

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Siponimod

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 22. Juni 2020
von 14:20 Uhr bis 15:56 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Biogen GmbH**:

Frau Patel
Herr Sedlmeier

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Celgene GmbH**:

Frau Hofmann-Xu
Frau Keuchel

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

Frau Dr. Osowski

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

Herr Dr. Ettle
Herr Dr. Kress
Herr Dr. Rauser
Herr Dr. Wasmuth

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

Frau Dr. Cramer
Frau Dr. Sommer

Angemeldete Teilnehmerin der **Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)**:

Frau Prof. Dr. Wildemann

Angemeldeter Teilnehmer vom **Zentrum für klinische Neurowissenschaften, Universitätsklinikum Dresden**:

Herr Prof. Dr. Ziemssen

Angemeldeter Teilnehmer von der **Klinik für Neurologie, Alexianer St. Josefs-Krankenhaus Potsdam**:

Herr PD Dr. Hoffmann

Angemeldeter Teilnehmer von der **Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover/Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS)**:

Herr Prof. Dr. Stangel

Angemeldeter Teilnehmer von der **Neurologischen Universitätsklinik Regensburg / Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS)**:

Herr Prof. Dr. Linker

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14:20 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im virtuellen Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, im § 35a-Verfahren Siponimod, sekundär progrediente Multiple Sklerose. Basis ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Mai dieses Jahres, die, wie es von einigen Stellungnehmern auch kritisch angemerkt worden ist, coronabedingt bestimmte integrale Bestandteile nicht enthält, wie zum Beispiel Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Wir geben Ihnen die Möglichkeit, nachher kritisch mit dem IQWiG zu diskutieren und zu hinterfragen, was Ihnen hier an Begründungen des IQWiG fehlt, damit die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz hergestellt sind.

Zu der Dossierbewertung des IQWiG hatten trotz der coronabedingten Abstriche zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Novartis Pharma, Stellung genommen, dann die AkdÄ, die DGN, Herr Privatdozent Dr. Hoffmann, Klinik für Neurologie des Alexianer St. Josefs-Krankenhauses, Herr Professor Dr. Linker, Krankheitsbezogenes Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose, Herr Professor Ziemssen, Zentrum für Klinische Neurowissenschaften von der Uniklinik in Dresden, ferner Biogen, Celgene, Janssen-Cilag, Merck Serono, Sanofi-Aventis und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen; an diesen lästigen Formalitäten ändert sich nichts, weil wir Wortprotokoll führen. Für Novartis müssten Herr Dr. Kress, Herr Dr. Ettle, Herr Dr. Rauser und Herr Dr. Wasmuth da sein – okay –, außerdem Frau Professor Dr. Wildemann für die DGHO. – Sie meldet sich nicht. Dann müssen wir das gleich noch mal abfragen. Anwesend sein müsste weiter Herr Dr. Hoffmann vom Alexianer-Krankenhaus in Potsdam. – Ja. Herr Professor Dr. Linker vom Krankheitsbezogenen Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose? – Fragezeichen an Herrn Linker. Herr Professor Ziemssen? – Ja. Herr Professor Stangel ist da. Dann fragen wir noch einmal nach Frau Professor Wildemann: Frau Wildemann, sind Sie dabei? – Sie ist nicht dabei. Herr Professor Linker ist da. Wenn Frau Wildemann auftaucht, dann bitte Signal an mich. – Dann müssten Frau Patel und Herr Sedlmeier von Biogen da sein. – Frau Hofmann-Xu und Frau Keuchel von Celgene, Frau Dr. Osowski? – Haben die alle keine Lust, ist heute so schönes Wetter, oder was ist los? – Frau Cramer? – Ja. Frau Dr. Sommer von Sanofi-Aventis ist auch da. Herr Rasch vom vfa ist auch noch da.

Dann frage ich jetzt noch einmal: Frau Patel? – Herr Sedlmeier? – Frau Hofmann-Xu ist da. Dann fehlen also die Vertreter der Firma Biogen, und Frau Professor Wildemann fehlt auch noch. – Frau Patel, Sie müssten jetzt da sein. – Nein, okay. Dann nehmen wir das so zur Kenntnis.

Ist noch jemand dabei, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, aus seiner Sicht die wichtigen Punkte zur Dossierbewertung darzustellen. Wer macht das? – Herr Dr. Kress, bitte.

Herr Dr. Kress (Novartis): Danke, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einladung zu dieser Anhörung. Es geht heute um Siponimod im Anwendungsgebiet der aktiven sekundär progredienten Multiplen Sklerose, kurz der SPMS. Ich möchte kurz meine Kollegen hier im Raum vorstellen: Das sind Herr Benedikt Rauser und Herr Benjamin Ettle aus der Medizin und Herr Timo Wasmuth aus der Gesundheitsökonomie. Mein Name ist Andreas Kress; ich leite bei Novartis den Bereich Market Access.

Wie gesagt, heute geht es um den Wirkstoff Siponimod in der Indikation der aktiven SPMS. Patienten, die unter der aktiven SPMS leiden, haben eine jahrzehntelange schwere Krankheitsgeschichte hinter sich. Die körperliche Beweglichkeit wird schlechter, meistens sind die Patienten auf Gehhilfen oder

Rollstuhl angewiesen, oder auch ihre mentale Leistungsfähigkeit lässt nach. Die aktive SPMS ist gekennzeichnet durch eine aktive Entzündung. Diese Entzündung, häufig im Gehirn, verursacht Schäden, die dann in der Bildgebung in der Regel zu sehen sind. Sind bestimmte Gehirnareale betroffen, dann macht sich das bei den Patienten durch einen Schub bemerkbar: Er spürt es, hat Ausfallserscheinungen.

Wir sehen in der gesamten Gruppe der Patienten Vorteile bei der Schubrate, bei der Behinderungsprogression, bei der Bildgebung und auch bei der Kognition. Außer Siponimod hat bisher kein anderes Medikament Wirksamkeit in der aktiven SPMS gezeigt. Hier heute in der Anhörung geht es nur um einen Teil der Patienten aus der Studie, nämlich um die Subpopulation B. Das sind Patienten, die als Voraussetzung, um in die Population zu kommen, eine solche schwelende Entzündung hatten. Es sind Patienten, die aktive SPMS haben, ohne Schübe bei Studieneinschluss. In der EXPAND-Studie – über die Daten aus dieser Studie sprechen wir heute – sind in der Beratung durch den G-BA ... (akustisch unverständlich) auch in drei Beratungsgesprächen vorab mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss besprochen. Von 188 Patienten in dieser Subpopulation B ... (akustisch unverständlich) bei Studieneinschluss. Die Patienten in dieser Studie – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kress, Entschuldigung, wenn ich dazwischengehe. Wir haben ein Problem: Die letzten 90 Sekunden hat es so gerappelt. Wenn Sie einfach noch mal zurückgehen würden. Ich weiß nicht, woran das liegt, ich vermute mal, irgendwie bei Ihnen.

In den letzten 90 Sekunden hat es ganz furchtbar gerappelt. Wir haben nur ganz schlechte Tonqualität gehabt, so etwa ab „Beratung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss“. Es wäre hilfreich, wenn Sie ab da noch einmal einsetzen würden. Ich weiß nicht, woran es liegt. – Okay, danke.

Herr Dr. Kress (Novartis): Tut mir leid. Ich mache das noch einmal. – Die Daten, die wir heute besprechen, stammen aus der EXPAND-Studie. Wir hatten die Studie in mehreren Beratungsgesprächen mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss abgestimmt oder besprochen. Es waren 188 Patienten in dieser Studie, die in die Population B passen. Das sind Patienten, die eine Entzündung haben, die in der Bildgebung darstellbar ist, aber bei Studieneinschluss keine Schübe hatten. Da sie eben eine aktive Entzündung haben, ist es natürlich möglich, dass die Patienten in der Zukunft weitere Schübe entwickeln; sie haben dafür ein höheres Risiko.

Noch kurz zu SPMS: Das ist eine seltene Erkrankung. Deshalb ist es schwierig, hier einen Zusatznutzen nachzuweisen. Das ist in dieser Studie in der Schubrate gelungen.

Kurz noch zum IQWiG-Bericht. Das IQWiG bestätigt einen signifikanten Vorteil von Siponimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie – das war Best Supportive Care – im Endpunkt „jährliche Schubrate“. Das IQWiG war sich aber auch nicht ganz sicher, ob die vorausgegangenen Therapien hierbei eine Rolle gespielt haben. Deshalb haben wir noch weitere Analysen zur Vortherapie aller 188 Patienten angestellt und haben die Daten mit der Stellungnahme nachgereicht. Auch in diesen zusätzlichen Analysen zeigt sich, dass in der Schubrate ein statistisch signifikanter Vorteil für Siponimod zu sehen ist. Es zeigt sich kein Einfluss der Vortherapie auf das Ergebnis.

Das IQWiG forderte zusätzlich noch Daten zu den unerwünschten Ereignissen. Auch diese haben wir nachgereicht. Man kann dort auch sehen, dass die Anwendung von Siponimod sicher ist. Auf Basis aller Daten einschließlich der nachgereichten Analysen ergibt sich daher ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Siponimod, gerade bei diesen schwer betroffenen Patienten, die keine Therapiealternative haben. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Kress, für diese Einführung. – Ich richte die erste Frage an die Kliniker, weil das einer der wesentlichen Punkte ist, auch bezogen auf die Dossierbewertung des IQWiG: Welchen möglichen Einfluss hat das Absetzen der Vortherapien auf das Auftreten von Schüben? – Herr Kress hat das gerade für sich schon beantwortet – Macht es im Hinblick auf die Schubaktivität aus Ihrer praktischen Sicht einen Unterschied, ob die Vortherapie unmittelbar oder bereits ein Jahr vor Studienbeginn abgesetzt wurde? Wir haben hier ganz klar bestimmte Voraussetzungen für den Einschluss in die Studie und haben dann eben Wechselwirkungen, aus denen das IQWiG Folgerungen zieht, die – das habe ich auch den Stellungnahmen entnommen – nicht auf ungeteilte fachliche Zustimmung stoßen. Deshalb frage ich als erstes Herrn Professor Ziemssen. – Bitte schön, Herr Ziemssen. Das Wort geht nach Dresden.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Vielen Dank, Herr Hecken. – Das Problem ist ja, dass es eine Gruppe von Patienten ist – das vergessen wir trotz der jetzigen Diskussion über Schübe –, die eben eine Progredienz haben. Sie mussten ja praktisch eine sekundäre Progredienz haben, und da sind eigentlich die Therapien, insbesondere die großen Gruppen von Therapien, gar nicht mehr indiziert. Also, eigentlich muss der Arzt das absetzen, weil man eben in dieser Gruppe auch keinen Therapieeffekt von den dafür gar nicht zugelassenen Immunmodulatoren erwartet.

Darüber hinaus ist es so: Wenn man sich anschaut, wann diese Schübe oder wann die Krankheitsaktivität auftritt, so ist deutlich, dass zum Ersten ein sehr langer Wash-Out stattgefunden hat. Zum Zweiten ist es auch ein Effekt, der nicht vom ersten oder vom zweiten Behandlungsjahr abhängig ist. Wenn wir zum Beispiel schauen würden, wann Krankheitsaktivität in der Studie auftritt, im ersten Jahr oder im zweiten Jahr, dann müssten wir ja im ersten Jahr deutlich mehr Schubaktivität sehen, falls es ein Wash-out-Phänomen wäre, und das sehen wir nicht. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Ziemssen. – Herr Dr. Hoffmann.

Herr PD Dr. Hoffmann (Alexianer St. Josefs-Krankenhaus, Klinik für Neurologie): Ich kann das nur unterstreichen. Ich möchte noch einen Punkt ergänzen. Wenn in dieser Population gleichzeitig auch Kontrastmittel auf den Läsionen vorhanden sind – wir sehen das heutzutage eigentlich als absolut gleichwertig an –, dann ist das genau wie ein klinischer Schub ein Beweis dafür, dass dort fokale entzündliche Krankheitsaktivität vorliegt. Es klang ein bisschen auch in der Vorrede an, dass es letztlich auch eine Frage des Zufalls ist, ob ein eloquentes Areal betroffen ist oder nicht. Man kann diese Unterscheidung zwischen dem Vorhandensein Kontrastmittel aufnehmender Läsionen und keinen Schüben einerseits und Patienten, die andererseits Schübe aufweisen, eigentlich gar nicht in der Weise vornehmen. Das entspricht beides dann eigentlich einer aktiven SPMS, und diese Trennung ist künstlich. Ansonsten, denke ich, kann ich mich Herrn Ziemssen völlig anschließen.

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

Herr Eyding: Meine Frage richtet sich an alle, auch bezüglich der Frage der Schubratenreduktion. Ich habe Herrn Ziemssen so verstanden, dass er sagt, es gebe keine Effektmodifikation für das erste und zweite Jahr. Die Daten kenne ich nicht. Ich hätte sie sogar gerade angeregt, um das untersuchen zu können, dass man unterscheidet und eine Subgruppenanalyse für die Patienten macht, die gar keine Vortherapie mehr bekommen haben, oder für die, bei denen sie schon länger abgesetzt ist, versus die Patienten, die nicht so lange abgesetzt sind. Aber diese Daten haben wir ja gerade nicht. Wir haben jetzt irgendwie nur die Effekte der Patienten, die keine Vortherapien hatten versus die, die irgendeine hatten. Da haben wir natürlich eine sehr kleine Gruppengröße in der Gruppe derjenigen,

die keine Vortherapie bekommen haben. Das kann ja auch sein, und das wäre jetzt auch die Frage an die Experten, was da der geeignete Ansatz wäre.

Wenn ich das richtig sehe, wäre aus statistischer Perspektive eine Analyse ganz sinnvoll und auch gut gepowert, die einen Schnitt ungefähr bei 15 Monaten Abwesenheit von Vortherapie macht. Das heißt, man fasst die Gruppen, die vorher keine Therapie hatten, mit denen zusammen, die schon mehr als 15 Monate abgesetzt haben. Das müsste ein bisschen mehr als der Median sein, den wir gesehen haben. Das sind ungefähr 405 Tage. Das sind die Patienten, die kürzer abgesetzt haben. Wir haben ja Patienten drin, die bis zum Tag des Einschlusses noch eine DMT bekommen haben. Anhand dieser Analyse könnte man eigentlich ganz gut unterscheiden, ob die vorherige Medikation irgendeinen Einfluss auf die Schubrate hat.

Ich frage mich überdies: Wenn Sie recht haben, Herr Ziemssen, dann ist das wirklich überhaupt kein Endpunkt, der uns interessiert. Dann wäre die Behinderungsprogression sowieso der einzige Endpunkt, den wir uns angucken sollten.

Außerdem frage ich mich, woher denn eigentlich die Schubratenunterschiede zwischen der vorbehandelten Gruppe und der nicht vorbehandelten Gruppe kommen sollen, wenn nicht dadurch, dass sie noch eine irgendwie wirksame schubunterdrückende Therapie im Vorfeld bekommen haben. Wenn sie dann in der Studie geliftet wird, gerade im Placeboarm, dann sieht man ja eine deutliche Erhöhung der Schubraten gegenüber dem Behandlungsarm und auch im Vergleich zu denen, die keine Vortherapie bekommen haben. Da ist es aus meiner Sicht doch relativ offensichtlich, dass die vortherapierten Patienten in dieser Gruppe davon profitieren, dass sie vorher eine Therapie bekommen haben, die auch Schübe adressiert, versus diejenigen, die tatsächlich eine sekundär progrediente MS hatten, die keine Schübe mehr hatten bzw. längere Zeit keine Schübe mehr hatten, ohne Medikation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eyding. – Ich stelle jetzt fest, dass Frau Professor Wildemann um 14:39 Uhr beigetreten ist. – Ich begrüße Sie.

Jetzt haben wir als Replik auf das, was gerade vorgetragen wurde, Herrn Hoffmann, Herrn Professor Stangel und Herrn Professor Ziemssen. Dann habe ich die Wortmeldungen von Frau Biester, IQWiG, Frau Bickel, KBV, und Frau Scheiderbauer, PatV. – Jetzt erhält aber zur Antwort auf das, was Herr Eyding gerade sagte, zuerst Herr Hoffmann das Wort, dann Herr Stangel, danach Herr Ziemssen.

Herr PD Dr. Hoffmann (Alexianer St. Josefs-Krankenhaus, Klinik für Neurologie): Vielen Dank. – Ich greife das, was Herr Ziemssen gerade gesagt hat, noch einmal auf. Das Thema ist, dass wir Patienten haben, bei denen die Beeinflussung der Progredienz eigentlich das entscheidende therapeutische Ziel ist, wobei wir einfach feststellen müssen, dass die Mehrheit der Therapien, die diese Patienten bekommen haben, nicht indiziert ist bzw. dass deren Wirksamkeit nicht nachgewiesen ist. Die standardmäßige Vorgehensweise ist ja nicht, den Patienten auf einer krankheitsmodifizierenden Therapie zu lassen, damit keine Schübe auftreten, sondern diese Therapie zu beenden. Dann kommt man genau in die Situation, die der IQWiG-Bericht auch beschreibt, dass man sich zwischen Wechsel auf Best Supportive Care oder ab dem betreffenden Zeitpunkt dann Aufnahme einer Therapie mit Siponimod entscheidet.

Meines Erachtens sieht man in dem Szenario dann eben, dass der Effekt von Siponimod gegeben ist, auch bezogen auf die Unterdrückung, von Karenz solcher Aktivität im MRT, und bezogen auf die Schubrate. Das heißt, gegenüber der dann zweckmäßigen Therapie – Ich setze eine nicht auf Pro-

gredienz wirksame Therapie ab und gehe auf Best Supportive Care – stellt die Schubratenreduktion einen Vorteil dar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt Herr Professor Stangel und dann Herr Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Stangel (KKNMS): Ich möchte noch etwas zu den Nachwirkungen sagen: Wie lange wirkt eine solche Therapie nach? Die meisten Patienten, die vorher eine Therapie hatten, waren ja in der Interferon-Therapie, und das Interferon ist ja relativ rasch eliminiert und abgebaut. Wir gehen davon aus, dass die Wirkung des Interferons dann sehr schnell, innerhalb von wenigen Tagen bis Wochen, beendet ist. Von daher würden wir eigentlich erwarten, dass ein Rebound mit neuer Schubaktivität eher früh kommen und sich nicht über den gesamten Zeitraum der Studie erstrecken würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Stangel. – Jetzt Herr Professor Ziemssen, dann Frau Bickel, Frau Biester, Frau Scheiderbauer.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Es ist wichtig, dass wir noch einmal festhalten, dass es nicht möglich ist, das pauschal für jede Therapie zu machen. Wie Herr Stangel schon gesagt hat, ist das eben sehr unterschiedlich. Wir erwarten ja auch nach Absetzen bestimmter Medikamente stärkeren Rebound, zum Beispiel bei Natalizumab oder auch bei Fingolimod, wenn es abgesetzt wird. Bei Natalizumab haben wir zum Beispiel Folgendes gesehen: Da gibt es Daten zur SPMS. In der ASCEND-Studie, die nicht erfolgreich war, die keinen Benefit erbracht hat, sehen wir zum Beispiel: Nachdem das bei SPMS-Patienten abgesetzt war, aber auch bei dem größten Teil der Patienten, ist es nicht zu einer solchen nachher auftretenden Schubsymptomatik gekommen.

Das Dilemma ist: Primärer Fokus ist die sekundäre Progression. Aber die Patienten haben eben immer noch Entzündung, die sich in den Schüben äußern kann. Das Dilemma ist: Von der Gruppengröße wissen wir, dass wir nicht ausreichend Power haben, um das auch in der Behinderungsprogression zu zeigen. Daher müssen wir als Zeichen dieser antiinflammatorischen Effekte bei der SPMS die Schubrate, das MRT, was ja nicht als akzeptierter Endpunkt gilt, zum Beispiel die Gehirnatrophie, die doch auch positiv beeinflusst wird und, langfristig gesehen, das für mich entscheidende Surrogat ist, zur Kenntnis nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ziemssen. – Jetzt habe ich Frau Biester, Frau Bickel, Frau Scheiderbauer, Frau Fasshauer, Herrn Niemann. – Frau Biester, IQWiG, bitte.

Frau Biester: Ich möchte auch noch einmal auf die vom Hersteller nachgereichten Daten zu dieser Vorbehandlung eingehen und ein bisschen an dem andocken, was Herr Eyding angesprochen hat. So wie ich die Daten lese, die Sie geliefert haben, beziehen sie sich auf alle Vortherapien, die die Patienten jemals erhalten haben. Es geht aber nur um die zuletzt erhaltene Vortherapie und darum, wann sie abgesetzt wurde. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

Der Punkt, den Herr Ziemssen gerade nannte, dass die meisten Patienten Interferon bekommen hatten, die dann die Schübe hatten, stimmt nicht ganz. Wenn ich mir die Daten angucke, die der pU nachgeliefert hat, so sind Interferon und Glatirameracetat die Wirkstoffe, die die Patienten bekommen haben, die dann auch die Schübe hatten. Also, man müsste auch das Glatirameracetat noch einmal beleuchten: Wie lange braucht es, damit man keine Wirkung mehr sieht?

Ein Argument kann ich noch nicht nachvollziehen, nämlich dass man die Patienten nicht auf einer wirkungslosen Therapie lassen würde, weshalb sie auf Siponimod umgestellt werden mussten. Grund-

sätzlich verstehe ich das Argument, aber auf die Studie passt das nicht. Wenn die Theorie stimmt, dass bei diesen Patienten die Schübe erfolgreich unterdrückt wurden, dann hat diese Therapie ja gewirkt. Das Argument kriege ich mit der Studie noch nicht zusammen. Aber vielleicht können Sie noch etwas dazu sagen, was die letzte Therapie war, ebenso zu dem Glatirameracetat, bitte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für die Frage. – Jetzt Herr Kress oder Novartis, wer auch immer dazu etwas sagen möchte. Wer macht das? – Anschließend noch einmal Herr Hoffmann dazu.

Herr Dr. Rauser (Novartis): Vielen Dank für die Frage, Frau Biester. – Sie fragen ja ganz konkret jetzt auch nach dem zeitlichen Abstand der Vortherapie. Lassen Sie uns das einmal gemeinsam betrachten. Zum einen sind beide Studienarme, Siponimod und Best Supportive Care, vergleichbar, was den Anfall der Patienten angeht, die eine Vortherapie hatten, und auch, was den zeitlichen Abstand oder die Therapiepause vor der Studie betrifft, im Median ein Jahr. Wenn wir jetzt nur diejenigen Patienten betrachten, die mindestens ein Jahr Therapiepause haben, also alle mit kürzeren Pausen herausrechnen – das sind die Patienten, die gar nicht wussten, dass sie später in die Studie gehen könnten –, dann bleibt die Schubratenreduktion trotzdem signifikant. Das heißt, wie wir es hier auch betrachten, diese Analyse zeigt: Die Vortherapie hat keinen Einfluss auf die Schübe, die in dieser Studie auftreten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rauser. – Noch jemand von Novartis? – Sonst habe ich Herrn Hoffmann dazu, zum zweiten Teil der Frage. – Herr Hoffmann, bitte.

Herr PD Dr. Hoffmann (Alexianer St. Josefs-Krankenhaus, Klinik für Neurologie): Frau Biester, Sie hatten mich gerade angesprochen; ich will es noch einmal auf den Punkt bringen. Die Patienten haben unter einer Therapie, entweder mit Glatirameracetat oder Beta-Interferon, diese Progression gezeigt. Das ist dasjenige Merkmal, das für uns interessant ist. Wir wollen diese Patienten, die jetzt eine sekundäre Progredienz entwickeln, nicht auf einer bezogen auf Progression unwirksamen Therapie lassen. Spätestens beim Glatirameracetat kann man nicht annehmen, dass hier irgendeine Wirksamkeit gegeben ist. Deswegen ist dann der Ansatz, der hier gewählt worden ist, die Patienten zwischen Best Supportive Care und dem zu prüfenden Präparat zu randomisieren, eigentlich genau der richtige. Also, ich beende die unwirksame Therapie und prüfe, ob die jetzt neue Therapie besser ist. Bezogen auf die Behinderungsprogression ist die Studie positiv gewesen. Da besteht jetzt erst einmal kein Zweifel, dass das besser ist als Best Supportive Care; zumindest sehe ich das so.

Dann bleibt trotzdem noch folgende Frage, und das ist allein schon dadurch bewiesen, dass diese Untergruppe Kontrastmittel auf den Läsionen hat: Sie haben anhaltende Entzündungsaktivität und deswegen auch einen Bedarf, dass diese anhaltende Entzündungsaktivität sozusagen zusätzlich unterdrückt wird. Angenommen, wir hätten ein Medikament, das nur auf Progression wirksam wäre, dann hätten wir an dieser Stelle sozusagen eine therapeutische Lücke. Sie wird nun aber durch die Tatsache geschlossen, dass das Medikament auch auf Schübe wirksam ist. – Ich hoffe, das, was ich vorhin gesagt habe, ist jetzt ein bisschen deutlicher.

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

Frau Biester: Danke. – Für mich klärt es das noch nicht, weil für mich immer noch nicht klar ist, ob nicht genau die Patienten, die die Schübe in den Studien hatten, nicht diejenigen sind, die vorher die Schübe erfolgreich unterdrückt bekommen haben. Das erschließt sich für mich noch nicht.

Der Punkt, den Sie von Novartis gerade sagten, dass in beiden Studienarmen die Patienten gleich verteilt seien, adressiert das Problem aus meiner Sicht überhaupt nicht. Davon gehe ich erst einmal aus, weil das eine randomisierte Studie ist. Aber wir sehen im Ergebnis, dass die Patienten in beiden Armen, die die Schübe haben, auch zum allergrößten Teil vorher eine DMT hatten, also bis auf drei, vier Patienten, und deswegen ist dieses Argument, dass sie gleich verteilt sind, nichtig, weil es eigentlich darum geht: Sind es denn die richtigen Patienten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Biester. – Zum ersten Teil, vermute ich, antwortet Herr Professor Ziemssen, zu der Hoffmann'schen Argumentation noch ergänzend, danach dann noch einmal Novartis. Dann machen wir weiter in der Fragenfolge: Frau Bickel, Frau Scheiderbauer, Frau Fasshauer, Herr Niemann. – Herr Professor Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Vielen Dank. – Ich glaube, es ist auch noch einmal wichtig, dass wir uns diese Differenzierung wirklich deutlich machen: Der sekundär chronisch progrediente Patient hat im Wesentlichen die Phase der schubförmigen MS schon durch, also auch die Therapie mit entsprechenden Immunmodulatoren, die nachgewiesenermaßen bei der Progression, wenn der Patient sekundär progredient wird, nicht helfen. Das gilt eben als Einschlusskriterium. Dadurch ist der Fokus ein ganz anderer. Dass die Patienten natürlich auch noch Entzündung haben, ist relevant; aber ich habe ja nicht den Schub als Einschlusskriterium gewählt. Deshalb muss das, glaube ich, schon differenziert werden, weil die sekundäre Progression mit Versagen sowohl des Glatirameracetats, was überhaupt nicht für SPMS eingesetzt werden darf, was da eigentlich vollkommen fehl am Platze ist – – Das Interferon kann wenigstens noch Schübe reduzieren, aber hat auch keine Wirksamkeit bei der sekundären Progression. Das ist eben der Einschluss, der sich da definiert. Beide Medikamente sind Immunmodulatoren der ersten Generation, die, wie Herr Stangel schon gesagt hat, auch nach kürzerer Auswaschzeit keine längerfristigen Effekte vermitteln. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ziemssen. – Jetzt noch einmal Novartis. Ich vermute, Herr Rauser? – Herr Wasmuth, bitte.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Noch einmal zu der Frage von Frau Biester, Unterscheidung in Patienten mit Schub und ohne Schub. Da geht man eigentlich über Subgruppen. Das heißt, normalerweise bilden wir Subgruppen anhand von Kriterien, die vor der Studie definiert werden. Hier haben wir jetzt aber mit dem Schub ein Ereignis in der Studie, bei dem wir normalerweise sagen: Das ist methodisch eigentlich schwierig oder vielleicht sogar nicht statthaft, weil wir da Randomisierung durchbrechen. Von daher würde ich hinsichtlich der Interpretierbarkeit an dieser Stelle eher zu Vorsicht raten. Aber ich glaube, wir können es auch noch einmal medizinisch betrachten.

Herr Dr. Ettle (Novartis): An dieser Stelle will ich auch noch kurz etwas zu dem Argument von Frau Biester sagen. Es stimmt natürlich, Sie haben es richtig gesehen, dass die Therapiepause bei den Patienten mit und ohne Schübe während der Studie unterschiedlich war. Aber ich frage, ob das ein Vergleich von Äpfeln und Birnen ist. Warum? Weil aktive Patienten natürlich auch in der Behandlung vor der Studie anders waren. Wenn ein Patient per se mehr Aktivität hat, bedarf es natürlich auch einer Therapie vor der Studie. Patienten, die ohne Therapie in die Studie gekommen sind, hatten sicherlich eine andere MS als die Patienten, die vor der Studie therapiert gewesen waren. Deswegen lässt sich das Argument, das Herr Wasmuth aus statistischer Sicht gebracht hat, sicherlich auch aus medizinischer Sicht noch untermauern. Vielleicht kann der eine oder andere Neurologe das noch ins richtige Licht rücken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Jetzt gehe ich aber der Reihe nach durch. Ich habe jetzt Frau Bickel, Frau Scheiderbauer, Frau Fasshauer, Herrn Niemann, Herrn Dr. Hoffmann und Herrn Eyding, der sich eben auch noch einmal gemeldet hat. – Bitte schön, Frau Bickel.

Frau Bickel: Mir ist Folgendes immer noch nicht ganz klar: Wir haben ja zwei Subgruppen gebildet. Zum einen betrifft das die Fragestellung eins, diejenigen mit aufgesetzten Schüben, und zum anderen die Fragestellung zwei, Patienten ohne aufgesetzte Schübe. Mir ist nicht klar, wie dann, wenn man eigentlich nur die Fragestellung zwei bedient, ein Endpunkt herauskommen kann, nämlich Krankheitsschübe, bei dem sich ein Vorteil zeigt. Sind das wirklich die richtigen Patienten, die in der Gruppe 2 sind, oder müssten sie nicht der Gruppe 1 zugeordnet werden? Das erschließt sich mir einfach nicht. Aber vielleicht können Sie als Kliniker oder auch die Firma Novartis mir darauf noch einmal eine Antwort geben. Sind wirklich die richtigen Patienten dann Best Supportive Care zugeteilt worden, oder warum kommt es überhaupt zu Schüben, und ist die Gruppeneinteilung, die wir gewählt haben, überhaupt korrekt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Ettle von Novartis, und dann brauche ich auch noch einen Kliniker. – Herr Ettle, bitte.

Herr Dr. Ettle (Novartis): Die Frage betrifft im Kern: Was bedeutet letzten Endes die SPMS ohne aufgesetzte Schübe? Da müssen wir eine Betrachtung aus zwei Perspektiven anstellen. Das eine ist die Perspektive nach hinten, in die Vergangenheit, die Retrospektive. Das bedeutet, SPMS ohne Schübe heißt, in den vergangenen zwei Jahren gab es keinen Schub. So haben wir das in der EXPAND umgesetzt, und so ist es vom IQWiG letzten Endes auch akzeptiert worden.

Die zweite Perspektive geht in die Zukunft, am Ende dahin gehend, was für die Patienten wirklich relevant ist. Da muss man doch sagen: Egal, wann wir schauen, Schübe können immer wieder auftreten. So haben wir das auch mit dem G-BA besprochen; deswegen ist das auch ein Endpunkt für diese Population. Wenn wir jetzt noch einmal genauer auf EXPAND schauen, so hatten wir Patienten in der Studie, die 10, teilweise über 15 schubfreie Jahre hatten, bevor sie dann in der EXPAND wieder einen Schub bekommen haben. Es zeigt sich doch auch patientenindividuell, dass der Schubendpunkt auf der einen Seite nicht nur für Patienten hochrelevant ist, sondern auf der anderen Seite natürlich auch wieder signifikant durch Siponimod beeinflusst wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ziemssen und dann Herr Hoffmann dazu.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Sie erinnern sich vielleicht noch an das Dossier Ocrelizumab bei PPMS. Bei der PPMS, der primär progredienten Multiplen Sklerose, sollten gar keine Schübe auftreten. Wir haben aber gesehen, auch da sind Schübe aufgetreten. Aber trotzdem waren das eben primär progrediente Patienten, die dann im Laufe der Studie Schübe gezeigt haben. Genauso ist das bei den sekundär progredienten Patienten. Bei dem Einschlussintervall, bevor die Studie losgeht, müssen Sie schauen: Gibt es da Schübe? Das klassifiziert den Patienten dann auch für die weitere Untersuchung. Dass immer weiter Krankheitsaktivität auftritt, ist natürlich eine andere Geschichte. Nur wird das dann eben im Verlauf aktuell. Meines Erachtens zeigt das PPMS-Beispiel sehr gut die Differenzierung in diesem Bereich. Da sollten ja überhaupt gar keine Schübe mehr auftreten. Sie sehen aber auch, dass der Schubmarker auch dort hilfreich differenzieren kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ziemssen. – Herr Dr. Hoffmann noch einmal dazu, und dann frage ich Frau Bickel, ob die Frage beantwortet ist.

Herr PD Dr. Hoffmann (Alexianer St. Josefs-Krankenhaus, Klinik für Neurologie): Ich komme nochmals auf mein Eingangsstatement zurück, dass letzten Endes kein Unterschied zwischen fokal entzündlicher Aktivität im MRT und im klinischen Schub besteht, außer, dass das eine sozusagen ein eloquentes Areal betrifft. Das sollte man sich noch einmal klarmachen.

Das andere ist etwas, was Herr Ziemssen auch schon dargestellt hat: Wir haben es mit Patienten zu tun, bei denen die im Wesentlichen durch Schübe bestimmte Phase schon vorbei ist. Das heißt, diese Schübe tragen relativ wenig zur Behinderungsprogression bei. Ein einzelner Schub kann für den Patienten immer eine erhebliche Behinderung bedeuten, zumindest vorübergehend. Aber zum langfristigen Verlauf der SPMS tragen die Schübe wenig bei. Sie stellen auch insgesamt rein numerisch ein untergeordnetes Phänomen dar. Wenn man beispielsweise in der Placebogruppe schaut, wie dort die Schubhäufigkeit war, dann war das im Durchschnitt weniger als alle fünf Jahre ein Schub. Das bedeutet, die Fragestellung, ob wir den Patienten jetzt über das Kriterium Schub oder über das Kriterium MRT-Aktivität ohne Schub eingeschlossen haben und daran eine Subgruppe aufmachen, ist letzten Endes ein Zufallstreffer. Das spiegelt sich für mich auch ein bisschen in den numerischen Verhältnissen wider, dass sozusagen mehr Leute Kontrastmittel auf den Läsionen und keinen Schub hatten.

Die Konsequenz daraus heißt für mich: Wir dürfen dieses Thema Schubprävention nicht als das wichtigste Ziel auffassen. Das wichtigste Ziel ist in dieser Patientengruppe tatsächlich, Einfluss auf die Progression zu nehmen, und trotzdem ist es wichtig, die Patienten vor Schüben zu schützen, die ja in einer gewissen Seltenheit trotzdem weiter auftreten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hoffmann. – Frau Bickel, Nachfrage.

Frau Bickel: Wenn Sie mir sagen, auch in dieser Fragestellung 2 – ohne aufgesetzte Schübe, wenn ich das richtig verstanden habe –, geht das retrospektiv, können auch prospektiv Schübe auftreten, ist dann Best Supportive Care die richtige zVT? Also, würde man da nicht doch eine aktive Therapie machen, sei es mit Interferon oder Glatirameracetat?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hoffmann, oder wer macht das?

Herr PD Dr. Hoffmann (Alexianer St. Josefs-Krankenhaus, Klinik für Neurologie): Das kann ich sofort beantworten. Das Problem ist, wie gesagt: Wir wollen nicht primär die Schübe vermeiden, sondern wir brauchen ein Medikament, das auf die sekundäre Progression wirkt. Dann wäre sozusagen das Beibehalten einer nicht wirksamen Therapie für den Patienten in einer Risiko-Nutzen-Abwägung nicht sinnvoll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe Herrn Ziemssen nicken sehen. Da das Nicken nicht protokolliert werden kann, frage ich: Herr Ziemssen, können Sie noch mal fürs Protokoll nicken?

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Ja, ich nicke noch einmal fürs Protokoll. – Das Problem ist: Es sind explizit andere Medikamente in der Indikation geprüft worden, was die sekundäre Progression angeht, und sie sind eben gegen Best Supportive Care gescheitert. Wenn Sie sagen, dass man dann, wenn er wieder einen Schub und die Progression hat, wieder ein Medikament nimmt, das explizit bei sekundär chronisch progredienter MS nicht gewirkt hat, dann ist das, glaube ich, nicht die richtige Art und Weise. Wir müssen uns ja an dem Leitsymptom orientieren, wie Herr Hoffmann schön gesagt hat, und das ist die sekundäre Progression. Ob da ein Schub ist oder nicht, das entscheidet nicht über die Grundsätzlichkeit, aber es gibt ja auch viele Medikamente, die bei einer sekundären Pro-

gression explizit ausgeschlossen sind, weil sie dort eben nicht wirken. Das ist auch das Besondere von Siponimod, dass sich zum ersten Mal in dieser Indikation wirklich eine Wirkung zeigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Linker, auch dazu? – Wir hören Sie nicht. Bleiben Sie tiefenentspannt, nicht, dass wir jetzt noch Schubereignisse erleben.

Herr Prof. Dr. Linker (KKNMS): Das ist bei der Diskussion gar nicht so leicht. Vielleicht noch einmal für alle von meiner Seite – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Entschuldigung, wie meinen Sie das, „ist bei der Diskussion gar nicht so leicht“? Sie sollten die Diskussion nicht bewerten, sondern eine Stellungnahme abgeben. – Bitte. Wir wollen ja freundlich zueinander bleiben.

Herr Prof. Dr. Linker (KKNMS): Bin ich doch, kein Problem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich ja auch, noch.

Herr Prof. Dr. Linker (KKNMS): Dann sind wir uns ja einig. – Noch einmal von meiner Seite. Die Eingangsvoraussetzung für die Studie ist – das hat Herr Ziemssen gerade noch einmal gesagt; ich wollte es nur erneut betonen –, dass eine Progression eingetreten ist. Diese Progression ist die Grundvoraussetzung, auf deren Basis wir doch jetzt diskutieren. Deswegen macht es aus meiner Sicht wenig Sinn, immer wieder eine Rekurrenz auf Therapien zu machen, die in dieser Situation ja eigentlich ausgeschlossen sind.

Es ist auch in der Studie nicht so – das kam meines Erachtens auch heraus; ich wollte auch das noch mal betonen –, dass die Patienten mit der Immuntherapie, die sie vorher hatten, dann in die Studie hineingeglitten sind, sondern diese Behandlung wurde beendet, und sie wurde nicht beendet, weil dann Siponimod gegeben wurde, sondern sie wurde in aller Regel wegen Wirkungslosigkeit beendet, auch wenn wir das in der Studie leider vielleicht nicht so explizit erfasst haben. Aber so ist natürlich der klinische Alltag: Wir haben eine Progression, wir beenden eine Therapie, die da noch möglich war, sei es Glatirameracetat, sei es Interferon, dann geht ein Jahr ins Land, und jetzt kommt der Patient in diese Studie hinein. Das heißt, das Eingangskriterium ist doch immer die Progression.

Jetzt gucken wir auf die Subgruppe derer, die in dieser Progressionsphase noch Entzündung haben, sei es mit einem Kernspin oder sei es mit einem Read-out von Schüben. Das ist natürlich eine ganz spezielle Situation – das meinte ich eben damit –, und es ist gar nicht so einfach, eine relativ knifflige Situation fürs Verständnis, dass wir auf eine Subgruppe der progressiven Patienten schauen, in der dann wieder Entzündung da ist, und nun die Frage beantworten wollen: Wie viel bringt da jetzt ein Medikament dann wieder auf Entzündung in Form von Schüben? Das ist eine relativ distinkte Fragestellung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ettle von Novartis, und dann frage ich Frau Bickel noch einmal. Es folgen Frau Scheiderbauer, Frau Fasshauer und Herr Niemann.

Herr Dr. Ettle (Novartis): Wir haben jetzt schon des Öfteren anklingen hören, dass das Vermeiden der Behinderungsprogression in SPMS das oberste Ziel ist. Ich denke, da sind wir alle einer Meinung, und so ist es auch.

Wir haben auch schon oft gehört: Bisher ist alles gescheitert, und nun haben wir hier in EXPAND Siponimod. Da sehen wir eben, was signifikant ist, und das sehen wir noch deutlicher in den aktiven Patienten, für die es die Zulassung gibt. Wenn wir jetzt die Subpopulation B betrachten, um die es hier

geht, sehen wir auch da – das möchte ich betonen – sogar bessere Effekte als in der Gesamtpopulation. Wir sehen 43 Prozent weniger Risiko, in der Studie eine Progression zu bekommen, gegenüber 26 Prozent in der Gesamtpopulation.

Wir haben auch schon gehört: Eine statistische Signifikanz ist bei 188 Patienten schwer zu erreichen; das können wir auch nicht erwarten. Was aber vielleicht noch dazu passt, ist Folgendes: Wenn wir anschauen, wie das Gehirn schrumpft, so sehen wir auch bei dem Gehirnvolumenverlust signifikant weniger Gehirnschrumpfen durch Siponimod, und das spricht eben auch für die Ergebnisse zur Behinderungsprogression. Deswegen kann man, auch wenn es nicht signifikant ist, trotzdem sehen, dass auch in der Subpopulation B Siponimod das bisher Unaufhaltsame verlangsamt. Deswegen ist Siponimod hier eine gute Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ettle. – Jetzt habe ich Frau Scheiderbauer, Frau Fasshauer, Herrn Niemann und Herrn Eyding. – Bitte schön, Frau Scheiderbauer, Patientenvertretung, dann Frau Fasshauer, auch Patientenvertretung.

Frau Scheiderbauer: Die Kollegen haben das alles gerade sehr schön erläutert, dass es eigentlich auf die Progression ankommt. Ich kann das nicht verstehen, obwohl die Kollegen das so sehen, weil ich finde, dass die EXPAND-Studie eigentlich gerade erbracht hat, dass die schubunabhängige Behinderungsprogression nicht verbessert wird, weil die beiden Subgruppen, in denen die Behinderungsprogression verbessert wurde, ja die Patienten mit Schüben oder diejenigen mit reiner MRT-Aktivität sind. Das hat Herr Hoffmann gerade als gleichwertig bezeichnet. Das heißt, die Begründung, warum jetzt eigentlich die schubunabhängige Behinderungsprogression dadurch verbessert werden sollte, haben die FDA und die Zulassungsbehörden nicht so gesehen; ansonsten hätten sie ja Siponimod breiter zugelassen. Es ist also die erste Frage, wie Sie darauf kommen.

Die zweite Frage ist: Wie wird in dieser Situation eigentlich konkret mit Betroffenen umgegangen? Das heißt, welche Patienten werden zum Beispiel in der Praxis auf Siponimod umgestellt? Sind das Patienten, die unter einer Vortherapie schubfrei waren und jetzt progredient geworden sind, oder werden sie unter der Immuntherapie vorher belassen? Also, wie geht man jetzt konkret mit dieser Situation um?

Die dritte Frage: Wie erläutern Sie das den Patienten, die jetzt schon so lange darauf warten? Es war viel in den Medien, dass jetzt endlich ein Medikament für die SPMS kommt, und es sind nach meiner Erfahrung sehr viele enttäuschte Patienten dabei, nach so vielen Jahren, da sie darauf gewartet haben, denen man jetzt sagen muss: Für Sie ist es jetzt leider nichts.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ziemssen dazu. – Herr Dr. Hoffmann, Sie auch dazu? Das vermute ich mal; okay. – Dann fangen wir mit Herrn Ziemssen an, dann Herr Hoffmann.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Ja, ich will mit der letzten Frage beginnen. Natürlich ist Hoffnung immer wichtig. Bei einer Medikation, die nicht indiziert ist und nicht die Wirkung erreicht und auch nicht das Label erfüllt, muss man es eben mit den Patienten besprechen. Wir sehen eindeutig vom zugelassenen Label die aktive SPMS, und deshalb müssen wir bei den Patienten, denen wir Siponimod verschreiben wollen, die Aktivität nachweisen. Das tut man aktuell damit, dass man einen Patienten hat, der eine sekundär chronisch progrediente MS hat und somit eben eigentlich nicht mehr mit anderen Medikamenten therapiert werden darf und dann aktuell eine Schubsymptomatik oder MRT-Krankheitsaktivität aufweisen muss, die ihn für diese aktive SPMS qualifiziert. Wenn er diese Marker nicht hat, dann gibt es im Moment keine zugelassene Medikation, keine Indikation für das

Medikament, weil das Siponimod speziell bei diesen Patienten, bei denen diese Aktivität nachweisbar ist, besser wirkt als bei denjenigen Patienten, bei denen keine Krankheitsaktivität mehr nachweisbar ist. Das ist wahrscheinlich auch eine Krankheitsentität, die therapeutisch viel, viel schwieriger anzugehen sein wird, weil da die Entzündungsprozesse – – Wir haben im Moment überwiegend anti-entzündliche Medikamente zur Verfügung, und da können sie eben in der Form nicht mehr wirken, wenn diese Entzündung nicht mehr in dieser Form da ist. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Herr Ziemssen. – Herr Hoffmann, bitte.

Herr PD Dr. Hoffmann (Alexianer St. Josefs-Krankenhaus, Klinik für Neurologie): Ich beziehe mich auf die Frage, ob der Effekt sozusagen auch vorhanden ist, denn er ist ja schubunabhängig vorhanden. Da kann man aus der Studie gar nicht so viel ablesen. Wir wissen ja aus den Arbeiten von Ludwig Kappos zu den Untersuchungen bei Daclizumab, dass selbst in der frühen Phase der Erkrankung ein großer Teil der Behinderungsprogression nicht direkt durch Schübe erklärt ist.

Meine Interpretation der EXPAND-Daten geht auch nicht dahin, dass man sagen kann: Bei Patienten, die Schübe haben, kann ich durch Behandlung der Schübe die Progression verhindern. Das wäre sozusagen genau die Frage, warum die Patienten von den bisherigen Medikamenten, die sie ja haben und deren Effekte auf die Schübe in aller Regel bewiesen ist, bezogen auf die Progression nicht profitieren. Ich sehe das eher so – das geht vielleicht auch ein wenig in die Richtung dessen, was Herr Ziemssen gerade ausgeführt hat –, dass diese Frage, wie viel fokale entzündliche Aktivität noch da ist, eher ein Biomarker ist – also, wie viel fokale entzündliche Aktivität ist noch da? –, der uns sagen kann, mit wie hoher Wahrscheinlichkeit der Patient auf die Therapie mit Siponimod respondieren wird.

Ich würde es an dieser Stelle auch anders formulieren als Herr Ziemssen. Ich würde jetzt nicht sagen, das zeigt uns, wie stark der Patient profitiert. Vielmehr zeigt es uns, mit welcher Wahrscheinlichkeit er profitiert. Deswegen finde ich es auch vernünftig, dass man sagt, man stratifiziert Patienten jetzt noch einmal nach der Erfolgswahrscheinlichkeit, und dementsprechend ist ja die Zulassung durch die EMA auch erfolgt. Aber dahinter steht sicherlich nicht der Gedanke, dass es darum geht, Progression zu verhindern, die durch Schübe ausgelöst wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hoffmann. – Ich gehe noch einmal zurück zu Frau Scheiderbauer. – Frau Scheiderbauer, beantwortet das Ihre Fragestellung?

Frau Scheiderbauer: Ich bin nicht sicher, ob die mittlere Frage beantwortet ist. Ich weiß nicht, wie konkret die Kollegen mit denjenigen Patienten umgehen, die beispielsweise unter Immuntherapie schubfrei sind und eine Progression entwickeln. Werden sie momentan umgestellt, auch wenn es ihnen gut geht, oder stellt jemand von Fingolimod auf Siponimod um? Die Antwort auf diese Frage würde mich noch interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe körperliche Reaktionen von Herrn Ziemssen. Wer sich bewegt, hat verloren. – Herr Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Dasjenige Kriterium ist eben: Wir müssen die Krankheitsaktivität nachweisen, und das bedeutet, die Patienten können dann auf Siponimod eingestellt werden, wenn, wie ich es gesagt habe, eine Schubsymptomatik oder Krankheitsaktivität besteht. Wenn ich zum Beispiel auf einem Interferon oder auf Glatirameracetat bin, muss ich diese Kriterien erfüllen; wenn ich auf einer Immunmodulation bin, nur eine Progression habe und diese Kriterien nicht erfülle, dann ist Siponimod eben auch nicht indiziert.

Anders sieht es natürlich aus, wenn ich eine Umescalation habe. Bei einem Patienten, der schon auf Thysabi eingestellt und darunter sekundär progredient ist, wobei das wahrscheinlich den Hauptteil der Patienten ausmachen wird, könnte ich zum Beispiel theoretisch, weil er eben auf einer hochaktiven Medikation ist, eine Umstellung auf Siponimod vornehmen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ziemssen. – Jetzt habe ich noch Herrn Professor Stangel dazu.

Herr Prof. Dr. Stangel (KKNMS): Einem Patienten geht es nicht gut, nur weil er keine Schübe hat, wenn er aber weiterhin progredient ist. Er braucht dann auch irgendeine Therapie, die möglichst die Progression verhindert. Man kann nicht, nur weil der Patient keine Schübe hat, sagen: Dem geht es gut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist klar. – Frau Scheiderbauer, ist es jetzt okay?

Frau Scheiderbauer: Ja, dem würde ich in der Tat zustimmen. Es hat mich gewundert, dass es hier so viel um Schübe geht, während der eigentliche Bedarf der Patienten ein ganz anderer ist. – Aber das war jetzt eine Stellungnahme, die ich ja nicht äußern sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Fasshauer, Herrn Niemann, Herr Eyding und Frau Bickel.

Frau Fasshauer: Die Antworten von Herrn Ziemssen auf die Fragen zum Rebound-Effekt würde ich dann doch noch etwas hinterfragen. Ich hätte jetzt zwei Fragen, aber auch zu diesem Reboundeffekt, der ja nicht nur bei Fingolimod und Thysabi beschrieben wird. Fingolimod hat einen ähnlichen Wirkmechanismus wie Siponimod. Haben Sie Reboundeffekte bei der Studie gefunden, so wie bei den anderen beiden beschriebenen Präparaten? Das wäre meine erste Frage.

Es wurde auch schon mehrfach auf die Veränderungen der Hirnatrophie eingegangen, also Effekte auf die Veränderung des Gehirnvolumens in Form der Hirnatrophie, und es wurden signifikante Effekte auf die Kognition postuliert. Das habe ich in mehreren Gutachten bzw. Stellungnahmen gelesen.

Unabhängig von der MS beeinflusst natürlich das Lebensalter die Hirnatrophie am stärksten, und viele der sekundär progredienten MS-Betroffenen sind natürlich nicht die jungen Patienten. Für wie sicher halten Sie diesen MRT-Surrogatparameter für die individuelle Situation der Patienten, gibt es Langzeitstudien zur Korrelation von MR-Parametern der Hirnatrophie mit kognitiven Defiziten und mit der Behinderungsprogression, und ist in der klinischen Routine die MR-gemessene Hirnatrophie geeignet, individuelle Therapieentscheidungen zu begründen? Das würde mich jetzt als Betroffene interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Novartis, bitte.

Herr Dr. Ettl (Novartis): Sie haben jetzt eine sehr lange Fragen gestellt. Ich greife jetzt ein Thema heraus, um es zu beleuchten, das Thema Kognition, das Sie angesprochen haben und das gerade in der SPMS-Therapie an Bedeutung gewinnt.

Wir haben in EXPAND viele Tests gemacht, eine ganze Batterie. Wichtig dabei hervorzuheben ist der SDMT, ein Test, der die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit misst. Das ist ein etwas sperriges Wort. Er zeigt mehr oder minder auch, wie der Alltag funktioniert. Ein solcher Test kann auch Lesen erfassen. Fähigkeiten wie das Lesen sind gerade in der MS oftmals eingeschränkt. Vielleicht muss ich da noch mal betonen, dass wir in der Studie sehr signifikante Effekte in diesem Test, dem SDMT, se-

hen, und diesen Effekt sehen wir auch signifikant in der Subpopulation B. Wie gerade schon angeklungen ist, ging es sehr viel um die Schübe. Das zeigt neben den Effekten auf die Behinderungsprogression auch, dass Siponimod deutlich mehr kann als Schübe unterdrücken und dass es eine Innovation für die schwer betroffenen Patienten ist.

Zu der Frage, die gerade aufgekommen ist: Was wird denn zurzeit in der Praxis behandelt? Wir haben in Deutschland eine Beobachtungsstudie gestartet, die AMASIA. Da konnten wir jetzt in den ersten Monaten schon einige Patienten einschließen, in Deutschland 48 Patienten. Vielleicht ist es ganz hilfreich, sie einmal zu beleuchten. Die Patienten sind im Mittel 50 Jahre alt, haben 20 Jahre MS; das trifft sich sehr gut mit der EXPAND. Die Patienten haben im Durchschnitt im Median einen EDSS von 4,5. Das heißt, sie sind fast noch ein bisschen früher dran als in der EXPAND. Aber zwei Drittel dieser Patienten haben einen eingeschränkten Wert im SDMT. Das heißt, sie sind bereits kognitiv beeinträchtigt. Da sehen wir positive Ergebnisse für Siponimod. Deswegen zeigt sich auch da noch einmal ein guter Nutzen von Siponimod.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Etle. – Reicht das, Frau Fasshauer? – Ja. – Herr Ziemssen, Sie noch mal?

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Ich würde einfach noch etwas zur Hirnatrophie sagen. Ich glaube, wenn man die Hirnatrophie wirklich professionell erfasst, wie das in der Studie durchgeführt wird, dann ist das ein sehr guter Parameter. Meines Erachtens ist wirklich für jeden gut nachzuvollziehen, genau wie beim Herz oder anderen Organen, dass die Größe des Gehirns oder der Schaden des Gehirns eine sehr gute Aussage zulässt, welche Funktion das Gehirn dann hat. Das ist nicht eins zu eins, weil die Hirnatrophie bei der MS natürlich nicht wie bei Alzheimer in einem speziellen Bereich auftritt, sondern sie eben sehr viele Gehirnbereiche betrifft. Deshalb wird es, wenn ich mir das in der kurzfristigen Studie anschau, nicht so fix mit bestimmten neurologischen Ausfällen korrelieren. Wenn ich mir das aber über längere Zeiträume anschau, korreliert die Gehirnatrophie sehr gut mit Outcomes wie zum Beispiel Gehfähigkeit oder Kognition.

Das Problem ist, dass der Parameter jenseits von klinischen Studien schwierig zu erheben ist. In Dresden haben wir seit zwei Jahren ein fixes MRT-Protokoll; wir behandeln schon damit. Bei uns bekommt der Patient einmal im Jahr einen Scan, und da wird auch darauf reagiert, wenn wir sehen, dass zum Beispiel ein Patient Gehirnvolumen verliert. Ich habe heute, gerade jetzt, bevor ich hierher kam, einen Patienten gesehen, der im letzten Jahr 2 Prozent seines Gehirnvolumens verloren hat – normal ist 0,3, 0,4 Prozent –, und natürlich werden wir darauf reagieren. Es ist nur die Art und Weise, die schwierig in die Praxis umzusetzen sein wird. Aber eigentlich wäre das der Goldstandard, sich an solchen Dingen zu orientieren und die Gehirnatrophie als solchen Parameter zu integrieren. Das scheitert im Moment eben an Radiologen und an der standardisierten Durchführung des MRT. Aber wenn ich MS-Patient wäre, würde ich das auf jeden Fall bei mir machen lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ziemssen. – Jetzt habe ich Herrn Niemann, Herrn Eyding, Frau Bickel und Frau Scheiderbauer, und dann müssen wir irgendwann auch mal zum Dossier zur multiresistenten pulmonalen Tuberkulose kommen. Das ist aber das Nächste. – Keine Angst, Herr Ziemssen, dazu brauchen Sie nichts zu sagen. – Jetzt bitte Herr Niemann.

Herr Dr. Niemann: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Mit der Stellungnahme haben Sie Daten vorgelegt, dass bei maximal 22 Patienten eine potenzielle Entblindung vorlag. Wie sind denn die Ergebnisse für die Teilpopulation, wenn diese Patienten nicht berücksichtigt werden, insbesondere natürlich für die Endpunkte Behinderungsprogression und jährliche Schubrate?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? Wer vom pU beantwortet die Frage? – Bitte schön, Herr Ettle.

Herr Dr. Ettle (Novartis): Ich glaube, da gibt es keine zwei Meinungen. Über das Thema sollten wir hier auch reden. Vielleicht hole ich noch ein bisschen weiter aus und erkläre, was da passiert ist, damit es jedem klar ist.

Wir haben hier eine doppelblinde Studie vorgelegt. Das ist immer das Nonplusultra; das haben wir auch in der EXPAND so gemacht. Der Standard in MS-Studien ist so, dass wir separate Datenbanken für den Prüfarzt und dann auch für den EDSS-Arzt haben. Wir haben separate Teams. In dem Fall hier haben wir sogar noch ein zusätzliches Team, eine zusätzliche Datenbank für die Herzrate. Es ist nämlich so, dass bei der ersten Dosis – ich denke, das wissen wir schon aus Fingolimod-Zeiten –, Siponimod einen Einfluss auf die Herzfrequenz hat. Er ist hier sehr abgeschwächt, weil wir die Therapie langsam einschleichen. Nun war es so: Bei diesen unterschiedlichen Datenbanken gab es in der Tat Fehler, und es gab in Einzelfällen Zugriffsrechte auf die falsche Datenbank. Was da wichtig ist zu verstehen: Die Verblindung an sich war immer da. Es war also niemals offensichtlich, dass ein Patient zu Siponimod oder zu Best Supportive Care randomisiert ist. Es musste auf Umwegen bewusst Zugriff auf diese falsche Datenbank geschaffen werden, und dann musste man aufgrund der Änderung in der Herzfrequenz raten, ob jemand Siponimod oder ob jemand Best Supportive Care hat.

Da richten wir vielleicht auch noch mal den Blick auf die E-Mail: Wir haben hier nur eine Studie und haben deswegen mit der EMA auch sehr, sehr lange Diskussionen dazu geführt. Im EPAR kommt die EMA ganz klar zu dem Schluss, dass durch diesen Sachverhalt kein Einfluss auf diese Ergebnisse gegeben ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Niemann, ist das okay so?

Herr Dr. Niemann: Ich habe noch eine Nachfrage.

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

Herr Dr. Niemann: In der Gesamtpopulation der Studie zeigt sich beim primären Endpunkt für diejenigen Patienten, bei denen potenziell die Verblindung aufgehoben war, dass der primäre Endpunkt bei den Ergebnissen deutlich besser war als für die Gesamtpopulation, was ja doch irgendwie stutzig macht und das Vertrauen in die Daten nicht gerade erhöht. Dementsprechend wäre es trotzdem wichtig, die Daten für diese Teilpopulation als Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss derjenigen Patienten zu haben, die potenziell entblindet waren; dies nur als Kommentar.

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

Herr Dr. Ettle (Novartis): Folgende Antwort: Ja, es ist in der Tat so, in der Population, die potenziell die Entblindung hatten, waren die Effekte etwas anders. Das war aber auch so: Wenn man die Patienten genau anschaut, so hatten sie an Baseline auch eine viel stärkere Aktivität. Das spricht ja eher genau dafür, was wir eben schon besprochen haben: Es kann sein, dass Patienten, die noch eine aktivere SPMS haben, sogar noch mehr von Siponimod profitieren. Das ordnet dieses Ergebnis vielleicht noch ein bisschen ein. Am Ende hat sich die EMA das trotzdem so genau angeschaut, und es kam am Ende bei allen Analysen für die EMA auch heraus, dass es keinen signifikanten Einfluss hat.

Vielleicht noch, wenn es um die Relevanz des Einflusses des Themas auf das Ergebnis geht: Potenziell betraf es in dieser Subgruppe bis zu 22 Patienten – wie gesagt, potenziell –, bei denen der Arzt

eventuell hätte erraten können, welche Therapie es ist. Das sind weniger als 12 Prozent der Subpopulation B, was dann letzten Endes als Anteil an falschen Patienten auch okay wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Niemann, das war es?

Herr Dr. Niemann: Ja, das war es.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann habe ich Herrn Eyding, Frau Bickel, dann Frau Scheiderbauer, Frau Mai und Frau Fasshauer, anschließend Frau Biester noch mal mit einem neuen Thema. Dann schauen wir mal, ob wir noch Kerzen anzünden, damit wir eben die Tuberkulose später machen; aber die können wir auch im Dunkeln noch abarbeiten. – Herr Eyding, bitte.

Herr Eyding: Ich muss noch mal zu der Schubrate zurückkommen. Die Diskussion geht für mich jetzt eigentlich in die Richtung, dass die Zielgruppe eben die Gruppe ist, die keine Vortherapie bekommen hat; das ist für mich nach wie vor so. Ich würde dazu jetzt noch eine konkrete Frage an die klinischen Experten stellen: Wie erklären Sie sich, dass durchgängig, also symmetrisch in beiden Armen, die Schubrate bei den Gruppen, die Vorbehandlung haben, in der Studie selber viel höher ist? Ungefähr – ich weiß es gar nicht – 0,19 zu 0,03 ist das Verhältnis von Vorbehandelten zu nicht Vorbehandelten in der Studie. Wie erklären Sie sich das denn, dass die Schubrate so viel höher ist, außer dadurch, dass durch das Wegnehmen der schubreduzierenden Behandlung im Vorfeld der Effekt davon weggenommen ist?

Daran schließt sich eine zweite Frage an: Würde man bei SPMS, wenn man Siponimod nicht hätte, bei einer Schubaktivität von SPMS-Patienten keine zugelassene schubreduzierende Medikation mehr geben? – Das wären die beiden Fragen an die klinischen Experten.

Die Frage an den pU ist: Ich habe es jetzt nicht ganz verstanden. Es gibt eine Subgruppenanalyse, die auch im Dossier und in der Nutzenbewertung enthalten ist, die da lautet, Patienten mit Vorbehandlung versus Patienten ohne Vorbehandlung in Bezug auf alle Effekte, auf alle Endpunkte, die wir da haben – da sehen wir ja keine Interaktion bei den Schüben –, weswegen Sie die Gesamtpopulation heranziehen? Ich hätte mir eigentlich gewünscht – das kann man per Meta-Regressionsanalyse oder eben auch per Subgruppenanalyse machen –, dass man genau zur Adressierung dieser Frage nicht etwa Vorbehandelte versus nicht Vorbehandelte untersucht, sondern dass man nicht Vorbehandelte plus eine lange Zeit nicht Vorbehandelte, die sich sozusagen dieser nicht vorbehandelten Gruppe irgendwie annähern, versus diejenigen untersucht, die eine kürzere Zeit nicht vorbehandelt waren. Diese Subgruppenanalyse gibt es, wenn ich es richtig gesehen habe, nicht. Es klang jetzt gerade einmal so durch, dass es eine Subgruppenanalyse kleiner ein Jahr versus größer ein Jahr gebe; aber ich habe das nicht gefunden und bitte da einfach noch einmal um Klärung.

Wenn es die von mir gerade angesprochene Subgruppenanalyse nicht gibt, wäre die Frage, ob man sie noch bekommen könnte. Also, noch einmal: Die Frage, welche Subgruppenanalyse ich für relativ aussagekräftig hielte, auch weil sie statistisch besser gewertet wäre als der Vergleich, den wir jetzt haben, bezöge sich auf die Patienten, die gar nicht oder lange Zeit nicht vorbehandelt waren, versus diejenigen, die kürzere Zeit nicht vorbehandelt waren. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich muss das jetzt ein bisschen sortieren, insbesondere diese Subgruppenanalyse um die Frage: Was ist willkürlich, zufällig, oder was ist irgendwie getriggert? Das kriege ich im Moment nicht auf die Reihe. Aber vielleicht können mir Herr Hoffmann, Herr Stangel oder Herr Wasmuth dazu etwas sagen und die Fragestellung von Herr Eyding beantworten. – Herr Hoffmann.

Herr PD Dr. Hoffmann (Alexianer St. Josefs-Krankenhaus, Klinik für Neurologie): Also, zu der Fragestellung Subgruppenanalyse kann ich jetzt nicht so viel sagen. Aber ich finde, wir kommen immer wieder zu der falschen Frage zurück. Frau Scheiderbauer hat das vorhin auch noch mal unterstrichen.

Bei den Patienten in diesem Krankheitsstadium geht es nicht an erster Stelle um Schubprävention, sondern eben um die Frage, wie die Behinderungsprogression beeinflusst wird. Was bei Ihnen, Herr Eyding, sozusagen gedanklich mitschwingt, ist Folgendes: Man müsste sich jetzt überlegen, bei Patienten versuchsweise die krankheitsmodifizierende Therapie abzusetzen, weil wir wissen, dass im Hinblick auf den Hauptzielpunkt Progression von diesen Medikamenten, die der Patient hat, nichts zu erwarten ist, und dann beobachten wir, ob Schübe auftreten oder nicht. Aber damit kommen wir meines Erachtens in eine völlig konträre Situation zu dem, was wir über das Siponimod wissen, nämlich dass die Effektivität eigentlich dann gegeben ist, wenn wir den Patienten früh mit diesem Medikament behandeln, dann, wenn der EDSS noch nicht so hoch ist und die Krankheitsdauer noch nicht so lang ist. Das heißt, wir würden den Patienten in eine Art Warteschleife bringen, dann immer weiter nach Krankheitsaktivität suchen und schließlich irgendwann die Entscheidung fällen, ob er jetzt auf eine standardmäßige krankheitsmodifizierende Therapie oder auf Siponimod zurückgehen soll. Das Ganze passiert aber in einem Szenario – das hatte ich ja vorhin schon gesagt –, da diese Schübe zu dem eigentlichen Thema, zu der Behinderungsprogression des Patienten, langfristig gar nicht mehr viel beitragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hoffmann. – Jetzt muss ich mal gerade gucken: Herr Professor Stangel. – Herr Wasmuth dazu nicht?

Herr Prof. Dr. Stangel (KKNMS): Ich wollte noch mal auf folgende Frage eingehen: Wird bei solchen Patienten die Therapie auch abgesetzt? – Die Antwort ist ein klares Ja. Für Patienten, die weder klinische Schübe noch eine Kernspinaktivität haben, aber trotzdem progredient sind, wird zum Beispiel von der nordamerikanischen Leitlinie auch klar empfohlen, dann, wenn sie das über zwei Jahre nicht mehr haben, die bislang bestehende Immunmodulation – das war ja zu Zeiten, bevor es das Siponimod gab – abzusetzen, weil wir letztlich wissen, dass wir in dieser Phase mit den bisherigen Therapien nicht mehr viel erreichen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe Sie gesehen, Herr Eyding, aber wir machen es jetzt mal der Reihe nach. Wir können dann auch noch sehr differenziert den Zulassungsstatus für Patienten ohne Schübe diskutieren. Da wird es dann relativ dünn, wenn man sich darüber unterhält; da ist nämlich nichts mehr zugelassen. Selbst wenn man Interferon als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt hätte, wären wir in dieser Kohorte Off-Label gewesen. Ich sage das nur, damit wir das einordnen können und uns hier nicht an einem Kriegsschauplatz abarbeiten. – Herr Wasmuth dazu, dann noch mal Herr Eyding dazu, aber bitte konkrete Fragestellung. Dann mache ich noch die Letzten, und dann ist hier Feierabend, weil die anderen schon über 30 Minuten warten. – Bitte schön, Herr Wasmuth noch mal.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Ich möchte noch einmal ganz konkret auf die Frage von Herrn Eyding nach dem Einfluss der Vortherapie eingehen. Das ist ja wirklich zentral heute hier, und uns hat es auch beschäftigt. Das heißt, wir haben das zunächst im Dossier dargestellt. Sie haben hier den nicht signifikanten Interaktionstest zitiert. Wir haben sowieso eine randomisierte Studie.

Wir haben uns auch danach für die Stellungnahme nochmals ganz unterschiedliche Analysen angeschaut. Zunächst haben wir uns angesehen: Wie war denn die mediane Zeit des Absetzens? Sie war

ein Jahr, und zwar relativ gleich in den beiden Armen. Dann haben wir uns eine Analyse angesehen: Was ist denn tatsächlich, wenn man alle Patienten mit Disease-Modifying-Therapies ein Jahr vor Einschluss herausrechnet? Auch da sieht man weiterhin einen signifikanten Effekt bei der Schubrate. Dann sind wir noch einen Schritt weitergegangen und haben uns zwei Jahre angeschaut. – Herr Hecken, Sie haben ja gerade den Zulassungsstatus erwähnt. – Wir haben also da alle zugelassenen Arzneimittel als Vortherapie herausgerechnet, und auch hier sieht man den entsprechenden Effekt, die Signifikanz bei den Schubraten. Man sieht ebenso: Mit jeder Analyse verliert man an Patienten. – Also, wir haben ganz viele Dinge gemacht. Ich glaube, irgendwann ist man einfach bei der Einzelfallbetrachtung oder hat wirklich nur noch eine Handvoll Patienten, und das macht es dann am Ende schwierig.

Vielleicht noch ein Wort zu dieser Analyse mit einem Jahr. Uns hat es wirklich umgetrieben, sodass wir zwischen der Stellungnahme und jetzt tatsächlich nochmals gerechnet haben und auch noch mal dieses eine Jahr vorher angeschaut und wirklich mit allen Therapien, die vorher waren, verglichen haben. Wie schon gesagt, auch hier fand sich ein signifikanter Effekt. Er war jetzt noch nicht in der Stellungnahme. Das könnten wir Ihnen aber, wenn das auf die Frage von Herrn Eyding von Interesse ist, gern noch schicken. Aber es bleibt dabei: Bei allen Analysen sieht man die signifikante Reduktion der Schubrate und damit auch den Zusatznutzen von Siponimod.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wasmuth, danke schön für das Angebot. Es wäre gut, wenn Sie es uns schicken; besser zu viel als zu wenig. Wir können es uns dann auf alle Fälle noch einmal anschauen. – Herr Eyding, jetzt noch eine Nachfrage. Dann habe ich, nur der guten Ordnung halber, Frau Bickel, Frau Scheiderbauer, Frau Mai, Frau Fasshauer und Frau Biester. Also, wir haben noch mehrere Leute, die auf der Liste stehen, und deshalb sollten wir den anderen auch noch eine Chance geben. – Bitte schön, Herr Eyding.

Herr Eyding: Ich mache es ganz kurz. – Schön, dass es diese Analyse gibt. Ich weiß nicht, ob das ein Interaktionstest ist, größer ein Jahr versus kleiner ein Jahr. Das werden wir dann ja sehen. Die Frage, die mir jetzt von den klinischen Experten noch nicht beantwortet ist, also an Herrn Hoffmann: Wir beschäftigen uns hier nur mit den Schüben, weil das der einzige Effekt ist. Wenn wir die Behinderungsprogression als Effekt hätten, wäre das sicherlich der viel relevantere. Das ist der einzige positive Effekt hier, der für mich noch immer ein bisschen danach aussieht, dass man durch den Lift-Off der DMT bei Schubaktivität vorher, die nicht mehr da ist, weil man eben therapiert hat, irgendwie hier sichtbar wird, was man daran sehen kann oder was dadurch nahegelegt wird, dass wir absolut in der Studie mehr Schübe bei den vorbehandelten Patienten als bei den nicht vorbehandelten Patienten haben.

Die Frage, die noch offen ist, die noch immer nicht beantwortet ist, lautet: Wie erklären Sie sich, dass die Schubrate in dieser Patientengruppe so viel höher ist als in der nicht vorbehandelten Gruppe, wenn diese Schübe doch angeblich gar keine Rolle mehr spielen? Im Grunde genommen ist das die Frage, die Frau Bickel auch schon gestellt hat: Betrachten wir mit denen, die vorbehandelt sind und deswegen keine Schübe haben, nicht eigentlich die falsche Patientengruppe mit der falschen Vergleichstherapie?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Herr Eyding. – Wer möchte? – Herr Ettle.

Herr Dr. Ettle (Novartis): Herr Eyding, Sie haben einen ganz wichtigen Punkt angesprochen, der vorhin schon genannt wurde, und das ist das Thema Bildgebung. ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Stopp! – Jetzt können Sie ganz langsam wieder anfangen. – Ja; bitte. – Okay.

Herr Dr. Ettle (Novartis): Herr Eyding, Sie haben einen ganz wichtigen Punkt angesprochen. Das ist das Thema, dass wir ja die Schubrate haben. Das stimmt nicht ganz so. Wir haben nämlich noch das Thema Bildgebung, das wir diskutieren sollten. Uns ist bewusst, dass das bisher in diesem Verfahren nie als patientenrelevant betrachtet wurde. Aber es gibt hier schon einen grundlegenden Unterschied, auf den wir schauen sollten. Wir haben in der Subpopulation B die Bildgebung entscheidend für die Auswahl des Medikaments. Wir erinnern uns: Die Subpopulation B waren die Patienten ohne Schübe, aber mit einer positiven Bildgebung. Deswegen sind wir der Meinung: Wenn die Bildgebung entscheidend für die Auswahl des Medikaments und der Subpopulation ist, hat es auch eine große Relevanz für die Interpretation. Deswegen sollte durchaus auch berücksichtigt werden, dass wir hier in allen Analysen, was die Bildgebung betrifft, deutlich signifikante Effekte sehen, und dies auch für die Subpopulation B.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Ettle. – Jetzt Frau Bickel, Frau Scheiderbauer, Frau Fasshauer, Frau Biester. – Bitte schön, Frau Bickel.

Frau Bickel: Eine Frage noch mal an die Kliniker. Wie ist denn jetzt die Reduzierung von Schüben ein patientenrelevanter Endpunkt in dieser Indikation, die wir hier betrachten? Das ist mir immer noch nicht ganz klar, weil Sie eigentlich immer von Behinderungsprogression sprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Herr Hoffmann.

Herr PD Dr. Hoffmann (Alexianer St. Josefs-Krankenhaus, Klinik für Neurologie): Die Antwort ist Ja, aber nicht der entscheidende Endpunkt. Es ist so: Wir wollen als wichtigstes Ziel etwas gegen die Behinderungsprogression haben. Nun ist es so, dass im Stadium der SPMS die Schübe langfristig zu der Behinderungsprogression nicht mehr so viel beitragen. Trotzdem ist es so, dass ein einzelner Schub für den Patienten zumindest vorübergehend eine erhebliche Rolle spielen kann, zur Behinderung führen kann, zum Krankenhausaufenthalt, sekundären Komplikationen, was auch immer man sich da vorstellen mag. Das heißt sozusagen: Auch wenn es nicht die primäre Zielgröße ist, ist es ein relevantes Nebenthema, dass der Patient keine Schübe haben sollte.

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

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Ich würde sagen, dass die Progression das Entscheidende ist. Das Problem ist, was wir eben schon gesagt haben: Für diese Patienten ist eigentlich gar nichts anderes geeignet, weil sämtliche Therapien eben schon versagt haben. Trotzdem ist es so: Wir sehen, dass bei diesen Patienten das Problem ist, dass dort der Schub schon sehr patientenindividuell eine Rolle spielen kann, dass aber vielfach diese Patienten schon berentet sind, sodass finanziell der Schub natürlich nicht so viel bedeutet. Aber für die Patienten selbst hat er durchaus eine relevante Funktion, weil die Patienten da auch Defizite entwickeln können, die sie in ihrem Alltag dann weiter einschränken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ziemssen. – Wen haben wir jetzt noch? – Herr Linker, bitte.

Herr Prof. Dr. Linker (KKNMS): Ich wollte noch einen Punkt machen, der vielleicht noch gar nicht so herauskam. Ich glaube, Schübe sind schon auch für die Behinderung relevant; das kann man nur auf

dem Schweregrad der Erkrankung, auf den wir hier schauen, nicht abbilden. Im Median hatten die Patienten in der Studie einen EDSS von 6,0. Ein Patient mit diesem Wert 6,0 vom EDSS ist definiert als jemand, der mit einer Gehhilfe läuft, egal, wie weit er läuft. Wenn also ein Patient jetzt 500 Meter mit einer Gehhilfe läuft, er dann einen schweren Schub seiner Motorik bekommt – die Schübe bei den sekundär chronisch Progredienten sind leider überwiegend motorische Schübe; das wissen wir auch aus der Alltagserfahrung ganz gut – und nur noch 100 Meter läuft, so ist das natürlich für seine Lebensqualität und auch für den Alltag höchst relevant. Der EDSS bleibt aber bei 6,0; denn er läuft immer noch mit einer Gehhilfe, und er läuft immer noch 100 Meter. Von daher würde ich das schon noch ein bisschen erweitern wollen, was die Kollegen vorher gesagt haben: Schübe sind unter Umständen durchaus behinderungsrelevant, nur mit dem Tool, mit dem wir hier gucken, leider nicht erfassbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Diese Ergänzung, glaube ich, ist noch einmal ganz wichtig, Herr Professor Linker. – Frau Bickel, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Bickel: Ja, ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich jetzt Frau Scheiderbauer, dann Frau Mai, dann Frau Fasshauer, dann Frau Biester.

Frau Scheiderbauer: Ich habe eine kurze Nachfrage an Herrn Ziemssen, weil ich eben überrascht war. Er macht da tatsächlich Gehirnatrophie – es geht in einigen Stellungnahmen auch um die Hirnatrophie – zur Grundlage individueller Therapieentscheidungen, weil es die Evidenz dafür so nicht gibt. Habe ich das richtig verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Ich habe gesagt, dass das Gehirnvolumen gemessen wird und dass es bei uns in die Gesamtbetrachtung des Patienten Eingang findet. Aber Sie müssen sehen: Wenn Sie einen Patienten haben, der massiv an Gehirnvolumen verliert, können Sie nicht so weitermachen. Nur stelle ich nicht die Therapie nach Gehirnvolumen ein; aber das Gehirnvolumen dient uns dazu, Patienten zu identifizieren, die nicht gut therapiert sind. Ich glaube, das wird jeder verstehen. Wenn Sie das wüssten und wenn Sie das messen können, müssen Sie darauf reagieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wenn ich das richtig im Ohr habe, Herr Ziemssen, hatten Sie eben auch gar nicht hinzugefügt, dass Sie es täten, sondern dass Sie, wenn Sie Patient wären, Wert darauf legten, dass das in die therapeutische Entscheidung zumindest einbezogen würde. So habe ich es jedenfalls mitgeschrieben, weil ich hier auch noch das Wortprotokoll führe.

Herr Prof. Ziemssen (DOG): Das ist richtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, siehste, Papa bleibt wach. Okay. – Frau Scheiderbauer, Nachfrage?

Frau Scheiderbauer: Nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Er hat es nicht zum Goldstandard erhoben, er hat nur gesagt, dass er es selber anwenden würde.

Frau Scheiderbauer: Er ist ja kein Patient.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ja. Okay. – Frau Mai.

Frau Dr. Mai: Ich würde gerne noch eine Frage zu dem Schweregrad der Krankheitsschübe an die Kliniker richten. Mich würde interessieren, ab wann Sie bei der etwas fortgeschritteneren SPMS die Einstufung als schwerwiegende und schwere Schübe sehen würden, sodass Sie diese dann entsprechend, so wie der pharmazeutische Unternehmer es eingereicht hat, unter Steroidbehandlung und auch gegebenenfalls mit Hospitalisierung sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Wer möchte? – Niemand. Es spielt keiner mehr mit. – Herr Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Es ist natürlich schwierig. Herr Linker hat gerade gesagt, dass die Behinderung überwiegend über den EDSS dokumentiert wird. Wenn ich im Schub einen EDSS erhebe und der Patient nicht komplett rollstuhlpflichtig geworden ist, dann ist es natürlich sehr schwierig, das mit Hilfe des EDSS einzuschätzen. Da gilt die Alltagstauglichkeit des Patienten. Hospitalisierung würde ich als schwerwiegend einschätzen. Schwierig ist Folgendes: Die Patienten sind schon sehr eingeschränkt, und in einer solchen Situation, eben mit einer nicht existenten Skala, dort die Behinderung einzuschätzen, ist sehr, sehr schwierig. Deshalb würde ich postulieren: Wenn der Patient in seinem Alltag nicht mehr versorgt werden kann und deswegen eine Hospitalisierung erfolgen kann, ist das für den Schweregrad relevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ziemssen. – Reicht das, Frau Mai?

Frau Dr. Mai: Ja, das reicht.

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

Frau Fasshauer: Meine Frage nach den Rebound-Effekten ist noch nicht beantwortet worden. Ich würde dann in diesem Zusammenhang auch die Kliniker noch etwas fragen, die die Studie betreut haben. Ich habe beim Nachschauen von Nebenwirkungen gesehen, dass zum Beispiel Epilepsie und Makulaödem unter Siponimod deutlich häufiger auftreten als unter Fingolimod. Natürlich war die Ausnahme Fingolimod bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahre. Da war es doch eine relativ hohe Epilepsierate, wobei im Hinblick auf Erwachsene nur berichtet wird, dass Epilepsie nur gelegentlich auftritt. Bei Siponimod waren es 1,7 Prozent im Vergleich zu Placebo mit 0,4 Prozent, Makulaödem unter Siponimod 1,8 Prozent im Vergleich zu 0,5 Prozent bei Fingolimod. Diese Daten kann man ja nachsehen. Gibt es Erklärungen für dieses höhere Auftreten von Epilepsie und Makulaödem?

Was mich auch gewundert hat und wozu ich eben nachfragen wollte, war die Studiendauer. Bei der EXPAND-Studie war sie aufgrund des Designs variabel mit medianer Behandlungsdauer von 18 Monaten und maximal 37 Monaten, also doch kürzer als von der EMA mit drei Jahren insbesondere für sekundär progrediente MS empfohlen. Gab es auch dafür Gründe?

Aber ich bitte auch meine ersten Fragen zu Reboundeffekten unter Siponimod, zur höheren Rate an Nebenwirkungen – Epilepsie und Makulaödem – unter Siponimod und nach der Studiendauer zu beantworten, wenn die Zeit noch ausreichend ist. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wir haben keine Alternative, Frau Fasshauer, wir beantworten alles und machen danach noch eine neue Baustelle mit Frau Biester auf. – Wer möchte? Herr Ziemssen, bitte.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Um mit der letzten Fragestellung zu beginnen: Gerade bei einer Therapie, die Sie gegen Best Supportive Care vergleichen, wollen Sie natürlich, dass der Patient möglichst kurz nur mit Best Supportive Care versorgt wird. Deshalb glaube ich, es ist sehr gut, dass wir in dem Fall eben wirklich ein solches neues modernes Studiendesign haben, das nicht blind Patienten drei Jahre auf einer anderen Therapie lässt. Wir haben hier gesehen, dass die eigentliche Studie relativ kurz war, was eben zeigt, dass die eigentliche Essenz, um Effektivität oder um Differenzen zwischen den Gruppen zu zeigen, erreichbar ist. Wahrscheinlich wäre der Effekt größer, wenn es über drei Jahre gelaufen wäre. Aber es ist für Patienten eher eine Gefährdung, wenn sie eben länger nicht auf eine wirksame Therapie umgestellt werden können. Deshalb, glaube ich, sind diese neuen Designs sehr wichtig, sodass der Endpunkt erreicht wird, aber eben der Patient nicht länger auf der Therapie verbleiben muss.

Dann zu den Rebound-Effekten. Die Rebound-Effekte spielen vor allem bei Patienten eine Rolle, die schubförmige MS haben. Das spielt wahrscheinlich im Rahmen der sekundären Progredienz weniger eine Rolle. Es gibt ja auch eine Phase-II-Studie zu Siponimod. Dort hat man gesehen, dass bei den Patienten, wenn dort die Medikation beendet wurde, es keinen Rebound in dem Sinne gab, sondern dass sie eben innerhalb von wenigen Monaten, weil die Halbwertszeit von Siponimod im Vergleich zu Fingolimod relativ kurz ist, zur ursprünglichen Krankheitsaktivität zurückgekehrt sind. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Ziemssen. – Jetzt haben wir noch einmal Herrn Rauser vom pharmazeutischen Unternehmer, dann Frau Biester. – Bitte schön, Herr Dr. Rauser.

Herr Dr. Rauser (Novartis): Frau Fasshauer, ich glaube, wir sind uns hier einig. Sie haben zwei konkrete Beispiele genannt. Die Sicherheit ist natürlich das zentrale Thema, und Sie haben auch schon den Link zu Fingolimod angesprochen. Wir sind hier in einer besonderen Situation, weil wir schon jahrelange Erfahrung mit dieser Wirkstoffklasse haben. Fingolimod wurde in diesem Rahmen hier schon sehr häufig diskutiert, und tatsächlich ist beim Thema Sicherheit auch in der Fachinformation die Verknüpfung vorgenommen worden. Deshalb treten da eben Punkte auf, die wir von Fingolimod kennen, zum Beispiel Rebound. Das tritt aber nicht bei Siponimod auf, soweit wir die Daten bisher haben. Wenn wir uns mit diesen Erfahrungswerten nun die Studie anschauen, dann haben wir keine Überraschungen. Etwas, was ich auch noch erwähnen möchte, ist das Makulaödem, das Sie konkret angesprochen haben. Dessen Auftreten ist in der Subpopulation B nicht signifikant unterschiedlich, tatsächlich häufiger in der Best-Supportive-Care-Gruppe. Auch bei den Krampfanfällen gibt es in der Subpopulation B keine Fälle. Das heißt, Siponimod ist sicher.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Rauser. – Jetzt Frau Biester, bitte. – Entschuldigung, wir haben noch Herrn Linker. – Herr Linker und dann Frau Biester.

Herr Prof. Dr. Linker (KKNMS): Ganz kurz nur: Sie hatten den Vergleich und die erhöhten Prozentzahlen zu Fingolimod angesprochen. Dazu noch eine Ergänzung: Man schaut hier natürlich auf völlig unterschiedliche Populationen. Fingolimod ist in der frühen schubförmigen MS untersucht. Das sind überwiegend gesunde jüngere Menschen, außer dass sie MS haben, während die Patienten in der Siponimod-Kohorte durchschnittlich an die 50 Jahre alt sind und sie zum Beispiel schon Sehnerventzündungen hatten. Sie haben dann beispielsweise auch ein höheres Risiko für ein Makulaödem und haben natürlich durch die MS leider auch schon ein vorgeschädigtes Gehirn, was wahrscheinlich auch die epileptischen Anfälle erklärt. Ich glaube, das hat eher etwas mit der Studienpopulation zu tun, auf die man schaut, als dass in den Präparaten ein höheres Risiko liegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Ergänzung, Herr Linker. – Jetzt habe ich noch Frau Biester.

Frau Biester: Das ist jetzt ein wunderbarer Übergang; ich habe nämlich auch zu den Nebenwirkungen noch Fragen. Ich glaube, die können wir aber auch schnell klären. Ich sehe das Zeitproblem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich auch, ja.

Frau Biester: Ich habe konkrete Fragen zu den Nachlieferungen vom Hersteller. In der Studie wurden ja alle Ereignisse erhoben, die auch nach Behandlungswechsel aufgetreten sind, was wir sehr gut finden. Allerdings hatten Sie für das Modul 4 die Patienten mit diesen Ereignissen nach Behandlungswechsel nicht in die Auswertung einbezogen, sodass wir zu dem Schluss kamen, dass diese Daten nicht verwertbar sind. Jetzt haben Sie in der Stellungnahme Daten nachgeliefert, und ich zweifle gerade noch an, ob das jetzt vollständig ist. Deswegen meine Frage: In der Stellungnahme sagen Sie, dass das die UE nach Wechsel auf das unverblindete Siponimod sind. Diese Aussage impliziert zwei Dinge: Das sind jetzt nur die Ereignisse nach dem Wechsel, während wir eine Darstellung der verblindeten Phase plus das, was danach kommt, wollen.

Der zweite Punkt ist, dass Sie nur Siponimod adressieren, aber die Patienten ja auch auf andere MS-Therapien wechseln konnten. Was ist mit den Ereignissen? Wenn ich auf die Anlage 2 gucke, die Sie mit den Analysen geschickt haben, die Sie jetzt nach der Dossierbewertung durchgeführt haben, so steht dort auch wieder, dass das nur die doppelblinde Phase betrifft. Das heißt, das wäre genau die Phase, was wir auch schon im Modul 4 hatten. Anhand der Zahlen kommt man nicht dahinter. Deswegen folgende Fragen: Sind in den Auswertungen sowohl die verblindete Phase als auch das enthalten, was nach dem Behandlungswechsel passiert ist? Sind alle Patienten einbezogen, unabhängig davon, worauf sie gewechselt haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Biester, für diese Frage. Wer macht das? – Herr Wasmuth.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Das kann ich klar beantworten. Wir haben zwei Dinge gemacht. Das eine ist: Direkt im Text der Stellungnahme haben wir einfach, wie Sie gesagt haben, Frau Biester, noch mal die neu hinzugekommenen dargestellt, deskriptiv, damit man sieht, was da quasi passiert ist. Gleichzeitig haben wir uns eben noch mal neu die Gesamtanalyse angeschaut, also inklusive der Patienten, die gewechselt sind, und zwar egal, wohin sie gewechselt sind, und haben das im Anhang mit eingereicht. Von daher war vielleicht die Überschrift des Anhangs etwas verwirrend. ... (akustisch unverständlich) Das kann dann an uns liegen. – Jetzt höre ich Frau Biester nicht mehr, wenn sie etwas sagen wollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Biester bekommt jetzt das Wort.

(Frau Biester: Genau! Ich war noch gar nicht dran!)

Man hat Sie am Ende auch so verzerrt gehört, Herr Wasmuth. – Frau Biester, noch mal eine Nachfrage.

Frau Biester: Alles klar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann noch einmal Herr Wasmuth, dann Zusammenfassung Kress und dann Feierabend, denn ich habe in der Zwischenzeit schon zwei Tuberkulose-tote.

Frau Biester: Ich habe eine ganz zentrale Frage im Anschluss dann dazu, aber das machen wir auch schnell. – Okay, Herr Wasmuth, dann habe ich es jetzt so verstanden, dass alle Patienten drin sind, egal wohin sie gewechselt haben, und es sind auch die beiden Studienphasen mit drin. Also doppelt-blind plus auch danach. Der letzte Teil war mir aus Ihrer Antwort nicht ganz klar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wasmuth?

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Es sind alle Patienten drin: die, die nicht gewechselt sind, und zudem die, die gewechselt sind, egal auf was.

Frau Biester: Über den ganzen Studienverlauf?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Biester: Okay. – Wie sind Sie mit denjenigen Ereignissen umgegangen, die sowohl als Nebenwirkungen als auch aufgrund der Grunderkrankung aufgetreten sein können? Sie haben sie ja sehr großzügig für das Modul 4 herausgerechnet, und eigentlich sollten ja nur diejenigen herausgerechnet werden, die eindeutig auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind – dazu haben Sie sich in der Stellungnahme nicht geäußert –, so wie Sie es auch für die SUEs im Studienbericht geplant hatten. Das wäre wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Biester. – Herr Wasmuth noch mal.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Das ist immer eine schwierige Frage: Was rechnet man jetzt eigentlich heraus, was gehört zur Erkrankung, und was gehört sozusagen nicht zur Erkrankung? Ich denke, wir haben in jedem Fall nach den neuen Templates den Umstand, dass wir letztendlich alles auf PT-Ebene haben, auch wenn wir die Gesamtraten nehmen. Ich glaube, wir haben da ein ganz gutes Bild, um uns die Sicherheit von Siponimod hier an der Stelle anzuschauen.

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

Frau Biester: Meine Frage war, wie Sie es in den jetzt nachgelieferten Daten gemacht haben, so wie im Modul 4 oder ausschließlich zum Beispiel Schübe, also was eindeutig Erkrankung ist und nicht sowohl als auch sein kann. Wie haben Sie es jetzt gemacht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wasmuth.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Analog dem Dossier haben wir das gemacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also wie im Modul 4, okay.

Frau Biester: Das heißt, Sie haben unsere Kritik da nicht aufgegriffen; alles klar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Weitere Fragen habe ich keine. Ich gucke jetzt auch nicht mehr. – Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, die letzten zwei Stunden zusammenzufassen. Das sollte in einer Stunde geschehen sein, damit wir

dann so gegen 17 Uhr mit den Nächsten anfangen können. Wer macht das? – Herr Kress, haben Sie die große Glückskarte gezogen, oder?

Herr Dr. Kress (Novartis): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Glückwunsch namens der Sitzungsleitung. Dann fassen Sie mal kurz zusammen. Nehmen Sie aber bitte alle wesentlichen Komponenten auf.

Herr Dr. Kress (Novartis): Einer der am häufigsten genannten Punkte war der Einfluss der Vortherapie. Ich hoffe, wir konnten auch mit den nachgereichten Daten deutlich machen, dass die Vortherapie eben keinen Einfluss auf das Ergebnis hatte.

Wir haben zudem über die Sicherheit gesprochen. Auch da haben wir die Daten nachgereicht, wie angefordert. Ich hoffe, wir konnten deutlich machen, dass Siponimod ein sicheres Medikament ist. Ich glaube, wichtig ist am Schluss, dass wir uns alle dessen bewusst sind, dass es eine seltene Erkrankung ist, sodass man diese Daten nur an wenigen Patienten erheben kann. Bisher gibt es hier keine zugelassene Therapie; das ist an verschiedenen Stellen angeklungen. Siponimod konnte in der EXPAND-Studie, obwohl es eine seltene Erkrankung ist, zum ersten Mal positive Ergebnisse zeigen. Ich hoffe, wir konnten Sie davon überzeugen, dass es deshalb einen Zusatznutzen in der Population B gibt. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, zum einen an den pharmazeutischen Unternehmer, zum anderen an alle Experten und an diejenigen, die auch als Teilnehmer der Bänke und der Patientenvertretung an dieser Anhörung teilgenommen haben. Ich glaube, wir haben umfänglich auch den Kasus knacktus hier diskutiert.

Entschuldigung, dass es am Ende jetzt ein bisschen abgekürzt wurde. Es ist durchaus wichtig, dass wir die Dinge hier diskutieren. Aber auf der anderen Seite muss natürlich auch der nächste pharmazeutische Unternehmer jetzt zu seinem Recht kommen. Sie sitzen jetzt schon eine Stunde in irgendwelchen Chatrooms herum und treiben hoffentlich keinen Unsinn; wir haben ja auch eine Fürsorgepflicht.

Danke, dass Sie unsere Fragen beantwortet haben. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, in die Bewertung einbeziehen.

Damit ist diese Anhörung beendet. Denjenigen, die sich nicht zur nächsten Anhörung erneut einloggen, wünsche ich einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 15:56 Uhr