CHMP, Minutes der Sitzung aus dem März 2018, bereits der Hinweis beschrieben ist, dass das CHMP die Zulassungserweiterung, die Sie angestrebt haben, kritisch sieht, nämlich eine Erstlinientherapie bei Kindern kritisch sieht, sodass schon zu diesem Zeitpunkt eigentlich klar war, dass Sie eine Zulassung auf eine Zweitlinientherapie bekommen.

Die EMA hat dann entsprechende Fragen an Sie gestellt, die Sie auch beantwortet haben, und bereits im Sommer des Jahres 2018 hat die EMA in der Rückantwort an Sie festgestellt, dass, wenn man davon ausgeht, aufgrund der Ähnlichkeit der Daten wie bei den Erwachsenen nicht von einer Erstlinientherapie, sondern nur von einer Zweitlinientherapie, nämlich mit einer konkreten Formulierung wie bei den Erwachsenen, auszugehen ist. Also wussten Sie eigentlich schon im Juli, dass es darauf hinauslaufen wird, und es wäre natürlich ausreichend Zeit gewesen, um einen Antrag auf eine Beratung zu stellen. Man kann hier also nur feststellen: Da haben Sie etwas verpasst. Es wäre für das Verfahren sicherlich sinnvoller gewesen, hier tatsächlich frühzeitig eine Beratung anzufordern. Wie gesagt, die öffentlichen Daten zeigen auch, dass das frühzeitig klar gewesen sein musste.

Meine konkrete Nachfrage bezieht sich jetzt auf die Population b1. Da geht es um die Operationalisierung der rasch fortschreitenden Multiplen Sklerose. Weil die Definition unter anderem beinhaltet, eine zweifache Behinderungsprogression, gemessen am EDSS, festzustellen, war unser Hinweis, dass Ihre Operationalisierung, Kinder und Jugendliche mit einem EDSS-Wert von null einzuschließen, dies erst einmal von der Theorie her nicht erfüllen kann. Nun haben Sie in Ihrer Stellungnahme eine Auswertung vorgelegt, die alle Kinder nicht berücksichtigte, die einen EDSS von null haben. So weit, so gut erst mal. Das berücksichtigt aber noch nicht die Frage, ob die Kinder ab einem EDSS-Wert von eins tatsächlich eine zweimalige Behinderungsprogression in den zwölf Monaten zuvor hatten. Meine konkrete Frage an dieser Stelle ist: Warum haben Sie das nicht konkret operationalisiert? Die Folgefrage dazu lautet vielleicht: Können Sie das auf Basis der Daten, die Ihnen zu dieser Studie vorliegen, überhaupt operationalisieren?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Was macht das? – Herr Wasmuth, bitte.

**Herr Dr. Wasmuth (Novartis):** Ich würde gern erst mal zu der ersten Anmerkung noch eine Anmerkung zum Thema der Beratungsanfrage machen. – Sie haben Recht, es ist immer hilfreich, eine Beratung für ein AMNOG-Verfahren zu haben. Ich glaube, in der Geschäftsstelle ist auch soweit bekannt, dass wir das typischerweise sehr häufig nutzen. Wir werden auch diese Woche wieder zweimal für Beratungen hier sein.

Zu der Frage, warum wir das hier zumindest für das vorliegende Label nicht gemacht haben, vorweg dies: Es gab eine Beratung zum First-line-Label; wir haben also hier auch eine Beratung gehabt. Dann gab es eben, wie Sie korrekt angesprochen haben, Herr Kaiser, die Diskussion mit der EMA rund um das Second-line-Label. Ja, es war tatsächlich bekannt – da stimme ich Ihnen zu –, dass es ein Second-line-Label gibt. Die spannende Frage ist aber folgende, und danach fragt uns der G-BA

jedes Mal und auch zu Recht in der Beratungsanfrage: Wie genau sieht denn das Anwendungsgebiet aus? Das ist ja die entscheidende Frage, dass es Second-line nicht einfach nur als Second-line gibt, sondern es unterschiedliche Arten von Second-line gibt, die hier in der Diskussion waren.

Das war eben bis zum Schluss tatsächlich noch offen. Hierzu gab es noch Mitte September, ganz konkret am 14. September, tatsächlich eine Änderung des Rapporteurs, der an dieser Stelle seine Meinung noch einmal geändert hat. Somit ergab sich die Situation, dass wir, obwohl schon im September, dort nochmals eine Änderung bekamen und wir Ende September dann CHMP hatten. Es stellte sich die Frage, eine Beratungsanfrage vorzubereiten, den Slot beim G-BA zu buchen – acht Wochen Vorlauf, eventuell zehn Wochen mit Prüfung –, womit wir einfach schon in der Zeit waren, da wir das Dossier eingereicht haben.

Hinzu kam, dass das Label dann am Ende exakt mit demjenigen für Erwachsene übereinstimmte. Zu dem Erwachsenenlabel hatten wir ja schon einen G-BA-Beschluss von 2016, der sich auf das exakt identische Label bezieht, und entsprechend haben wir die Auswertung im Dossier gemacht. Mit der Kenntnis von heute – dankenswerterweise gab es noch einmal ein Schreiben vom G-BA zur Neufestlegung der zVT im Januar dieses Jahres –, mit dem Wissen von heute hätten wir das anders gemacht. Mit dem Wissen von damals wäre es zeitlich nicht mehr möglich gewesen, nicht deshalb, weil wir nicht wussten, dass es auf ein Second-line-Label hinausläuft, sondern weil wir nicht sagen konnten, was genau das Second-line-Label ist. Ich weiß, es ist für alle Beteiligten eine schwierige Situation, wenn die Daten erst im Prozess kommen; aber hier war es leider nicht anders möglich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Kurzer Einwurf von mir: Für spontane Anwendungsgebietsänderungen, die sich so by the way ergeben, haben wir immer Zeit, weil wir dann den Druck sehen, dass Sie eben das Dossier vorlegen müssen. Dann gelten die normalen Slots nicht, nach dem Motto, wir kommen da irgendwann mal in drei Jahren mit irgendetwas. – Dies sage ich nur, damit es der guten Ordnung halber und der Betriebshygiene wegen hier öffentlich dokumentiert ist. Wir werden ja demnächst auch im Internet übertragen, Gott sei Dank nicht in den Unterausschusssitzungen und in den Anhörungen. Aber der Grund ist ja, dass endlich einmal Transparenz hergestellt werden soll, obwohl ja jedermann diese Anhörungsprotokolle lesen kann.

So, zweiter Teil, der spannende. Bitte schön.

**Herr Dr. Ettle (Novartis):** Es geht um die Definition „rasches Fortschreiten“ und um die Operationalisierung, wie wir sie in unserer Stellungnahme vorgenommen haben. Zunächst einmal als Anmerkung: Die Auswertung, die wir machen, muss zur Definition des G-BA passen. Lassen Sie uns noch einmal gemeinsam anschauen: Was steht dazu im Anwendungsgebiet? Da stehen auf der einen Seite Schübe und auf der anderen Seite die Behinderungsprogression. Das haben wir auch so operationalisiert. Wir haben Patienten mit mindestens zwei Schüben in die Population eingeschlossen, während wir diejenigen Patienten, die eben keine Behinderungsprogression hatten, wie Sie richtig gesagt haben, ausgeschlossen haben. So haben wir es dann vorgelegt, und dort sehen wir einen statistisch signifikanten Vorteil bei der Schubratenreduktion für Fingolimod gegen Interferon, und deswegen sagen wir, es ist ein beträchtlicher Zusatznutzen.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Mir ist durchaus klar, dass es diese verschiedenen Komponenten gibt. Mir geht es um die Behinderungsprogression. Diese Frage haben Sie gerade nicht beantwortet. Sie haben gesagt, Sie haben die Behinderungsprogression operationalisiert.

Eigentlich haben Sie gerade gesagt, dass Sie diejenigen Patienten herausgenommen haben, die einen EDSS-Wert von null hatten. Das bedeutet nicht, dass Sie die Komponente „Zweimalige Behinderungsprogression in den vorhergehenden zwölf Monaten“ explizit betrachtet haben. Meine konkrete Frage war: Haben Sie dies betrachtet? Wenn die Antwort Nein ist, schließen sich die Fragen an, warum Sie es nicht betrachtet haben und ob Sie das überhaupt aus Ihren Daten betrachten können; denn dafür müssen Sie für alle eingeschlossenen Kinder für die vorhergehenden zwölf Monate die Information haben, ob eine Behinderungsprogression stattgefunden hat bzw. wie viele Behinderungsprogressionen stattgefunden haben, weil es nicht darum geht, ob ein EDSS-Wert von eins zu Baseline bestand, sondern ob im Verlauf der zwölf Monate vorher zwei definierte Behinderungsprogressionen stattgefunden haben. Das ist ein Unterschied.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön.

**Herr Dr. Ettle (Novartis):** Zunächst einmal, wie ich gerade angemerkt habe, geht es auf der einen Seite um das Anwendungsgebiet. Sie reden von einer zweimaligen Behinderungsprogression, die so im genauen Wortlaut nicht im Anwendungsgebiet steht. Deswegen lassen Sie uns kurz einen Blick auf die Population werfen, die wir hier betrachtet haben; denn es geht ja letztlich um die Definition, was „rasch fortschreitend“ ist.

Wir hatten in dieser Subpopulation 29 Patienten eingeschlossen, und die Diagnose war im Mittel weniger als acht Monate vor Studieneinschluss gestellt worden. Trotz der Diagnose nur acht Monate vor Studieneinschluss hatten die Patienten zwei und mehr Schübe und bei Einschluss eine Behinderung, also eben EDSS nicht null, die Sie auch korrekt angemerkt haben. Das entspricht der Definition im Anwendungsgebiet „rasch fortschreitend“. Erlauben Sie mir noch folgenden Hinweis: Obwohl wir eben nur diese 29 Patienten betrachten konnten, sehen wir bei diesen Kindern mit rasch fortschreitender schwerer MS eine signifikante Reduktion der Schubrate.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Ich mache einen dritten Versuch, aber mehr Versuche mache ich nicht. Ich wäre dankbar, wenn Sie die Frage beantworten würden.

**Herr Dr. Ettle (Novartis):** Ihre Frage bezieht sich darauf, ob wir die zweimalige Behinderungsprogression in der Studie darstellen können?

(Herr Dr. Kaiser: So ist es!)

– Das konnten wir mit der Studie nicht darstellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Herr Wasmuth.

**Herr Dr. Wasmuth (Novartis):** Vielleicht noch in Ergänzung dazu. Die Frage ist, ob das an der Stelle überhaupt in dieser Population zwingend notwendig ist. Wenn man das Anwendungsgebiet anschaut, dann steht da „zwei Schübe mit Behinderungsprogression“; da steht beispielsweise nicht „mit jeweils einer Behinderungsprogression“. Ich will nicht sagen, dass man das nicht so auslegen kann, wie Sie es machen, Herr Kaiser. Das ist eine Möglichkeit der Auslegung; das ist aus unserer Sicht aber nicht die einzig mögliche. Ich glaube, es gibt verschiedene Möglichkeiten, sich diesen Patienten mit rasch fortschreitender MS zu nähern. Wir denken, dass diejenigen, die wir jetzt in der Analyse haben, auf jeden Fall dieser Population entsprechen.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Dann die Frage: Sind Sie sicher, dass bei allen Patienten, die Sie jetzt eingeschlossen haben, nämlich denjenigen mit einem EDSS-Wert von  $> 1$ , diese Behinderungsprogression in den letzten zwölf Monaten vor Studieneinschluss stattgefunden hat? Denn das könnten theoretisch auch Patientinnen und Patienten sein, also Kinder und Jugendliche, deren Diagnose länger als zwölf Monate zurückliegt, die zum Beispiel vor 18 Monaten einen EDSS-Wert von 2 hatten und bei denen er in dem Jahr vor dem Studieneinschluss sogar auf 1 heruntergegangen ist. Können Sie das sicherstellen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte schön, nochmals Herr Ettle.

**Herr Dr. Ettle (Novartis):** Das ist eine sehr gute Anmerkung. Diese Frage stellt sich natürlich. Das hatte ich im Vorfeld auf die Frage zuvor kurz ausgeführt. Die 29 Patienten hatten die Diagnose im Mittel weniger als acht Monate, und bei diesen 29 Patienten erfolgte die Diagnosestellung lediglich bei 2 Patienten länger als zwölf Monate vor der Studie. Das heißt, wir können dahin gehend sagen, dass in den letzten zwölf Monaten 27 der 29 Patienten die MS hatten, und deswegen gehen wir davon aus, dass auch der Großteil dieser Patienten die Behinderungsprogression in diesem Jahr erfahren hat.

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

**Frau Dr. Scheiderbauer:** Ich hätte dazu auch noch eine Frage. Können Sie sicher sein, dass die Patienten, die die Diagnosestellung hatten, nicht schon vor Stellung der Diagnose einen erhöhten EDSS hatten – das ist eine multizentrische und multinationale Studie, und es gibt ja Länder mit ganz anderen Gesundheitssystemen, wo man auch die MRT nicht so verfügbar hat –, sodass sie vielleicht schon mit einem fortgeschrittenen EDSS kommen? Es gibt ja einige Patienten – ich weiß nicht, wie viele, aber wenn man Median, arithmetisches Mittel und die Spanne dieser Patienten sieht, doch einige –, die bereits bis zu elf Jahre Zeitabstand zu ihren ersten Symptomen haben. Nun weiß man natürlich nicht, welche dieser Betroffenen dieser Subpopulation angehören. Im Grunde ist das eine so kleine Fallzahl, dass ich mir die Patienten am liebsten alle einzeln daraufhin anguckte, welche Art Erkrankungsverlauf sie haben, einmal abgesehen davon, dass es zu wenige Patienten sind, um eine gute Aussage zur Wirksamkeit zu treffen. Aber können Sie dies sicherstellen? Ich frage danach, weil Diagnose in diesem Kollektiv meines Erachtens nicht gleich EDSS null ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Bitte schön, Herr Ettle.

**Herr Dr. Ettle (Novartis):** Ganz generell ist, wie wir an dieser jetzt schon sehr intensiven Diskussion sehen, das Thema der rasch fortschreitenden, schweren MS sicherlich ein sehr komplexes Thema. Lassen Sie uns in diesem Zusammenhang einmal Besonderheiten der kindlichen MS klarmachen, die vielleicht auch diese Einordnung von „rasch fortschreitend“ etwas leichter machen.

Auf der einen Seite haben Kinder im Mittel häufiger Schübe als Erwachsene. In dieser diskutierten Subpopulation, die wir eingereicht haben, waren dies bis zu vier Schübe im letzten Jahr vor Einschluss. Wenn man diese hohe Anzahl an Schüben sieht, fällt es generell schwer, Behinderungsprogression einem bestimmten Schub zuzuordnen. Auf der anderen Seite – das ist meines Erachtens ein typisches Zeichen der kindlichen MS – können Schübe besser kompensiert werden. Eine bestätigte Behinderung verwächst sich oft.

Ich kann Ihnen gern mal ein Beispiel aus der Studie geben. Ein Patient, der bei Einschluss ohne Behinderung war, bei dem also bei Studieneinschluss noch keine Behinderung vorhanden war, hatte im

Januar 2016 einen schweren Schub mit einem längeren Krankenhausaufenthalt. Der EDSS ging dabei auf 3. Im April 2016, also drei Monate später, war der EDSS immer noch auf 1,5; wir hatten also eine bestätigte Behinderungsprogression. Im Juli 2016, also wiederum drei Monate später, ging der EDSS noch mal zurück auf 1. Das hat sich im Oktober 2016 bestätigt, also immer noch EDSS 1. Aber nun, im Januar 2017, also ein ganzes Jahr nach dem Schub, ging der EDSS erstmals wieder auf null zurück.

Dies zeigt, wie schwierig das Thema Behinderungsprogression generell in der kindlichen MS ist, und deswegen haben wir es so operationalisiert, dass wir eben bei Einschluss vorhandene EDSS-Werte genommen haben, mindestens 1, sodass Kinder ohne Behinderung bei Studienbeginn nicht betrachtet wurden. Unter Berücksichtigung aller genannten Fakten ist dies eine sinnvolle und geeignete Operationalisierung.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Darf ich einmal versuchen, diese Diskussion zusammenzufassen? – Letztendlich gilt: Unabhängig davon, ob man eine Behinderungsprogression, zwei oder drei nimmt, ist die Situation so, dass Sie eine Annäherung haben – ich glaube auch, dass erst einmal die Annäherung mit einem EDSS-Mindestwert von 1 sicherlich besser ist, als schlicht und einfach alle einzuschließen, die einen EDSS-Wert von null haben –, Sie aber ganz konkret aufgrund der fehlenden Erhebung dieser Information in dieser Studie über den tatsächlichen Verlauf zwölf Monate vor Studie nichts sagen können. Sie können nur vermuten, aber Sie können eigentlich nichts sagen. Sie können also nicht sagen, ob diese Kinder in den zwölf Monaten vorher eine Behinderungsprogression hatten oder nicht. Das lässt sich letztendlich nicht feststellen; das haben Sie ja selber gesagt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Replik? – Okay. Das ist so. – Weitere Fragen? – Ja bitte schön, noch einmal Frau Scheiderbauer.

**Frau Dr. Scheiderbauer:** Ich bedanke mich für die Erklärung. Das hatte ich mir so vorgestellt, weil das für Kinder typisch ist; Sie haben das ja jetzt gerade ausgeführt.

Es ist allerdings so, dass wir hier ein Medikament zur Verfügung haben, hinsichtlich dessen wir in dieser ganz jungen Population keinerlei Daten zur Langzeitwirksamkeit und auch nicht zum Langzeitnebenwirkungsprofil haben. In dem jetzt geschilderten Fall, in dem der EDSS wieder auf null herunterging, war dies meines Erachtens für diese Familie und das betroffene Kind ein Höllenjahr, und das ist auch sehr schwierig auszuhalten. Dennoch ist die Frage, ob man die Verwendung einer Substanz, die nach vielen Jahren bei einem so jungen Kollektiv ein schweres Risiko darstellen kann, verantworten kann, wenn die Behinderung ohnehin so gut zurückgeht. Also, das ist eine Ermessenssache. Wie Sie gesagt haben, ist eine rasch fortschreitende Behinderung in dem Alter im Sinne einer bleibenden Behinderung schwierig zu operationalisieren, oder es kommt ganz wenig vor. Das ist ein Gesichtspunkt, den ich noch einbringen wollte.

Aber die Frage, die ich anschließe, bezieht sich auf Folgendes: Sie haben den Endpunkt „Progression der Behinderung“ und den Endpunkt „Verbesserung der Behinderung“. Wie stufen Sie das ein? Ich mache Ihnen einen Vorschlag, wie ich es einstufen würde: Progression der Behinderung kommt eben aus den geschilderten Gründen gar nicht so oft vor, weil die Rückbildung gut ist, und die Verbesserung der Behinderung kommt signifikant häufiger vor, weil die Patienten aufgrund ihrer guten Schubvermeidung mehr Zeit haben, sich zu erholen. Aber wie stufen Sie das im Hinblick auf die langfristige Prognose ein? Wie relevant ist das, weil man ja noch ein ganzes Leben vor sich hat?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Ettle.

**Herr Dr. Ettle (Novartis):** Ganz generell auf Ihre Frage eingehend: Wir führen auf, dass einerseits die Vermeidung der Behinderungsprogression ein wichtiger Langzeittherapieerfolg bei der MS ist. Auf der anderen Seite steht auch der Schub als akutes Phänomen, der für die Patienten hochgradig belastend und für die ganze Familie einschränkend ist. In der Studie sehen wir über die ganze Population und auch über die Subpopulationen hinweg die deutlich positiven Effekte von Fingolimod auf die Schubrate. Die von Ihnen richtig angemerkte Problematik der Behinderungsprogression sehen wir vollkommen genauso. Die Vermeidung der Behinderungsprogression ist eine langfristige Konsequenz der guten Schubratenprophylaxe. Diesen kausalen Zusammenhang gibt es: je mehr Schübe, desto höher die Behinderungsprogression. Da sehen wir natürlich die positiven Effekte von Fingolimod.

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

**Frau Dr. Faßhauer:** Natürlich ist es keine Schubbehandlung, die mit Fingolimod ausgeführt wird. Aber mir geht es hier aus Patientensicht auch um die Nebenwirkungen des Präparates. Was ja bei pädiatrischen Patienten ins Auge fällt, ist die mit 5,6 Prozent angegebene Häufigkeit von epileptischen Anfällen im Vergleich zu den Interferon-Patienten und auch zu erwachsenen Patienten, die mit Fingolimod behandelt werden. Zudem interessiert mich natürlich auch, da wir hier von Kindern reden, die dem Sonnenschein in stärkerem Maße als Erwachsene ausgesetzt sind, wie es mit Basaliomen und Melanomen als Langzeitwirkung aussieht. Haben Sie darüber und hinsichtlich der Epilepsie Zahlen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte?

**Herr Dr. Ettle (Novartis):** Sie sprechen die Sicherheit an, sicherlich eines der zentralen Themen gerade bei den Jugendlichen und Kindern mit MS. Es geht hier um die PARADIGMS-Studie. Das ist unsere Grundlage auf der einen Seite für die Zulassung, auf der anderen Seite für die hier diskutierte frühe Nutzenbewertung. Schauen Sie mit den Augen eines Arztes auf die PARADIGMS-Studie: Da sieht man ja, dass es Signale gibt, und diese Signale sind ernst zu nehmen. Sie sind auch in der Fachinformation und im Risikomanagementplan entsprechend abgebildet. Dazu zählen auch die von Ihnen angesprochenen epileptischen Anfälle.

Betrachtet man die PARADIGMS-Studie aber mit den Augen eines Statistikers, so sieht man, dass kein signifikanter Unterschied zwischen Interferon und Fingolimod da ist. Die Studie zeigt, dass Fingolimod bei Kindern mit MS nicht nur hochwirksam ist, sondern auch sicher. Dennoch möchte ich am Ende meiner Ausführungen hier klarstellen, dass die Sicherheit absolut die höchste Priorität hat. Wir werden im jährlichen Sicherheitsreport, den wir auch an die Zulassungsbehörden schicken, natürlich sämtlichen Hinweisen nachgehen und dann selbstverständlich periodische Updates geben. Da haben Sie vollkommen Recht.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Nur, damit das nicht so stehenbleibt, „aus Sicht eines Statistikers“. Aus Sicht eines Statistikers sind die Daten aufgrund der geringen Fallzahlen vereinbar mit einer fast zwölfmal erhöhten Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, weil das Konfidenzintervall so breit ist. Also, ein bisschen Vorsicht mit der Formulierung „aus der Sicht eines Statistikers“, dass das Präparat kein Problem sei.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Fragen? – Keine mehr? – Doch. Bitte schön, Frau Mai.

**Frau Dr. Mai:** Wir sprechen hier von einem S1p-Rezeptor-Agonisten. Selbstverständlich habe ich mich im Vorfeld noch mal informiert, dass der S1p-Signalweg natürlich auch auf deutlich anderen Organsystemen als jetzt nur dem Lymphsystem und dem neuronalen System vorhanden ist. Können Sie mir etwas dazu sagen – leider sind die Kliniker ja nicht da –, wie sich das auf einen sich entwickelnden oder einen reifenden Körper auswirkt, weil ja auch der S1p-Signalweg in anderen Organsystemen deutlich vorherrscht und eben mit dem Agonisten da ebenfalls eingegriffen wird? Können Sie auch etwas hinsichtlich der mittel- und langfristigen Wirkungen darlegen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön.

**Herr Dr. Ettle (Novartis):** Das ist sicherlich eine sehr berechtigte und gute Frage, Frau Mai. Es geht natürlich auch ins Spekulative. Es liegen wenig Daten dazu vor, was Fingolimod in anderen Organen bewirkt. Was wir natürlich sehr gut wissen, wozu wir Fragen auch sehr gut beantworten können und wozu die Forschung sehr weit gediehen ist, sind die Effekte, die Fingolimod oder ein S1p-Rezeptor-Modulator im Gehirn hat. Im Gehirn sind verschiedenste Zelltypen vorhanden. Da haben wir auf der einen Seite natürlich die Nervenzellen, die Neuronen. Auf der anderen Seite haben wir aber auch unterstützende Zellen: Astrozyten, Gliazellen. Wir sehen auf beiden Zelltypen im Gehirn den S1p-Rezeptor ausgeprägt. Da sehen wir auch, zumindest aus präklinischen Studien – da müssen Sie verzeihen; ich glaube, da gibt es auch keine Studien beim Menschen, die das genauer untersuchen –, dass Fingolimod positive Effekte auf die Regeneration des Gehirns hat, positive Effekte, antiinflammatorisch, was die Astrozyten oder die Mikrogliazellen im Gehirn machen, und wir sehen dadurch auch einen gewissen neuroprotektiven Effekt, können also sagen, dass wir hinsichtlich der S1p-Rezeptor-Modulation – zumindest, was das gut beforschte Gehirn betrifft – eher positive Effekte erwarten. Wie gesagt, das betrifft sicherlich den spekulativen Bereich. Dafür gibt es in Bezug auf den Menschen einfach wenig Daten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön.– Fragen? – Bitte schön, noch mal Frau Scheiderhauer.

**Frau Dr. Scheiderhauer:** Ich habe eine Frage zu den kognitiven Problemen. Auch wenn Sie eben ausgeführt haben, dass sich bei Kindern die Schwerbehinderung im eigentlichen Sinne, die man sieht, zurückbildet, so haben mir doch viele aus dem Kreis betroffener Eltern geschildert, dass ihre Kinder durch die MS kognitive Probleme bekommen, die auch sehr ausgeprägt sein können. Das kann ich mir gut erklären, auch aus persönlichen Erfahrungen mit Entzündungsvorgängen im Gehirn. Das würde dazu passen.

Aber auch da stelle ich mir die Frage: Was wird eigentlich aus diesen Kindern und Jugendlichen im Erwachsenenalter? Tragen sie unweigerlich ihre kognitiven Probleme mit sich? Sie hören ja nicht mit 18 Jahren auf zu leben, sondern werden irgendwann Erwachsene mit MS. Auch da frage ich wieder, wie das mit Fingolimod ist, ob sich diese Befunde bei ihnen bessern. Ich nehme einmal an, dass sie es tun, auch aufgrund von Erfahrungsberichten. Ich bin nicht sicher, ob das in den Daten stand; das habe ich gerade nicht parat. Aber auch da ist die Überlegung: Ist es den Preis wert? Es ist echt schade, dass keine Kliniker da sind; deswegen muss ich es hier anbringen. Was sagt man zum Beispiel den Eltern, die eine Abwägung treffen müssen? Wie ist Ihre Position oder vielleicht die der Sie beratenden Kliniker dazu?

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

**Herr Dr. Ettle (Novartis):** Es ist unumstritten: Die Kognition spielt gerade in der MS eine zentrale und wichtige Rolle. Deswegen haben wir, wie Sie auch schon angedeutet haben, in der PARADIGMS-Studie verschiedenste Tests durchgeführt, um die Kognition zu untersuchen; es waren fünf an der Zahl, wovon zwei standardmäßig in der PARADIGMS erhoben wurden.

Lassen Sie mich da ganz kurz auf den SDMT eingehen, einen Test zur Untersuchung der Informationsverarbeitung. Er hatte auf der einen Seite eine sehr hohe Rücklaufquote in der Studie, was uns erfreut hat. Generell hat der SDMT eine anerkannte klinische Schwelle von ungefähr 4 Punkten. Im Mittel konnten wir in der Studie sehen, dass die Kinder unter Fingolimod gleichermaßen wie unter Interferon profitiert haben, und zwar wurden sie im SDMT um 4 bis 5 Punkte besser. Dabei können natürlich Therapieeffekte eine Rolle spielen; aber auch die normale kognitive Entwicklung bei Kindern könnte das erklären. Festzuhalten ist aber, dass wir in der Studie positive Effekte auf die Kognition sehen.

Da möchte ich noch ergänzend anbringen: Wir führen ja seit Jahren das PANGAEA-Register in Deutschland, in dessen Rahmen Fingolimod bei den erwachsenen MS-Patienten untersucht wird. Da haben wir auch mittlerweile Langzeitdaten zum SDMT und sehen, dass die Patienten unter Fingolimod im SDMT bis zu 10 Punkte Verbesserung haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Faßhauer, dann Frau Müller.

**Frau Dr. Faßhauer:** Mich interessieren auch Daten zu den Rebound-Effekten. Fast zeitgleich zur Zulassung für Fingolimod bei Kindern wurde ja doch eine Warnung von der EMA vor Rebound-Effekten nicht nur unter Fingolimod, sondern auch unter Natalizumab herausgegeben. Welche Daten können Sie dazu nennen?

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

**Herr Dr. Ettle (Novartis):** Sie sprechen den Rebound an. Das ist generell ein äußerst seltenes Phänomen. Das ist in der Fachinformation mittlerweile abgebildet. In der PARADIGMS-Studie hatten wir kein Kind, das einen Rebound-Effekt hatte. Deswegen können wir zum Status jetzt sagen: Wir haben keinen Effekt beobachtet. Natürlich wird das sehr ernst genommen. Das entspricht auch dem, was wir in den Fachinformationen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Faßhauer?

**Frau Faßhauer:** Ja. – Das Problem ist Folgendes: Wir sind hier quasi in einer Eskalationsstufe mit Fingolimod bei Kindern, die an sich noch ein sehr langes Leben vor sich haben. Wird dann wirklich auch die Elternschaft darauf hingewiesen, dass solche Dinge möglich sind? Es wäre auch für die Fachinformation wichtig, dass man schon bei der Behandlung mit diesem Medikament darauf hinweist, dass es das gibt und möglich ist.

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

**Herr Dr. Ettle (Novartis):** Wir haben einen sehr detaillierten Risikomanagementplan. Darin sind natürlich auch alle Informationsmaterialien, die an Kinder und Eltern gehen, enthalten, und dort ist auch der Rebound-Effekt im Detail thematisiert. Es wird darauf hingewiesen und natürlich besprochen, worauf man sich da einlässt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller und dann Herr Kaiser.

**Frau Dr. Müller:** Könnten Sie bitte zur Ersetzungsstrategie beim PedsQL – Sie haben da ja Daten nachgereicht – doch noch kurz ausführen?

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

**Herr Dr. Wasmuth (Novartis):** Ja, das kann ich gerne machen. – Wir haben hier mit LOCF ersetzt. Das war aber nur bei einem Patienten notwendig. Insgesamt hatten wir beim PedsQL Rücklaufquoten im Bereich von 90 bis 100 Prozent; deswegen gab es auch nur die eine Ersetzung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, Frau Müller? – Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich bin durch die vorvorhergehende Diskussion gerade aufmerksam geworden, weil es da um die Kognition ging. Sie haben gerade davon gesprochen, dass Sie in der PARADIGMS-Studie eine Batterie von fünf Testverfahren hätten. Das haben wir ja auch in unserer Dossierbewertung beschrieben. Man findet in Ihrem Modul IV ziemlich wenig zu diesen Testverfahren. Darin steht gerade einmal, dass in einem Amendment 2014 etwas optional gemacht wurde.

Jetzt haben Sie gerade gesagt, dass zwei dieser Testverfahren eigentlich auch systematisch gemacht worden seien und Sie insbesondere über hohe Rücklaufquoten sehr erfreut seien. Da frage ich mich natürlich, ehrlich gesagt, warum Sie die Daten überhaupt nicht im Dossier haben und warum Sie die Daten, obwohl wir das jetzt in der Dossierbewertung auch erwähnt haben, noch nicht mal in dem Stellungnahmeverfahren nachgereicht haben, weder für die Population a2 noch b1. Was ist da los?

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

**Herr Dr. Wasmuth (Novartis):** Wir haben sie deswegen nicht mit aufgenommen, a) weil der Großteil der Dinge eben optional war und b) weil wir bei den anderen einfach auch keinen Unterschied weder zugunsten noch zuungunsten gesehen haben. Wir würden wahrscheinlich hier sitzen und über die Relevanz und Schwellenwerte diskutieren.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Es wäre mir ganz neu, dass es ein Kriterium ist, Daten nur deshalb nicht einzureichen, weil es keinen Unterschied gibt. Sie haben ganz viele Ergebnisse eingereicht, bei denen es keinen Unterschied gibt. Es wäre mir auch ganz neu, dass bei einem Kriterium, bei dem Sie möglicherweise anderer Ansicht in Bezug auf Schwellenwerte etc. sind, dies eine Begründung dafür sein kann, dass Sie die Daten nicht vollständig einreichen. Diese Sichtweise, die Sie da haben, Herr Wasmuth, ist für mich ganz neu. Sie müssen doch erst mal alle Daten vorlegen!

**Herr Dr. Wasmuth (Novartis):** Wir können uns das gerne anschauen und gucken, ob wir es in der Kürze der Zeit noch schaffen, Ihnen das zur Verfügung zu stellen. Wäre das eine Lösung für Sie?

(Herr Dr. Kaiser: Das kann ich nicht entscheiden!)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jedenfalls wäre es hübsch, wenn Sie die Daten einreichen, sofern Sie sie hätten. Ob wir sie uns dann anschauen, ist eine völlig andere Frage, weil sich ja die Frage stellt, ob Sie sie hätten vorher einreichen können, müssen, sollen, dürfen, ob das Dossier vollständig ist oder ob es nicht vollständig ist oder ob sonstige Folgerungen daraus zu ziehen sind. Eine Erkenntnisvermehrung im Rahmen Ihrer Möglichkeiten, egal, ob sie zum früheren Zeitpunkt angezeigt gewe-

sen wäre oder nicht, wäre auf alle Fälle jedenfalls nicht schädlich. Also, das bedeutet: Bis Ende der Woche müssten wir etwas haben, wobei wir uns dann sehr genau anschauen, wann Sie was hätten vorlegen können, sollen, müssen, und dann eben die entsprechenden Schlussfolgerungen daraus ziehen. – Okay. – Weitere Fragen? – Wer möchte noch? Niemand mehr? – Gut. Dann sind wir durch. – Herr Kress, wenn Sie möchten, können Sie noch mal kurz zusammenfassen.

**Herr Dr. Kress (Novartis):** Danke. – Ich möchte am Schluss nochmals unterstreichen, dass es sich bei der kindlichen Multiplen Sklerose um eine seltene Erkrankung handelt. Das heißt, in Deutschland sind es im Mittel 500 Patienten, bei denen es uns jetzt in einer solchen Patientenpopulation gelungen ist, eine doppelblinde randomisierte Studie gegen einen aktiven Komparator vorzulegen, und dies mit starken Effekten, selbst noch in den kleinen Populationen, die sich durch die Aufteilung ergeben haben.

Weiterhin möchte ich sagen, dass bei der Population b1 – wir haben es vorher diskutiert – unseres Erachtens eine hinreichende Annäherung mit der gemachten Operationalisierung gesehen werden kann. Ich hoffe, wir konnten deutlich machen, weshalb wir deshalb in zwei Populationen, nämlich Population a2 und b1, einen beträchtlichen Zusatznutzen sehen. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich zu berücksichtigen haben, was heute hier besprochen wurde. Wie gesagt, wenn Sie da noch Daten haben, bitte as soon as possible.

Dann können wir die Anhörung an dieser Stelle beenden. – Danke, dass Sie da waren. Einen schönen Resttag noch!

Schluss der Anhörung: 13:40 Uhr