

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

hier: Wirkstoff Ozanimod (D-567)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 23. November 2020
von 11:00 Uhr bis 12:33 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Celgene GmbH:**

Herr Neugebauer
Frau Hofmann-Xu
Frau Lampl
Frau Hohmann

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

Frau Dr. Obermoser
Herr Dr. Melzer

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

Frau Dr. Steinl
Herr Dr. Flacke

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

Frau Rudolf
Frau Giesl

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Biogen GmbH:**

Herr Dr. Dichter
Frau Plesnila-Frank

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Frau Theisen
Herr Deban

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Dietz
Herr Hartmann

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

Frau Dr. Sommer
Frau Dr. Ederle

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

Herr Prof. Dr. Mühlbauer
Herr Prof. Dr. Wiendl

Angemeldeter Teilnehmer der **Medizinischen Hochschule Hannover:**

Herr Prof. Dr. Stangel

Angemeldeter Teilnehmer der **Uniklinik Köln:**

Herr Dr. Warnke

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundeszuschusses. Wir haben heute mündliche Anhörungen im Rahmen der Stellungnahmeverfahren zu den Verfahren nach § 35 a, jetzt der Wirkstoff Ozanimod zur Einführung bei der schubförmig remittierenden multiplen Sklerose. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Oktober dieses Jahres, die Ihnen bekannt ist und zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, das ist Celgene GmbH, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose, Professor Stangel und Privatdozent Dr. Warnke, Novartis Pharma GmbH, Roche Pharma GmbH, Merck Serono GmbH, Biogen GmbH, Janssen-Cilag GmbH, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, da wir heute ein Wortprotokoll führen und die Sitzung aufzeichnen, die Anwesenheit für das Protokoll feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten anwesend sein zum einen Herr Neugebauer, Frau Hofmann-Xu, Frau Lampl und Frau Hohmann, für die AkdÄ Herr Professor Mühlbauer und Herr Professor Wiendl, für die Medizinische Hochschule Hannover Herr Professor Stangel und Herr Dr. Warnke von der Uniklinik Köln und vom Kompetenzwerk, für Novartis Frau Dr. Obermoser und Herr Dr. Melzer, für Roche Pharma Frau Dr. Steinl und Herr Dr. Flacke, Frau Rudolf und Frau Giesl für Merck, Herr Dr. Dichter und Frau Plesnila-Frank für Biogen, Frau Theisen und Herr Deban für Janssen-Cilag, Frau Dr. Dietz und Herr Hartmann für AbbVie, Frau Dr. Sommer und Frau Dr. Ederle für Sanofi und Herr Dr. Rasch für den vfa. – Danke schön. Das müssten alle gewesen sein. Ist noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung darzustellen, und danach würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Neugebauer, bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Neugebauer (Celgene): Herr Professor Hecken! Meine sehr verehrten Damen und Herren! Erst einmal vorab vielen Dank für die freundliche Begrüßung und dass Sie uns die Möglichkeit für einige einleitende Worte geben. Wir sind heute hier, um die Nutzenbewertung von Ozanimod zur Behandlung der schubförmigen remittierenden multiplen Sklerose, abgekürzt RRMS, zu diskutieren. Meine Damen und Herren, bevor wir die wichtigsten Aspekte unsererseits erläutern, möchte ich kurz mein Team vorstellen, wenn Sie mir das erlauben, das heute hier ist, um Ihre Fragen zu beantworten. Zusammen mit mir – wir sind in einem Raum – sitzt Frau Hofmann-Xu; sie ist verantwortlich für die Biostatistik und damit für alle methodischen Aspekte zuständig. Frau Lampl ist in der Medizin tätig und beantwortet alle Fragen zu medizinischen Aspekten. Frau Hohmann leitet den Bereich Bioscience by Market Access und beantwortet alle weiteren Fragen zum Dossier. Mein Name ist Dirk Neugebauer, ich bin Mitglied der Geschäftsleitung Deutschland von Bristol-Myers Squibb und leite den Geschäftsbereich Market Access bei Bristol-Myers Squibb.

Grundlage der Nutzenbewertung von Ozanimod sind die beiden Phase-III-Studien, RADIANCE B und SUNBEAM, in denen Ozanimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Interferon beta-1a verglichen wird. Meine Damen und Herren, wir sehen in diesen Studien eine konsistent hohe Wirksamkeit in Verbindung mit einem vorteilhaften Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil, und das unabhängig vom Vorbehandlungsstatus oder der Krankheitsaktivität der Patienten und über die erwartete Gesamtpopulation hinweg. Besonders hervorheben möchten wir die Ergebnisse der annualisierten Schubrate, abgekürzt ARR. Gerade in der Frühphase der MS sind Schübe als Ausdruck der akuten entzündlichen

Krankheitsaktivität der relevante Parameter zur Bestimmung der Wirksamkeit eines Präparates. Indem sie die Frequenz und Intensität der remittierenden Schubsymptomatik erfasst, hat die Senkung ARR nach unserer Meinung einen eigenständigen und patientenrelevanten Wert. Ozanimod reduziert die Schubrate deutlich.

Sehr geehrte Damen und Herren, in der Metaanalyse zeigt sich eine Reduktion der ARR um 38 bzw. 62 Prozent. Ich denke, dieser Wert ist sehr beeindruckend. Was uns sehr gefreut hat, ist: Das IQWiG hat die gute Datenlage bereits gewürdigt und auf der Basis der Aussagekraft und Konsistenz der zugrunde liegenden Studien in beiden Teilpopulationen einen Zusatznutzen für Ozanimod gegenüber Interferon beta-1a abgeleitet.

Herr Vorsitzender, meine sehr verehrten Damen und Herren, ich würde heute gerne drei Punkte in die Diskussion einbringen: Zum einen den vom IQWiG angebrachten Subgruppeneffekt zum Endpunkt annualisierte Schubrate bei Männern und Frauen, zum Zweiten die Analysen zu spezifischen unerwünschten Ereignissen, und zu guter Letzt würde ich gerne das Thema Lebensqualität mit Ihnen diskutieren.

Zum ersten Punkt, zur Wirksamkeit auf der Basis der analysierten Schubrate: Meine Damen und Herren, wir sind davon überzeugt, dass es sich bei den beobachteten Subgruppenergebnissen nicht – ich betone: nicht! – um eine tatsächliche Effektmodifikation, sondern um einen Zufallsbefund handelt. Wir haben verschiedene Aspekte dahin gehend untersucht und unsere Rationale in der Stellungnahme dargelegt. Die Ergebnisse sprechen ausnahmslos für eine rein zufällige Imbalance zwischen den Subgruppen. Zusammenfassend sollte der vom IQWiG bestätigte Zusatznutzen im Endpunkt Krankheitschübe aus unserer Sicht nicht nur für Männer, sondern für alle Patienten in der Teilpopulation RRMS2 gelten.

Ich komme nun zum zweiten Punkt, den Analysen der spezifischen unerwünschten Ereignisse. Ein weiterer wichtiger Punkt für uns ist die Anerkennung der Analysen zu spezifisch unerwünschten Ereignissen. Wir haben die in der Nutzenbewertung geäußerten Kritikpunkte des IQWiG zur Auswertung aufgegriffen, die durch eine Unschärfe in der Beschreibung der Analysen in der Modulvorlage zustande gekommen sind. Ergänzende Analysen zu spezifischen unerwünschten Ereignissen wurden jetzt mit der Stellungnahme vorgelegt. Im Vergleich zu den bereits im Nutzendossier vorgelegten Auswertungen ergibt sich durch die neuen Auswertungen kein neuer Sachverhalt in Bezug auf den Zusatznutzen in der Nutzendimension Nebenwirkungen, meine Damen und Herren. Bereits in den im Nutzendossier zur Verfügung gestellten Auswertungen ist ersichtlich, dass die Therapie mit Ozanimod im Vergleich zur Interferon beta-1a-Therapie in beiden Teilpopulationen mit einer erheblichen Reduktion des Risikos für das Auftreten von grippeähnlichen Erkrankungen einhergeht. Der Endpunkt wurde schon im vorherigen Verfahren als patientenrelevant bewertet, und die in beiden Teilpopulationen beobachteten Effekte erlauben auch hier die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens – wie wir meinen – für die gesamte Studienpopulation.

Wenn ich zum letzten Punkt, zur Lebensqualität komme, möchte ich kurz sagen: Zunächst möchten wir noch einmal betonen, dass die Ergebnisse des Short-Form 36 aus unserer Sicht für die Nutzenbewertung relevant sind. Auch hier sehen wir Vorteile von Ozanimod gegenüber der zVT Interferon beta-1a. Die Kritikpunkte des IQWiG stellen aus unserer Sicht kein grundsätzliches Bewertungshemmnis dar. Hierzu lässt sich aus unserer Sicht sagen, dass die Auswertung der generischen Lebensqualität zum Beispiel über den SF-36 vom G-BA explizit empfohlen und somit nicht ergebnisgesteuert durchgeführt wurde. Ich glaube, es ist wichtig, das hier noch einmal zu betonen. Zweitens stellt die gesonderte Betrachtung des SF-36 aus unserer Sicht einen zusätzlichen Informationsgewinn für die Nutzenbewertung dar.

Meine Damen und Herren, wenn Sie mir erlauben, möchte ich zum Schluss Folgendes zusammenfassen, bevor wir in die Diskussion einsteigen: In der Gesamtschau sehen wir für Ozanimod unabhängig vom Vorbehandlungsstatus oder der Krankheitsaktivität der Patienten auf Basis der Daten und mit der Aussagekraft und Konsistenz der zugrunde liegenden Studien einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Ozanimod deckt den bisher ungedeckten therapeutischen Bedarf nach einem Arzneimittel mit ausgeprägter Wirksamkeit, dessen Einsatzmöglichkeit nicht durch schwerwiegende Nebenwirkungen oder bedeutende Risiken eingeschränkt wird. Durch die fehlende Notwendigkeit des kardialen Monitorings für kardial nicht vorbelastete Patienten und die Darreichung als einmal täglich orale Anwendung ist Ozanimod nach unserer Meinung zudem mit einer vergleichsweise geringen therapeutischen Last verbunden, was vorteilhaft für die Therapieadhärenz und die Verträglichkeit der MS-Therapie ist.

Herr Professor Hecken! Meine sehr verehrten Damen und Herren! Somit vielen Dank, dass Sie mir die Möglichkeit gegeben haben, unsere wichtigsten Punkte aufzuführen. Wir sind jetzt offen, Ihre Fragen zu beantworten, und freuen uns, mit Ihnen in den Dialog einzusteigen und darüber zu diskutieren. – Herzlichen Dank. Ich übergebe zurück an Sie, Herr Vorsitzender.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Neugebauer, für diese Einleitung. Ich würde, bevor wir in die Frage-und-Antwort-Runde der Bänke einsteigen, gern zwei Fragen zur Patientenpopulation B stellen. Da haben wir die größten – in Anführungszeichen – „Probleme“. Die Frage geht zunächst an Herrn Professor Stangel und an Herrn Dr. Warnke, danach an die AkdÄ. Mich würde interessieren, wie Patienten mit hochgradiger Erkrankung trotz Vorbehandlung mit einer krankheitsmodifizierenden MS-Therapie real in der Versorgung therapiert werden – das ist die Patientenpopulation B – und dann die entscheidende Frage, ob in der klinischen Praxis Unterschiede im Ansprechen auf MS-Therapien zwischen Männern und Frauen beobachtet werden, auch unter heutigen Therapiestandards, damit man vielleicht etwas besser beurteilen kann – Herr Neugebauer hat eben schon angedeutet, dass er Daten nachgereicht hat, die zeigen sollen, dass es keine Rationale für diesen Unterschied zwischen Männern und Frauen gibt –, ob die vielleicht einen Anhalt dafür geben können, ob wir da irgendwelche Effektmodifikationen auch bei anderen Therapien sehen. Dazu würde mich die Einschätzung von Herrn Stangel und Herrn Warnke interessieren. Wer möchte als Erster? – Herr Professor Stangel, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Stangel (Med. Hochschule Hannover): Ich kann gerne anfangen, und Herr Warnke kann mich dann ergänzen. – Wenn jemand hochaktiv ist, setzen wir in der Realität nicht Interferone oder Glatirameracetat ein, sondern eher Medikamente, die für die aktive multiple Sklerose zugelassen sind. Das ist Fingolimod bei den nicht zu aktiven, das sind ansonsten auch Ocrelizumab, Natalizumab, Cladribin, diese Medikamente. Auch bei Therapieversagern unter Interferonen oder Glatirameracetat machen wir nicht mehr diesen sogenannten lateralen Switch, was wir vor 15 Jahren gemacht haben, weil wir keine anderen Medikamente zur Verfügung hatten, sondern würden dann immer in die höher wirksame Gruppe wechseln. Das ist die Realität. Man muss schon sagen, dass Fingolimod, das man durchaus mit dem Ozanimod in seiner Wirkweise und wahrscheinlich auch in seiner Wirkstärke vergleichen kann, eines der Medikamente ist, die wir bei Versagen von Glatirameracetat oder Interferonen einsetzen.

Dann der zweite Punkt: Diese Analyse hat uns sehr erstaunt, dass es da einen Unterschied zwischen Männern und Frauen gibt. Wir hatten, glaube ich, in unserem Statement angemerkt, dass es zu Fingolimod auch einen Männer-Frauen-Unterschied gab, der aber genau andersherum war. Wenn wir davon ausgehen, dass der Wirkmechanismus zwischen Ozanimod und Fingolimod sehr ähnlich ist, ist nicht

wirklich gut nachvollziehbar, woran das liegt. Wir denken eher, dass das Zufall oder der kleinen Gruppengröße geschuldet ist. Im klinischen Alltag mache ich keine wesentlichen Unterschiede, welches Medikament ich für Männer oder für Frauen einsetze; vielleicht weil wir zu wenige Daten dafür haben. Aber im klinischen Alltag macht es für mich eigentlich keinen großen Unterschied.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Stangel. – Herr Warnke, ergänzend dazu vielleicht.

Herr Dr. Warnke (Uniklinik Köln): Herr Professor Stangel hat wiedergegeben, was wir niedergeschrieben haben, und ich kann mich dem vollumfänglich anschließen. Ich sehe auch eine irgendwie aus den Studiendaten ableitbare Überlegenheit der Substanz gegenüber Interferonen, aber nicht anderen Substanzen mit mutmaßlich höherer Wirkstärke aus klinischen Studien, sodass der horizontale Wechsel von einem Basistherapeutikum zum nächsten nicht mehr der klinische Standard ist. Es findet dann ein Wechsel auf eine Substanz mit höherer Wirkstärke statt. Dafür kann ich zumindest nicht erkennen, dass der pharmazeutische Hersteller jetzt Daten vorgelegt hat, und die Geschlechtsunterscheidung erscheint mir aus den von Herrn Stangel benannten Gründen auch artifiziell. Somit schließe ich mich im Grunde vollumfänglich dem an, was Herr Stangel gesagt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Warnke. – Jetzt habe ich eine Frage von Herrn Kuhn, GKV-SV, und dann von Herrn Vervölgyi, IQWiG. – Bitte schön, Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Vielen Dank. – Ich würde gleich da anschließen und den klinischen Sachverständigen in Bezug auf die Patientengruppe 2 eine Frage stellen, und zwar geht es dort um Patienten, die trotz einer Vorbehandlung eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen. Vom pU wurde die hohe Krankheitsaktivität als mindestens ein Schub jeden Schweregrades im vergangenen Jahr oder mindestens eine Gadolinium anreichernde Läsion definiert. Meine Frage an Sie ist: Würden Sie hohe Krankheitsaktivität ähnlich definieren, oder sind die Kriterien, die der pU angewandt hat, aus Ihrer Sicht zu liberal gewählt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kuhn. – Wer möchte dazu? Herr Stangel oder Herr Warnke? – Herr Professor Stangel.

Herr Prof. Dr. Stangel (Med. Hochschule Hannover): Diese Definition finde ich völlig okay. Wenn ein Patient unter welcher Therapie auch immer schub- oder kontrastmittelanreichernde Herde im Kernspin hat, überlegen wir im klinischen Alltag immer: Ist das noch die beste Therapie, oder müssen wir da nicht wechseln? Also, von daher finde ich diese Definition okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Warnke.

Herr Dr. Warnke (Uniklinik Köln): Wenn Sie wünschen, kann ich noch ergänzen. Die alleinige MRT-Aktivität wird in der Community insgesamt als kritisch gesehen. Im Alltag geht es natürlich ums Anschauen, aber es kommt dann immer darauf an: Wann tritt MRT-Aktivität relativ zum Therapiebeginn auf? Ich würde denken, das ist eine übliche Definition für Aktivität, allerdings nicht unbedingt für hohe Aktivität, die hier vorgelegt wird. Insbesondere das alleinige kontrastmittelaufnehmende Kriterium ist zumindest etwas, was nicht zwingend zum Wechsel führt, aber führen kann und in die Diskussion mit dem Patienten dann einbezogen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Warnke. – Jetzt habe ich noch Herrn Mühlbauer von der AkdÄ. – Herr Mühlbauer, bitte. – Herr Mühlbauer, Sie müssen sich entstommen.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Geht's jetzt besser?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, nicht besser, sondern jetzt hören wir Sie.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Schönen guten Morgen in die Runde. – Bei dem ersten Aufruf konnte ich nicht antworten, weil ich tatsächlich ein Übertragungsproblem hatte; ich war aber von Anfang an dabei. Herr Wiendl seitens der AkdÄ ist auch dabei, das habe ich am Anfang nicht ganz mitbekommen. Ich habe ein wenig mit der Verbindung gekämpft.

Ich denke, bei der Fragestellung 1 sind sich alle Beteiligten einig – da schließt sich die AkdÄ an –, dass wir einen Zusatznutzen sehen. Die Frage ist das Ausmaß des Zusatznutzens, und da sieht die AkdÄ methodische Zweifel oder Fragestellungen unbeantwortet. Es geht vor allem um die Dauer der Beobachtungen in den klinischen Studien, insbesondere, weil das Patienten in einem eher frühen Stadium der Erkrankung sind. Deshalb hat uns das Fehlen einer Perkussionsverminderung nicht sehr gewundert; ich glaube, niemanden, auch nicht die Kliniker. Aber was die Sicherheit angeht, finden wir, sollte zumindest eine etwas höhere Zeitspanne betrachtet werden können, und wir haben tatsächlich Todesfälle gesehen. Die werden als nicht relevant oder als nicht auf das Medikament bezogen eingeschätzt, aber wegdiskutieren lassen sie sich auch nicht – zumindest als Signal. Was eben schon durch den Kommentar von Herrn Professor Stangel anklang: Da gibt es das Fingolimod, und da mussten wir nach der Zulassung im Laufe der Zeit dazulernen, was die Sicherheit angeht. Dementsprechend sieht die AkdÄ den Zusatznutzen wie die anderen Beteiligten, würde es aber zunächst als Hinweis einschätzen, insbesondere durch die Relativierung möglicher Gefahren, die wir erst im klinischen Alltag oder in der Weiterverfolgung oder weiterer Studien oder noch besser sogar in einem Direktvergleich mit einem der anderen S1P-Modulatoren sehen würden. Wir würden daher lediglich einen Hinweis sehen.

Zur Fragestellung 2 ist durch die Kollegen Stangel und Warnke eigentlich schon alles gesagt. Das ist auch unsere Anmerkung. Interferonwechsel ist nicht mehr der therapeutische Standard, sodass wir hier ein Problem haben, einen Zusatznutzen zu erkennen. Die zVT war definiert, dementsprechend muss man das so akzeptieren. Aber auch hier wünscht man sich aus Sicht der AkdÄ unbedingt eine deutliche Klarstellung, Abgrenzung und Einschätzung gegenüber dem aktuellen therapeutischen Standard. Die Daten, die nachgelegt wurden, kennen wir nicht. Aber ich glaube, sie modifizieren die Position der AkdÄ nicht wesentlich, weil es die grundsätzliche Kritik ist, dass wir noch eine zu kurze Beobachtungsdauer haben. Ob männliche oder weibliche Patienten, ob das dem Zufall geschuldet ist: Die Daten sind einfach da, und dementsprechend muss man sie durch bessere, neuere Daten ergänzen. Insofern würden wir aufgrund der vorhandenen Daten zunächst einmal den Zusatznutzen, wenn es einen gibt, auf die männlichen Patienten beschränken. Wenn Herr Wiendl da ist – ich sehe ihn in der Liste nicht –, dann würde ich gerne das Wort einem weiteren Kliniker aus der AkdÄ zur Ergänzung dessen übergeben, was Herr Stangel und Herr Warnke gesagt haben, was der aktuelle klinische Standard für die Patienten der Fragestellung 2 ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Mühlbauer. – Herr Wiendl war eben da; er hat sich gerade gemeldet. Herr Wiendl, Sie haben das Wort zur Ergänzung, dann Frau Lampl, Celgene, auch dazu, dann Herr Vervölgyi, Frau Bickel. – Bitte schön, Herr Wiendl.

Herr Prof. Dr. Wiendl (AkdÄ): Ich selber bin Neurologe und Kliniker und im MS-Feld tätig. Ich glaube, was gesagt wurde, ist alles richtig. Der Kernzugewinn für das Feld und für die reale Therapiesituation ist in der Tat im Vergleich zu dem, was wir momentan haben, eine insbesondere im Hinblick auf die Schubratenreduktion wirksamere Substanz in der Therapie der Erstlinie, also milde, moderate oder Basistherapie, und insofern absolut richtig und klarer Zugewinn mit dem kleinen Wasser im Wein, dass

dies für eine relativ begrenzte Zeit gilt. Deshalb hat die AkdÄ das etwas attenuiert von beträchtlichem Zusatznutzen belegt auf Hinweis.

Der zweite Punkt ist tatsächlich so, wie es beschrieben worden ist: In der realen Therapielandschaft ist es keine Alternative bei einer vortherapierten Situation, insbesondere bei aktiven oder hochaktiven Patienten, Interferontherapie zu erwägen. Das wurde schon sehr präzise gesagt. Das heißt, diese Einschränkung bedenkend, kann man diesen Zusatznutzen nicht so hoch einschätzen bzw. nicht so sehen. Das Phänomen mit Männern gegen Frauen ist schwierig zu beurteilen. Ich glaube, es gebe möglicherweise immunologische oder pharmakogenomische Argumente dafür. Richtig ist, was gesagt wurde, dass wir im klinischen Alltag so eine Unterscheidung fast nicht machen. Wir haben allerdings Präparate, wo dieser Unterschied in Studien durchaus signifikant ist, auch in Zusammenschau mit Alter, insbesondere bei progredienten Formen. Das hat allerdings keine direkte Relevanz für die Patientenbehandlung. Umgekehrt möchte ich allerdings sagen: Was wäre gewesen, wenn der Hersteller einen Unterschied in positiver Hinsicht nur bei einem Geschlecht gesehen hätte? Dann hätte er wahrscheinlich argumentiert: Na ja, bei einem Geschlecht ist es immerhin ein Zusatznutzen. Jetzt wird für Zufall votiert. Ich glaube, das muss man einfach so sehen, wie die Studiendaten sind. Man muss da nachlegen, ob es ein Zufallsartefakt ist oder nicht. Nur die Daten geben es momentan nicht her.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Ergänzung, Herr Professor Wiendl. – Jetzt habe ich dazu Frau Lampl vom pU, dann Herrn Vervölgyi, Frau Bickel, Herrn Kuhn, Frau Müller. – Frau Lampl, bitte.

Frau Lampl (Celgene): Guten Tag zusammen! Vielen Dank. – Gerne möchte ich an der Stelle auf den zuerst genannten Punkt eingehen, das sind die Todesfälle. Auch hier möchte man in aller Transparenz die Todesfälle darlegen, die in einem sehr umfassenden Studienprogramm, das mehr als 2.917 Patienten eingeschlossen hat, eingehen. Insgesamt konnten wir in diesen Studien – das heißt, es sind auch Studien berücksichtigt, die außerhalb der Zulassungsstudien sind – zwölf Todesfälle beobachten, die mindestens eine Dosierung Ozanimod bekommen haben, was 0,4 Prozent entspricht. In diesen zwölf Fällen bezogen sich neun Todesfälle auf das Studienprogramm der multiplen Sklerose und vier Fälle auf das Studienprogramm der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Was man zu den Todesfällen sagen kann, ist, dass es eine klare Aufteilung gibt, ob die Todesfälle innerhalb der klinischen Studien oder in der offenen Verlängerungsstudie aufgetreten sind. Dazu kann man unterteilen. Es gibt weitere Fälle, bei denen keine weiteren Angaben gemacht werden. Was man sagen kann, ist, dass aus den Todesfällen derzeit kein allgemeines Muster von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse für Ozanimod bekannt ist und abgeleitet werden kann, jedoch auch nicht vollumfänglich ausgeschlossen werden kann. Somit muss man sagen: Die EMA hat das schlussfolgernd in die Bewertung einfließen lassen und ist abschließend zu einer positiven Nutzen-Risiko-Bewertung gekommen und hat die Zulassung für Ozanimod erteilt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lampl. – Jetzt muss ich einmal fragen: Frau Hofmann-Xu vom pU, Sie hatten sich auch gemeldet. Ist das zu diesem Komplex? Davon gehe ich aus. Dann würde ich Sie vorziehen, bevor wir neue Fragen stellen. Sonst bekommen wir die Baustelle nicht zu. – Frau Hofmann-Xu, bitte.

Frau Hofmann-Xu (Celgene): Ich möchte mich Frau Lampl anschließen und weitere Punkte ergänzen. Konkret möchte ich auf die zwei Punkte von Herrn Mühlbauer eingehen, den einen Punkt bezüglich der Dauer der Beobachtung und den zweiten Punkt bezüglich des Zusatznutzens nur bei den Männern. Ich möchte gerne unsere Position zu den zwei Punkten darstellen.

Zum ersten Punkt, der Dauer der Beobachtung: Wir haben zwei hochwertige doppelblinde RCT als Evidenz dargelegt und eine Metaanalyse darauf basierend zur Ableitung des Zusatznutzens hier herangezogen. Beide Studien wurden im Rahmen der Zulassung von der EMA bewertet und anerkannt. Die eine Studie hat mindestens zwölf Monate gedauert, die andere Studie 24 Monate. Das IQWiG hat auch in der vergangenen Bewertung gesagt, dass in dem Anwendungsbereich von MS eine Studiendauer von mindestens einem bis zwei Jahre als sinnvoll zu erachten ist. Deshalb stellen beide Studien aus unserer Sicht eine adäquate Evidenz mit adäquater Studiendauer dar und sind in der Lage, den Zusatznutzen abzuleiten.

Zu Punkt zwei bezüglich der Effektmodifikation bzw. des Zusatznutzens nach Männern und Frauen möchte ich konkret unsere Meinung äußern. Wir haben in der Stellungnahme ausführlich begründet, weshalb Ozanimod unabhängig vom Geschlecht einen Zusatznutzen zeigt. Es gibt mehrere Gründe. Der erste Grund ist: Es gibt keine klare medizinische und biologische Rationale für einen unterschiedlichen Therapieeffekt. Grund zwei: Es gibt weder in der RRMS1 noch für die weiteren Endpunkte der RRMS1 und RRMS2 einen signifikanten Interaktionstest nach Geschlecht. Das heißt, es ist eigentlich kein klares Muster für unterschiedliche Therapieeffekte zu erkennen. Grund drei: Für den Endpunkt der schwerwiegenden Schübe mit Notwendigkeit der stationären Aufnahme, also ein Endpunkt, der eng mit ARR korreliert, haben wir ebenfalls nur negativ signifikante Tests gesehen. Bei einem tatsächlichen Subgruppeneffekt wäre ein signifikanter Interaktionstest zu erwarten gewesen. Der letzte Grund beruht auf dem Wirkstoff, der vorher schon erwähnt wurde, Fingolimod. In dem gleichen Endpunkt wie dem gleichen Subgruppenmerkmal ergeben sich mit ebenfalls signifikanten Interaktionstests gegensätzliche Ergebnisse bei der früheren Nutzenbewertung für Fingolimod. Bei Fingolimod scheint es eher so zu sein, dass die Frauen stärker von der Therapie profitieren als die Männer, das heißt, die Interpretation der Ergebnisse wäre umgekehrt. Allein diese Tatsache lässt eine tatsächliche Effektmodifikation aufgrund von vergleichbaren therapeutischen Ansatzpunkten von Fingolimod und Ozanimod als unwahrscheinlich erscheinen und ließ ebenfalls nur auf eine zufällige Imbalance schließen.

Zusammenfassend möchte ich hervorheben, dass aus unserer Sicht Ozanimod unabhängig vom Geschlecht einen Zusatznutzen aufweist und es sich hier tatsächlich nur um einen Zufallsbefund handelt. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hofmann-Xu. – Jetzt habe ich Herrn Vervölgyi, dann Frau Bickel, Herrn Kuhn, Frau Müller, Frau Teupen und Frau Mai. – Bitte schön, Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte auf zwei Punkte eingehen; vielleicht zunächst noch einmal auf die Subgruppenanalysen. Dazu ist schon einiges gesagt worden. Ich möchte auf zwei Besonderheiten hinweisen. Wir haben mit der RRMS2 eine besonders kleine Gruppe. Da eine Effektmodifikation nachzuweisen, bedeutet, dass die Unterschiede zwischen den Strata ziemlich groß sein müssen, sonst würde man gar keine Interaktion sehen. Hier ist es zusätzlich so, dass die größere der beiden Gruppen, nämlich die der Frauen, den nicht signifikanten Effekt zeigt. Wenn das andersherum wäre, würde uns das wahrscheinlich nicht wundern.

Die zweite Besonderheit ist hier, dass wir eine Metaanalyse von zwei Studien haben, die zwar nach ähnlichem Protokoll abgelaufen sind, aber erst einmal unabhängige Studien sind. In beiden Studien zeigt sich das gleiche Phänomen: Bei den Frauen ist es so, dass der Effekt, was die Schubrate angeht, deutlich geringer ist als bei den Männern; und das konsistent über beide Studien. Das sind Aspekte, die man mit in die Waagschale werfen muss, wenn man überlegt, ob man diesem Effekt glaubt oder nicht. Die Argumentation, die Sie gerade gebracht haben, Frau Hofmann-Xu, ist: Bei den schwerwie-

genden Schüben hätte man das alles nicht gesehen. Das kann daran liegen, dass die schwerwiegenden Schübe deutlich weniger Ereignisse haben und dadurch die Power noch mehr sinkt und man deshalb keine Interaktion zeigen kann. Es kann aber auch daran liegen, dass die Interaktion vor allen Dingen bei den nicht schwerwiegenden Schüben ist, zu denen Sie keine Daten gezeigt haben. Also, auch das ist erst einmal kein Argument für oder gegen, ob dieses Subgruppenmerkmal relevant ist oder nicht. – Das zu dem einen Punkt.

Ich möchte aber noch einmal zu dem ersten Punkt zurück, den wir diskutiert haben, nämlich die Relevanz der Fragestellung 2. Nach unserer Erfahrung aus Gesprächen mit Vertretern und Betroffenen, die wir in den letzten Jahren zu MS geführt haben, ist es so, dass auch bei den Patienten, die vorbehandelt sind, der Wechsel der Basistherapie für die Patienten zumindest eine durchaus relevante Option darstellt und das deshalb aus unserer Sicht eine relevante Fragestellung ist. Was man sich dann fragen muss, ist: Ist das, was man in der Studie für die zweite Teilpopulation sieht – – Wofür kann man Aussagen treffen? Ist es tatsächlich nur für Patienten möglich, für die eher der Wechsel der Basistherapie infrage kommt? Die Frage wäre: Wie relevant ist diese Gruppe, um zu entscheiden, ob das überhaupt eine relevante Fragestellung ist? Das wäre vielleicht etwas, wozu sich die Kliniker äußern könnten. Die Einschränkung auf die Patienten, für die der Wechsel der Basistherapie infrage kommt, hatte das Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose in seiner Stellungnahme aufgemacht, dass man das machen könnte. Das heißt sich für mich ein wenig mit der Aussage, diese Fragestellung ist komplett irrelevant, die Sie an anderer Stelle in der Stellungnahme gemacht haben. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

Ich habe eine Frage an den Hersteller: In den beiden Studien SUNBEAM und RADIANCE B waren die Einschlusskriterien folgendermaßen oder besser gesagt: Es gibt ein Ausschlusskriterium, das sagt: Die Patienten durften nicht inkompatibel für Interferone sein, was erst einmal nur bedeutet: Grundsätzlich kommen Interferone infrage. Trotzdem, wenn man das auf diese Patienten einschränken möchte, für die eigentlich eher der Wechsel infrage kommt, müsste man sich fragen, ob das genau solche Patienten sind, für die der Wechsel am ehesten infrage kommt. Deshalb meine Frage an Sie, anhand welcher Kriterien Sie festmachen würden, dass diese Patienten diejenigen sind, für die eine weitere Interferontherapie infrage kommt und nicht solche, für die eigentlich – wie es die Kliniker gesagt haben – bevorzugt die Eskalation der Therapie infrage kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Dann würde ich zunächst dem pU das Wort geben. Es haben sich Herr Neugebauer und Frau Hofmann-Xu gemeldet. Danach werde ich an die Kliniker weitergeben. – Herr Neugebauer, bitte schön.

Herr Neugebauer (Celgene): Herr Vorsitzender! Bei Frau Hofmann-Xu ist der Bildschirm eingefroren; deshalb wechseln wir gerade. Sie geht zu meinem Rechner. Deshalb habe ich mich zu Wort gemeldet. Sie steht neben mir, wie Sie sehen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann soll sie es machen.

Frau Hofmann-Xu (Celgene): Ich würde gerne die Frage von Herrn Vervölgyi beantworten. Zuerst haben Sie den unterschiedlichen Therapieeffekt bei Männern und Frauen erwähnt. Darauf möchte ich gerne eingehen. Ich möchte zuerst darauf hinweisen, dass die Effekte bei Männern und Frauen gleichwertig sind. Das heißt aus unserer Sicht profitieren sowohl die männlichen als auch die weiblichen Patienten von der Therapie mit Ozanimod. – Das ist Punkt eins.

Punkt zwei: Die Frage ist, ob dieses Datenphänomen, das wir hier sehen, ein tatsächlicher qualitativer Therapieunterschied oder nur ein zufälliger und quantitativer Unterschied ist. Wie wir vorhin schon aus-

föhrlich ausgeföhrt haben, sehen wir hier eigentlich nur einen Zufallsbefund. Es gibt keine Anhaltspunkte für eine tatsächliche Effektmodifikation nach Männern und Frauen, weshalb wir weiter davon ausgehen, dass es sich hier nur um einen Zufallsbefund handelt und Ozanimod unabhängig vom Geschlecht einen Zusatznutzen nachweist. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt zu der zweiten Frage Herr Professor Stangel und Herr Professor Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Stangel (Med. Hochschule Hannover): Zur zweiten Frage: Ich halte Ozanimod durchaus für eine mögliche Therapie sozusagen als Eskalationstherapie bei Interferonversagern, so, wie wir das Fingolimod im Moment einsetzen. Wie gesagt, ich halte das Ozanimod durchaus für eine Möglichkeit, nur den Vergleich zu anderen Therapien aus dieser Wirksamkeitstherapie, zum Beispiel zum Cladribin oder zum möglicherweise noch stärker wirksamen Natalizumab oder Alemtuzumab, haben wir nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Stangel. – Herr Mühlbauer, dann wieder Herr Vervölygi.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich hoffe, Sie hören mich dieses Mal alle gleich spontan?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Sehr schön. – Ich finde, wir sind uns eigentlich in der Betrachtung der Datenlage alle sehr einig. Es ist ein wenig ein Interpretationsproblem. Die Frage ist: Was ist Wissen und was ist Nichtwissen? Wir reden hier von Evidenz. Selbstverständlich stimme ich Frau Lampl zu, wenn sie sagt, die Toten gibt es, es ist unwahrscheinlich, dass es auf unserer Substanz beruht. So haben es auch die Behörden gesehen. Ja, aber sie gibt es, und sie sind nicht wegzudiskutieren. Ich behaupte keineswegs, dass das ein Ozanimod-Problem ist, aber zumindest gibt es diese Fälle.

Genauso muss man als Antwort auf Frau Hofmann-Xu sagen: Es sind zwar zwei RCTs, aber wenn man sie genau anschaut, ist es sozusagen wie eines gestrickt, nur mit unterschiedlicher Dauer. Herr Vervölygi hat schon gesagt: Dieses Signal oder dieser Unterschied war in beiden Studien konsistent. Ob das nun eine ist oder beide, aber dieses Signal gibt es, und das ist die Evidenz. Ich finde, wir können hier nicht mit Interpretationen wie „könnte sein“, „könnte anders sein“ argumentieren, sondern wir müssen uns an das halten, was wir an Daten auf dem Tisch haben. Da erinnere ich gerne noch einmal daran, dass die AkdÄ einen wesentlichen Teil ihrer, sagen wir, etwas geringer begeisterten Einschätzung – wobei es gar nicht so sehr um die Effektstärke, sondern eher um die Wahrscheinlichkeit des Beweises dafür geht –, dass es einfach relativ kurz ist, was wir hier betrachten. Wir haben selbstverständlich Effekte, und ich gehöre zu all denen, die sagen würden: Wenn wir irgendwann einmal die Interferone ablösen können, auch in der Primärtherapie – ich bin kein Neurologe; das ist bekannt, aber ich bin Pharmakologe und kenne die Nebenwirkungen der Interferone sehr gut –, dann freuen wir uns selbstverständlich, wenn wir eine bessere Basis- oder primäre Therapie finden. Dementsprechend wäre ich da begeistert.

Trotzdem warnt die AkdÄ und sagt: Wir haben noch kein abschließendes Bild vom Sicherheitsprofil, und dementsprechend appellieren wir auf jeden Fall an eine Befristung, egal, ob das zwei Jahre sind, ob das eine Weiterverfolgung der Patienten ist, ob das weitere Studien sind. Wir würden uns insbesondere Studien im Vergleich zu Fingolimod wünschen, aber auch da noch mal der Hinweis – genauso wie

bei Natalizumab, andere Gruppe, anderes Wirkprinzip –, aber auch da mussten wir erst Jahre im Verlauf nach der Einführung über das Sicherheitsprofil dazulernen, und das ist die Situation, an die wir appellieren. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Hofmann-Xu dazu.

Frau Hofmann-Xu (Celgene): Ich bin inzwischen wieder bei meinem eigenen Bildschirm. – Gerne möchte ich noch einmal kurz unsere Position zum Thema Subgruppeneffekt darstellen und wiederholen, dass wir hier eigentlich einen Zusatznutzen unabhängig vom Geschlecht sehen. Vielleicht da eine Rückfrage an Herrn Vervölgyi bezüglich Ihres Kommentars, dass Sie Signale in beiden Studien gesehen haben. Was wir im Dossier gesehen haben, ist jedoch, dass dieser quantitative Unterschied nur in der RRMS2 bei einem Endpunkt zu sehen war, den wir als Zusatzbefund erachten. Vielleicht können Sie uns helfen, was genau Sie mit diesem Konsistenzsignal in beiden Studien meinen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hofmann-Xu. – Bevor ich Herrn Vervölgyi das Wort gebe, jetzt noch Frau Hohmann zur Operationalisierung der zVT und Herr Neugebauer und dann würde ich an Herrn Vervölgyi zurückgeben. Danach machen wir die Rednerliste weiter, sonst sitzen wir um 15 Uhr noch hier. Also, jetzt zunächst Frau Hohmann zur Operationalisierung der zVT, dann Herr Neugebauer, dann Herr Vervölgyi noch mal, Frau Bickel, Herr Kuhn, Frau Müller, Frau Teupen, Frau Mai, die ich dann noch auf der Rednerliste habe.

Herr Neugebauer (Celgene): Herr Vorsitzender, ich habe nur eine kurze Bemerkung, dann kann Frau Hohmann gleich weitermachen. Wenn Sie erlauben, würde ich diese Frage kurz vorziehen, dass wir den Wechsel machen. Ich würde gern auf den Hinweis von Herrn Mühlbauer bezüglich der Vergleichstherapie eingehen. Sicherlich ist es wünschenswert, wenn wir noch andere Vergleichstherapien haben, aber wir haben hier einen Prozess, an den wir uns als pharmazeutischer Hersteller halten. Wenn wir diesen schon durchlaufen und eine Vergleichstherapie haben, dann haben wir uns auch an den gehalten. Natürlich können wir einen Blumenstrauß von Studien machen, aber erstens ist das immer schwer in der Umsetzung und zweitens extrem teuer, wenn man alles abdecken will, was man nachher noch sehen möchte. Deshalb würde ich darum bitten, dass man das vielleicht würdigt oder darauf zurückgeht, dass wir uns an die Vorgaben gehalten haben, die wir an dieser Stelle als Vergleichstherapie bekommen haben und haben uns dagegen verglichen. Wenn das heute anders gesehen wird, dann ist das eben so, dann kann man das nicht anders bewerten an der Stelle, aber heute im Nachhinein zu sagen, wir hätten gern andere Vergleichstherapien, stellt sich etwas schwierig dar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Neugebauer. – Das hat das IQWiG auch nicht getan. Jetzt Frau Hohmann, und dann können wir wieder zurück zu Herrn Vervölgyi gehen.

Frau Hohmann (Celgene): Ich würde meinen Kommentar zurückziehen, wenn keine weiteren Fragen zur Operationalisierung zu beantworten sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar. Danke. – Herr Vervölgyi, beantwortet, oder weitere Anmerkungen?

Herr Dr. Vervölgyi: Die Frage ist nicht beantwortet worden, ob die Patienten in den beiden Studien solche sind, die eigentlich eher für eine Eskalation infrage kommen oder welche sind, für die eher der Wechsel der Basistherapie infrage kommt. Diese Frage ist noch gar nicht beantwortet worden.

Zu Frau Hofmann-Xu zu den Subgruppenanalysen, um das für den Endpunkt annualisierte Relapse-Rate in der RRMS2 klarzustellen: In beiden Studien ist bei Frauen ein kleinerer Effekt als bei Männern zu sehen. Der ist zwar quantitativ, aber quantitativ heißt nicht, dass es zufällig ist. Das habe ich so mitgenommen, dass Sie das gerade gesagt haben, das auf gar keinen Fall. Aber meine Frage zu beantworten, darüber würde ich mich freuen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Wer möchte? – Frau Hohmann, bitte.

Frau Hohmann (Celgene): Nach unserem Verständnis enthält die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Patientenpopulation 2 den Wechsel innerhalb der Basistherapeutika als Oder-Verknüpfung. Wir können den Vergleich mit Interferon beta-1a für die Darstellung des Zusatznutzens daher in Fragestellung 2 heranziehen, sofern sichergestellt ist, dass ein Wechsel stattgefunden hat. Das ist unser Verständnis. Genau das haben wir gemacht, Patienten umfasst in Fragestellung 2 und mit einer Interferon beta-1a-Vorbehandlung wurden von den Analysen ausgeschlossen. Der zVT haben wir damit aus unserer Sicht entsprochen. Im vorliegenden Fall, Herr Vervölgyi, wurden nur Patienten in die SUNBEAM- und RADIANCE-Studien eingeschlossen, wenn die Therapie mit Interferon beta-1a grundsätzlich indiziert war. Dies gilt natürlich auch für die Patienten umfasst in Fragestellung 2. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi, Nachfrage?

Herr Dr. Vervölgyi: Ja. – Die zVT lautet anders. Es sind die Eskalationstherapien genannt und dann, sofern angezeigt der Wechsel der Basistherapien. Das ist erst einmal ein Unterschied. Das heißt, dass der Wechsel der Basistherapien eine nachgelagerte zVT ist. Für die Patienten, für die der Wechsel infrage kommt, muss man eine Begründung haben, warum der Wechsel für die infrage kommt und nicht die Eskalation. Diese Frage ist noch nicht beantwortet worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hohmann noch einmal, Frau Hofmann-Xu? – Frau Müller, haben Sie auch eine Frage dazu? Sie stehen ohnehin auf der Rednerliste.

Frau Dr. Müller: Nur falls dann ein anderes Thema kommt. Es ist zu den beiden Themenkomplexen, die wir gerade diskutieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann fragen Sie. Stellen Sie die Frage, dann bekomme ich die Antwort in einem, weil wir etwas Gas geben müssen.

Frau Dr. Müller: Kurz noch mal: Herr Vervölgyi hat eben schon nachgefragt, inwiefern die Patienten für einen Wechsel infrage kommen. Er hat aber auch danach gefragt, für welche Gruppe und wie viele das sind. Wie viele in der Praxis erhalten eigentlich noch so einen Wechsel? Dazu wollte ich speziell die Kliniker fragen, weil die geschrieben hatten, nicht, dass es gar nicht infrage kommt, sondern dass inzwischen in der Regel ein Wechsel diesbezüglich vorgenommen wird.

Noch eine Nachfrage dazu: Wir hatten das früher auch schon in der zVT drin. Seit wann hat sich das Vorgehen, falls es sich geändert hat, geändert, dass dieser Wechsel in der Basistherapie nicht mehr vorkommt? Was sind die Gründe für diese Änderung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Jetzt haben wir noch mal Frau Hohmann, Frau Hofmann-Xu, dann einen Kliniker. Danach würde ich in die weitere Rednerliste einsteigen, weil die nächsten Anzuhörenden schon vor der Tür sitzen. – Bitte schön, Frau Hohmann, Frau Hofmann-Xu und dann die Kliniker.

Frau Hohmann (Celgene): Danke schön. – Ich glaube, wir haben schon ein gemeinsames Verständnis von der zVT. Was ich hier konkretisieren wollte, ist, dass im vorliegenden Fall in die Studien nur Patienten eingeschlossen wurden, für die das Interferon beta-1a indiziert war. Insofern haben wir hier keine weitere Prüfung vorgenommen. Sonst würde ich mir die Rückfrage erlauben, wie man das hätte weiter tun können. Ich kann hier nicht weiter konkretisieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Hofmann-Xu.

Frau Hofmann-Xu (Celgene): Ich hoffe, Sie hören jetzt keine Nebengeräusche mehr, weil ich die Nachricht gesehen habe.

Frau Dr. Müller: Man hört es leider noch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Machen Sie. – Ist aber egal, wir müssen trotz Nebengeräuschen weitermachen.

Frau Hofmann-Xu (Celgene): Gut, dann mache ich weiter. – Ich möchte nur kurz auf den zweiten Teil der Frage von Herrn Vervölgyi eingehen. Erst einmal vielen Dank, Herr Vervölgyi, für Ihre ausführliche Erklärung, was Sie meinten. Ich denke, ich kann unsere Position nur wiederholen. Vielleicht noch ein Kommentar von unserer Seite: Wir haben nach so vielen Jahren AMNOG gelernt, dass man bei der Interpretation der Subgruppenanalyse vorsichtig sein sollte. Es gibt neben diesem reinen Datenphänomen noch weitere Perspektiven wie medizinische biologische Rationale oder Vorkenntnisse in den bestimmten Subgruppen usw. Also, diese ganze zusätzliche Perspektive sollte man bei der Interpretation der Subgruppenanalyse betrachten. Wenn ich noch einmal wiederholen darf: Wir sehen keine Anhaltspunkte für einen Subgruppeneffekt nach Männern und Frauen, weshalb der Zusatznutzen in der Gesamtpopulation abgeleitet werden sollte. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich glaube, diesen Subgruppeneffekt haben wir mehrfach positioniert und ausgetauscht. Da müssen wir uns die Nachlieferungen anschauen. Wir sollten uns jetzt auf die anderen Fragestellungen konzentrieren. – Ich habe jetzt Herrn Professor Stangel und Herrn Professor Wiendl noch dazu. Dann geht es weiter in der Rednerliste. – Herr Professor Stangel und Herr Professor Wiendl.

Herr Prof. Dr. Stangel (Med. Hochschule Hannover): Es ging um die Frage, seit wann wir anders handeln. Ich würde sagen, Fingolimod wurde 2011 zugelassen, und seitdem ist es immer stärker geworden und hauptsächlich dann 2014 weitere Zulassungen der hocheffektiven Therapien, dass wir nicht mehr diesen lateralen Wechsel machen. Also, die letzten fünf, sechs Jahre spätestens haben wir uns in der Praxis umorientiert und machen diesen lateralen Wechsel nicht mehr. Das muss man fairerweise der Firma zugestehen, die Studien sind sicherlich vorher geplant gewesen, und von daher sieht der heutige Therapiealltag anders aus als das bei der Planung der Studien der Fall war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt noch Herr Professor Wiendl.

Herr Prof. Dr. Wiendl (AkdÄ): Ich wollte noch etwas zu diesem Therapiekonzept und zur Praxis der Eskalation sagen. Wir präferieren, ehrlich gesagt, den Terminus Therapieoptimierung, weil Eskalation immer so etwas psychisch Belastendes, auch möglicherweise für Arzt und Patient wird, weil man das Gefühl hat, man steht mit dem Rücken zur Wand. Fakt ist – da haben uns die Daten der letzten fünf Jahre sehr geholfen –, dass eine Intensivierung der Therapie im Hinblick auf Wirkstärke und diese

relativ früh assoziiert ist mit einem besseren Outcome nach fünf oder zehn Jahren im Hinblick auf robuste Endpunkte wie zum Beispiel Konversion in sekundär progrediente MS. Das ist, ehrlich gesagt, einerseits Wasser auf die Mühlen derer, die das immer schon gepredigt haben, andererseits erstmals neutrale Daten, die nicht von einem Produkt oder einem pharmazeutischen Unternehmer allein herkommen. Das heißt, das unterstützt den Punkt, wenn nicht Fragen der Verträglichkeit der Grund für eine Therapieumstellung sind und der Patient unter einer Basistherapie aktiv ist, dass man dann eher und eigentlich konsequent auf eine höher aktive Therapie gehen sollte. Das ist etwas, was tatsächlich ein Zugewinn von Therapiesequenzen innerhalb der letzten – wie es Herr Stangel gesagt hat – fünf Jahre wahrscheinlich ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Ergänzung. – Jetzt habe ich Frau Bickel, dann Herrn Kuhn, Frau Müller, Frau Teupen, Frau Mai, Frau Scheiderbauer und Herrn Vervölgyi noch mal.

Frau Bickel: Ich habe Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer. Die Fatigue – so konnte ich Ihrem Studienprogramm entnehmen – ist nicht als Endpunkt erhoben worden. Warum ist das nicht geschehen, obwohl Fatigue eine Nebenwirkung ist, die bei MS auftritt? Dann wurde der Vergleich zu Fingolimod gezogen. Fingolimod hat kardiale Nebenwirkungen. Wie sehen Sie hier das Risiko in Bezug auf kardiale Nebenwirkungen unter Ozanimod? Dann würde mich noch eine Grafik in der Nutzenbewertung interessieren. Dort hat das IQWiG die bestätigte Behinderungsprogression ausgewertet und ... (akustisch unverständlich) von Patienten sieht es so aus, als ... (akustisch unverständlich) in Richtung gehen, dass sich die Behinderungsprogression eher ... (akustisch unverständlich) als unter Interferon. Vielleicht können Sie das kurz kommentieren. Das sind alles Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer.

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

Frau Lampl (Celgene): Vielen Dank, Frau Bickel, für die Frage in Bezug auf die Fatigue. – Wir können dazu sagen, dass die Fatigue nicht als eigenständiger Endpunkt in der Studie geführt war. Hilfsweise kann ich in Bezug zu unerwünschten Ereignissen zur Fatigue ausführen: Uns liegen zum derzeitigen Zeitpunkt keine Daten vor, dass innerhalb der Studien eine Signifikanz hinsichtlich einer Fatigue als unerwünschtes Ereignis aufgetreten wäre.

Um Ihre zweite Frage gleich anzuschließen, würde ich auf das kardiologische Monitoringprofil und Sicherheitsprofil von Ozanimod eingehen. Hier ist schon in der Fachinformation ersichtlich, dass es ein differenziertes Monitoringprofil widerspiegelt und auch die EMA als Konsequenz beschlossen hat, dass eine Überwachung der Erstgabe nur bei Risikopatienten zu erfolgen hat. Aus unseren großen Phase-III-Studien mit der robusten Datenlage lässt sich ableiten, dass für Patienten ohne kardiale Vorbelastung eine Anwendung ohne initiales Monitoring verhältnismäßig ist. Das zeichnet letztlich ein gutes kardiales Sicherheitsprofil von Ozanimod aus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, reicht das oder haben Sie eine Nachfrage?

Frau Bickel: Nein, zur Behinderungsprogression hatte ich noch eine Frage gestellt, zu der Graphik B 2 in der Nutzenbewertung, Seite 102 vom IQWiG.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das macht Frau Hohmann, bitte.

Frau Hohmann (Celgene): Herzlichen Dank. – Der Effekt, den Sie benennen, besteht in einer von zwei relevanten Studien, in einer von vier zu betrachtenden Teilpopulationen. Er bestätigt sich nicht in der Metaanalyse, die hier die ausschlaggebende Evidenz ist. Wir haben das Signal zur Kenntnis genommen, können hier aber vernünftigerweise keine weiteren Ableitungen daraus ziehen. Insbesondere bei den kleinen Zahlen und wenigen Ereignissen ist hier ein Ausreißereffekt wahrscheinlich. Dass wir keinen Unterschied in der bestätigten Behinderungsprogression sehen, ist ein bekannter Betreff; das hatten wir eben schon. Ich denke, in diesem Zusammenhang sollten wir bedenken, was die bestätigte Behinderungsprogression misst: eine langfristige Verschlechterung, die nachweislich selten über den Studienzeitraum hier abzubilden ist.

Insgesamt würde ich gerne festhalten, dass es sehr wenige Ereignisse gab, das heißt nur sehr wenige Patienten insgesamt haben sich verschlechtert. Die Ereignisraten sind sehr gering. Darauf basierend ist die Ableitung eines Effektes und dessen sinnvolle Interpretation schwierig. Abschließend würde ich gern Bezug auf den EPAR nehmen und hinzufügen, dass auch unter Berücksichtigung des Wirkmechanismus von Ozanimod und der nachweislichen Reduktion der Krankheitsaktivität über die ARR und die Läsionslast im Vergleich zu Interferon beta-1a hier vernünftigerweise ein Risiko zu einer erhöhten Behinderungsprogression ausgeschlossen werden kann. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hohmann. – Frau Bickel, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Bickel: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann kommt jetzt Herr Kuhn vom GKV-SV.

Herr Kuhn: Vielen Dank. – Ich hätte eine Frage an die klinischen Sachverständigen in Bezug auf die Studienpopulation. Die Studie wurde ganz überwiegend in Osteuropa rekrutiert; ungefähr 90 Prozent der Patienten stammten von dort. Die Patienten in der Studie waren im Mittel sechs Jahre nach Symptombeginn und hatten zu 80 Prozent noch keine Vorbehandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Substanz bekommen. Meine Frage geht dahin: Ist das ein Patientenkollektiv, wie man das in Deutschland auch erwartet, dass sechs Jahre nach Symptombeginn zu 80 Prozent noch keine krankheitsmodifizierende Therapie eingeleitet wurde? Oder würden Sie daraus ableiten, dass die Repräsentativität der Studie möglicherweise für den deutschen Versorgungskontext zumindest kritisch zu hinterfragen ist? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kuhn. – Ich schaue jetzt mal: Herr Stangel, Herr Warnke, vielleicht Herr Wiendl? – Herr Wiendl, Sie hatten sich als Erster gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wiendl (AkdÄ): Ich habe dazu nichts zu sagen. Die Meldung war vorher.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. Dann haben wir jetzt Herrn Stangel oder Herrn Warnke. – Herr Stangel, bitte.

Herr Prof. Dr. Stangel (Med. Hochschule Hannover): Die Beantwortung der Frage ist: Sechs Jahre nach Symptombeginn immer noch unbehandelt, ist nicht sehr wahrscheinlich. Es gibt sicherlich Patienten, die eine relativ gutartige Verlaufsform haben, bei denen man vielleicht zuwarten wird und nicht sofort mit einer Therapie beginnt. Bei aktiven Patienten ist in Deutschland eigentlicher eher der Standard, dass man früher zu therapieren beginnt. Von daher ist es vielleicht für die deutsche Anwendung

nicht ganz repräsentativ, dennoch muss man davon ausgehen, wenn wir diese Substanz früher einsetzen, als das in der Studie war, dass der Effekt wahrscheinlich noch besser ist. Das geben zumindest alle großen Registerstudien her. Herr Wiendl hat vorhin gesagt, dass wir Daten haben. Wenn wir diese Substanzen früher einsetzen, haben wir einen geringeren oder späteren Übergang in eine sekundäre Progredienz, sodass ich, auch wenn es nicht ganz repräsentativ ist, trotzdem davon ausgehen würde, dass Patienten davon profitieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Warnke.

Herr Dr. Warnke (Uniklinik Köln): Vielleicht kurz ergänzend: Ich schließe mich dem an und kann sagen, dass wir in Deutschland, auch im europäischen Vergleich, mit dem Beginn der Therapie relativ schnell sind und die Patienten in der Regel innerhalb von ein bis zwei Jahren auf Therapie sind. So sieht das auch im deutschen MS-Register aus. Von daher ist es im Grunde nicht ganz der deutschen Situation entsprechend und zugleich auch anzunehmen, dass der Wirkeffekt in der Population mindestens genauso gut ist, wenn man früher behandelt.

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

Herr Prof. Dr. Wiendl (AkdÄ): Ich muss trotzdem noch etwas dazu sagen: Es ist in der Welt und regional unterschiedlich, wie das gehandhabt wird. Was die beiden Vorredner gesagt haben, stimmt. Ich möchte ergänzen, dass es allerdings Länder gibt, die noch viel proaktiver sind, die noch viel stärker in der Frühstherapie nach erster Manifestation voranschreiten. Das sind insbesondere die Skandinavier und die Australier, aus deren Datensätzen mit guten Registerstrukturen sich zum Teil diese positiven Langzeitkonsequenzen dieser Strategie ablesen lassen. Das heißt also, die osteuropäischen Länder, die den Vorteil haben, dass man solche Placebo- oder Head-to-Head-Studien noch gut rekrutieren kann, haben das Problem oder den Vorteil, keine Therapien verfügbar zu haben. Daraus erklärt sich dieses verzögerte Eingreifen. Deutschland hat alles verfügbar, ist aber so im Mittelfeld des Konzepts einer Frühst- oder frühen Therapie. Es gibt aber Länder, die das noch viel proaktiver durchziehen, sodass es stimmt, dass, wenn man diese Substanz früher einsetzen würde, man langzeitpositive Konsequenzen eher verstärkt erwarten sollte.

Ich möchte aber noch eines verstärken, was Herr Mühlbauer gesagt hat: Wir kennen von der Klasse der S1P-Modulatoren auch Langzeitrisiken, Risiken, die teilweise erst nach sehr langer Beobachtung mit hohen Patientenzahlen aus dem Fingolimod-Thema auftreten. Das muss noch Eingang in die Vorgaben finden, die der Hersteller zu verfolgen hat, was das betrifft; gerade wenn man in die frühere Population eingreift.

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

Frau Teupen: Vielen Dank. – Wir hätten noch eine Frage zur Lebensqualität – das wurde schon angesprochen –, vielleicht an den Hersteller oder an das IQWiG. Sie sagen, dass der SF-36 vom IQWiG nicht dargestellt wurde, weil er nicht prä-spezifiziert war bzw. aus dem SF-36 kommt der MSQoL, ergänzt um Sachen wie zum Beispiel Fatigue. Zu dem vorher Gesagten die Frage an den Hersteller: Man müsste nach dem Gesagten eigentlich erwarten, dass der krankheitsspezifische Lebensqualitätsfragebogen Ergänzungen oder Verbesserungen zeigen müsste. Wie schätzen Sie das ein? Vielleicht noch einmal zum IQWiG: Es gibt schon Doppelbewertungen, aber er wurde um spezifische Sachen wie Fatigue ergänzt. Deshalb wäre die Frage: Ist es dann wirklich eine Doppelauswertung? Das geht ans IQWiG. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Hofmann-Xu dazu.

Frau Hofmann-Xu (Celgene): Vielen Dank für Ihre Frage. – Ich möchte zuerst auf die Frage bezüglich der Lebensqualität eingehen und unsere Position darstellen. Dann werde ich vielleicht noch kurz auf einen anderen Punkt von Herrn Mühlbauer eingehen. Aber ich fange mit der Lebensqualität an. Sie haben den SF-36 genannt. Es ist aus unserer Sicht keine Doppelbewertung, sondern es handelt sich um einen zusätzlichen Informationsgewinn für die Bewertung der Lebensqualität anhand eines generischen Fragebogens. Ich kann vielleicht kurz erklären, was der Unterschied ist. Der SF-36 ist ein Bestandteil des MS-spezifischen Fragebogens MSQol-54. Das heißt, die ersten 36 Fragen in dem MSQol-54 stimmen mit den Fragen des SF-36 überein. Unsere Motivation für diese gesonderte Auswertung war, die Anforderung des G-BA zu erfüllen, die Lebensqualität auch anhand eines generischen Fragebogens zu messen. Das war unsere Motivation. Wir sehen tatsächlich überall einen positiven Trend für einen guten Effekt unter Ozanimod im Vergleich zu Interferon beta-1a.

Jetzt möchte ich auf den Punkt von Herrn Mühlbauer bezüglich der Begrenzung der Beschlüsse eingehen. Wir haben eine andere Meinung dazu. Aus unserer Sicht haben wir zwei hochwertige RCT, und zwar doppelblinde RCT mit adäquater Studiendauer und einer Metaanalyse auf der Basis der zwei RCT. Die zwei Studien wurden von der EMA anerkannt und bewertet. Die EMA hat auch die Robustheit und Validität der Daten anerkannt. Die beiden Studien wurden auch vom IQWiG anerkannt und auf Basis derer ein Zusatznutzen für beide Teilpopulationen bewertet, weshalb es aus unserer Sicht hier keinen Bedarf für eine Begrenzung der Beschlüsse gibt. Wir sehen, dass wir zum jetzigen Zeitpunkt schon einen Zusatznutzen von Ozanimod in beiden Teilpopulationen ableiten können. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen, Frage beantwortet?

Frau Teupen: Ja, nicht ganz. Der MSQol ist nicht statistisch relevant signifikant, das würden wir bei den Daten schon erwarten. Aber es ist trotzdem beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Dann Frau Mai, Frau Scheiderbauer, Herr Hälbig und dann noch mal Herr Dr. Warnke.

Frau Dr. Mai: Danke schön. – Ich bin ein wenig verwirrt. Ich hätte gerne eine Rückfrage an die Kliniker. Herr Wiendl hat ausgeführt, dass er Ozanimod in der Linie eher der mild-moderaten aktiven Verlaufsform der MS sieht, und Herr Stangel hat gesagt, dass er es als Option für die hochaktiven Verlaufsformen sieht. Das hat mich etwas verwirrt. Deshalb möchte ich nachfragen, wie die Kliniker überhaupt die Fragestellung 2 im Rahmen des Anwendungsgebietes sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte dazu? – Herr Professor Wiendl.

Herr Prof. Dr. Wiendl (AkdÄ): Zunächst wären wir sehr dankbar und sind es auch, eine höher aktive Substanz, zudem noch oral, als Alternative zu Interferonen zu haben. Andererseits widerspricht das nicht einer möglichen Praxis, eine effektive Substanz auch in einer aktiveren Verlaufsform zu nehmen, sodass letzten Endes eine Substanz, die das Spektrum von Aktivität zu managen in der Lage ist, für die Praxis sehr willkommen ist. Das ist der praktische Anwendungspunkt, der besagt: Sie können es sowohl in der Basistherapie als auch, wenn Sie so wollen, in der Eskalations- oder Optimierungsstrategie verwenden. Daraus ergibt sich letzten Endes – und das haben wir versucht, im ersten Teil zu adressieren – die Implikationen für die Fragestellung 2. Innerhalb der Fragestellung 2 ist es so, dass es aus Sicht der Kollegen von mir eben nicht normal ist, dass man hier noch gegen Interferon praktisch agiert oder abwägt, sondern man wägt dann innerhalb Substanzklassen ab, innerhalb derer, ehrlich

gesagt, Ozanimod eher zu den schwächer wirksamen gehören würde, die in dieser höheren Wirksamkeitskategorie spielen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Herr Prof. Dr. Stangel (Med. Hochschule Hannover): Darf ich kurz ergänzen?

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

Herr Prof. Dr. Stangel (Med. Hochschule Hannover): Wir müssen auch bedenken, dass wir mit der EMA ein eher konservatives Zulassungslabel insgesamt bekommen. Wenn man das mit anderen Ländern vergleicht, muss man sehen, dass Fingolimod sowohl in den USA als auch in der Schweiz als Erstlinientherapie schon zugelassen wurde, bei uns nicht, und dass andere Konzepte dann doch eher sozusagen sehen, wenn ein Konzept vernünftig funktioniert, dass dieses Konzept, wenn nicht immer Studien vorliegen, auch für andere Phasen der Erkrankung geöffnet wird. So wird das zumindest von der FDA im Moment für verschiedene Substanzen bei der MS gehandhabt. Ich denke, wir sollten bedenken, dass es noch andere, ganz allgemeine Bewertungskonzepte gibt, ob wir immer für jede Fragestellung eine Studie brauchen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann frage ich Frau Mai. Okay?

Frau Dr. Mai: Ja, das ist in Ordnung, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Scheiderbauer.

Frau Scheiderbauer: Guten Tag! Es geht im Grunde auch in die Richtung, und ich wollte eigentlich eine direkte Frage an die Kliniker stellen vor dem Hintergrund, dass in den Kommentaren von AkdÄ und Kompetenznetz die Klasseneffekte SP1-Modulatoren erwähnt wurden. Momentan haben wir zwei kurz laufende Studien, die die Risiken auf lange Sicht nicht abbilden können. Herr Mühlbauer hat das vor längerer Zeit ausgeführt. In der Zusammenschau habe ich die direkte Frage: Würden Sie ohne Kenntnis längerer Daten tatsächlich Ozanimod gleichwertig zu den Interferonen und Dimethylfumarat und Teriflunomid bei einem frisch diagnostizierten MS-Patienten einsetzen? Ich habe gesehen, dass Herr Warnke noch etwas zu den Risiken sagen will. Vielleicht passt es vor diesem Hintergrund ganz gut, die Frage zu beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte dazu? – Herr Warnke.

Herr Dr. Warnke (Uniklinik Köln): Nachdem ich mich angesprochen fühle, sage ich gern etwas dazu. Ich denke, was in einer Bewertung, wie sie bisher vorliegt, nicht abgebildet wird, ist die Analogie, die man von Fingolimod auf das Risikoprofil der SP1-Modulation ziehen kann. Da muss man sagen, dass die Substanz schon ein relevant immunsuppressives Potenzial hat. Wir wissen, dass kutane Tumore bei Fingolimod im Langzeitverlauf auch erst jenseits von zehn Jahren in der Fachinformation erscheinen. Wir wissen, dass Fälle von Kryptokokkenmeningitis auftreten. Das hat in der Diskussion jetzt weniger Gewicht bei den IQWiG-Dokumenten im Vergleich zu den positiven Effekten in Bezug auf die Verträglichkeit der Substanzen. Wenn man das mit einpreist, gibt es ein Problem mit der Substanzklasse, das ist nämlich das Absetzen der Substanz. Wenn ich die Substanz beende, muss ich damit rechnen, dass die Krankheit möglicherweise zurückkommt. Da sind zumindest bei Fingolimod auch Rückkehr von Krankheitsaktivität, Rebound-Phänomene beschrieben. Ich denke, das muss in die Diskussion eingehen und sollte in der Langzeitbetrachtung der Substanz auf jeden Fall Berücksichtigung

finden, dass man auch – – ... (akustisch unverständlich) hat das jetzt bewertet –, wie das vorhin schon anklang, möglicherweise zeitlich befristet und immer wieder neu bewertet, weil wir von den anderen Substanzen wissen, dass nach Zulassung noch weitere Aspekte zu erwarten sind, insbesondere weil wir das von SP1-Modulation her schon kennen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Kliniker dazu? – Herr Professor Wiendl.

Herr Prof. Dr. Wiendl (AkdÄ): Ich möchte mich kurz dazu einschalten, Frau Scheiderbauer. Auf Ihre ziemlich präzise Frage: „Würden Sie es tatsächlich machen?“, gibt es aus meiner Sicht ein klares Ja. Natürlich ist es so, und das ist bei jeder neu zugelassenen Substanz immer wieder das gleiche Spiel: Bewerten Sie einerseits Studiendaten versus Erfahrungen im echten Leben? Wenn es so wäre, dass Sicherheit immer der absolut dominierende Argumentationsfaktor wäre, dann würden wir uns wahrscheinlich nie mehr außerhalb der Interferone bewegen, weil die die einzige Substanzklasse sind, die nach 20 Jahren fast keine Sicherheitsbedenken generiert haben. Allerdings gibt es Patienten, die genau deshalb nach zehn oder 15 Jahren Interferon-Therapie im Rollstuhl in die Praxis kommen und keiner den Schritt gegangen ist, zu sagen: Na ja, die reichen von der Wirksamkeit nicht aus. Das heißt, das ist ein Nutzen- versus Nebenwirkungsabwägungsthema. Letzten Endes haben wir hier einerseits den Nachteil für die Substanz, keine Langzeitdaten, was Sicherheit und Wirksamkeit betrifft, zu haben, ja, aber wir haben Daten aus der Substanzklasse. Das gibt uns ein etwas besseres Gefühl, kein sicheres Gefühl, absolut nicht, aber für Leute, die dem Konzept folgen, dass eine aktivere Unterdrückung der Entzündungsaktivität vielleicht langfristig nach fünf oder zehn Jahren einen Vorteil gegenüber Interferonen haben sollte oder könnte und nach neuen Daten offensichtlich hat, wäre die Antwort damit ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Antwort. – Jetzt habe ich Herrn Hälbig, bitte.

Herr PD Dr. Hälbig: Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich möchte mich noch einmal auf eine Frage beziehen, die Herr Vervölgyi vor einer Weile gestellt hat und die immer noch nicht abschließend und befriedigend beantwortet ist, nämlich nach dem Stellenwert der Patienten, die einen Schub pro Jahr hatten und die hier in die Fragestellung 2 eingeordnet und dann mit dem sogenannten Basis- oder Lateral-switch behandelt werden. Gibt es die oder gibt es die nicht? Dem kann man sich von unterschiedlichen Seiten nähern. Die eine Möglichkeit ist, zunächst einmal darauf Bezug zu nehmen, auch wenn das hier in Diskussion steht, wie der G-BA die zVT zunächst bestimmt hat. Wir gehen jetzt einmal davon aus, dass es sich um hochaktive Patienten handelt.

Ich möchte erstens abschließend aus unserer Sicht gerne wissen: Was sind denn hochaktive Patienten? Bevor ich die Frage tatsächlich stelle und wissen möchte, möchte ich darauf verweisen, was die DGN-Leitlinie dazu ausführt. Da wird wahrscheinlich bei „hochaktiv“ von schweren alltagsrelevanten Defiziten nach Ausschöpfen der Schubtherapie gesprochen. Im EPAR werden mit highly active zwei Relapses über zwölf Monate formuliert. Also noch mal die Frage: Ist das eine inadäquate Definition? Man kann es akademisch nennen, ich denke aber nicht, dass es akademisch ist, weil das zunächst unser Ausgangspunkt ist. Das wäre meine erste Frage. Vielleicht könnte ich darauf von den Klinikern eine Antwort bekommen. Die Frage ist relativ leicht und klar zu beantworten. – Danke schön erst einmal. Ich hätte gleich noch eine zweite Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte dazu? – Herr Dr. Warnke.

Herr Dr. Warnke (Uniklinik Köln): Ich muss der einen Aussage widersprechen, dass das klar zu beantworten ist. Das ist nämlich nicht klar zu beantworten. Bisher hat sich bis zu den Zulassungsbehörden

kaum jemand gewagt, überhaupt die Definition von „aktiv“, „hochaktiv“ vorzunehmen. Einige wissen, dass wir versuchen, eine Leitlinie für Deutschland zu erarbeiten und da die Begrifflichkeit zu definieren. Zumindest für den Begriff „hochaktiv“ würde ich sagen, dass das nicht klar gefasst ist und eine Gadolinium aufnehmende Läsion nach meinem Verständnis diese Begrifflichkeit nicht umfasst. Weil es nicht klar gefasst ist, hat der pharmazeutische Hersteller – so habe ich das verstanden – die Frage beantwortet und das selber definiert, was ich nicht für völlig illegitim halte, aber natürlich gibt es verschiedene Definitionen. Nach meinem Verständnis ist relevant, ob zum Beispiel nach einem Schub Behinderung zurückbleibt, ob Schubcluster auftreten, ob mehr als eine Läsion im zeitlichen Verlauf zum Beispiel unter Therapie auftritt. Diese Begrifflichkeiten würde ich verwenden, um „hochaktiv“ zu definieren und natürlich auch, ob Aktivität unter einer Substanz mit hoher Wirkstärke auftritt. Das würde ich als hochaktiver bewerten, als wenn es bei einem unbehandelten Patienten Aktivität ist oder einem Patienten, der mit Interferon beta behandelt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend andere? – Herr Stangel.

Herr Prof. Dr. Stangel (Med. Hochschule Hannover): Vielleicht kann ich noch ergänzen. – Wie gesagt, die Frage ist gar nicht einfach zu beantworten, weil es keine Definition einer hochaktiven multiplen Sklerose gibt. Da die Einschätzungen sicherlich unterschiedlich sind und auch, wenn Herr Warnke und ich uns in aller Regel sehr gut verstehen und ähnliche Einschätzungen haben, bin ich in meiner Einschätzung manchmal etwas aggressiver, weil für mich einfach eine Gadolinium-Anreicherung zeigt, dass trotz Therapie dort Krankheitsaktivität da ist und ich auch nicht unbedingt immer warten möchte, bis der Patient einen schweren Schub hat, von dem er eine Behinderung behält; denn ich möchte den Patienten so behandeln, dass er erst gar keine Behinderung bekommt. Da gibt es, glaube ich, unterschiedliche Philosophien. In den alten Leitlinien der DGN steht noch, dass, wenn unter einer Therapie wie zum Beispiel Interferon ein Schub oder Gadolinium-Anreicherung auftreten, dass das als aktive MS eingeschätzt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich gebe dem pU am Schluss die Möglichkeit, auf die noch offenen Fragen einzugehen. Ich würde jetzt den zweiten Teil der Frage, Herr Hälbig, erbitten, weil wir versuchen müssen, zu einem Ende zu kommen. – Herr Hälbig, bitte.

Herr PD Dr. Hälbig: Vielen Dank, Herr Hecken. – Da noch kurz eine Nachfrage, und zwar mit Blick auf ein Statement des pU, der die Frage aufgeworfen hat, wie man denn hätte unterscheiden können zwischen dem sogenannten milderen in der Fragestellung 2 adressierten Patienten und denen, die aktiver sind; also solche, die wir dann als G-BA im Sinne eines Basis-Switches oder Lateral-Switches behandelt sehen würden, und solche, die eskaliert werden. Das ist eine Frage, die ich gerne an die Kliniker weitergeben möchte, und zwar mit einer Vermutung, dass wir hier Kriterien haben, und im individuellen Falle werden wir selbstverständlich die Schubschwere heranziehen. Wir werden die Behinderungsprogression heranziehen, wir werden etliche andere klinische und sonstige Aspekte einbeziehen. Wie wir die Bildgebung gewichten, darüber gibt es große Diskussionen. Da haben wir die Evidenz zu berücksichtigen, insbesondere die Korrelation zwischen klinischer und MRT-Bildgebung. Also, die Frage nochmal: Gibt es Kriterien, die uns hätten helfen können oder die uns helfen könnten, solche Patienten zu unterscheiden, die einen milderen oder andererseits einen aktiveren Status haben? Herr Wiendl hat eben darauf hingewiesen, dass das Ozanimod im Prinzip für beide einen Stellenwert hat. Da wäre nun die Frage: Wie differenziert man die und was hätte der pU liefern können oder was könnte er liefern oder was wird in der klinischen Praxis an Kriterien angewandt, um diese Unterscheidung vorzunehmen? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Hälbig. – Wer möchte dazu von den Klinikern was sagen? – Herr Wiendl, bitte.

Herr Prof. Dr. Wiendl (AkdÄ): Das ist gar nicht so einfach. Alle Versuche, so etwas zu operationalisieren, haben ihre Limitationen, obwohl es klinisch und in Stellungnahmen versucht wird. Ich fange einmal damit an, dass der Versuch, Aktivität über die Anzahl von Läsionen zu definieren, wie es für die Zulassung von Natalizumab oder Alemtuzumab der Fall ist, eigentlich in sich schon scheitern muss, wenn Sie wissen, auf welchem Standardisierungsniveau sich Bildgebung befindet. Also, wenn Sie die Schwelle sagen: plus/minus 9 Läsionen versus Kontrastmittel merken Sie, das haut nicht hin. Zum Zweiten – das ist eben auch schon angekommen – hat die Schubschwere einen großen Einflussfaktor. Stellen Sie sich vor, Sie haben einen ersten Schub, eine Sehnerventzündung und sind danach blind. Dann haben Sie zwar nur einen Schub, nur eine Läsion gehabt, aber Sie sind nach gängigen Klassifikationen dann nicht hochaktiv, aber Sie sind sehr schwer von der MS betroffen. Das heißt, dieses Augenmaß führt dazu, dass das eine Integration von Frequenz, MRT, Läsionslast, Recovery von Schüben und prognostischen Faktoren ist, die dann einschätzen: Gehören sie in die Kategorie mild, moderat, aktiv, höher aktiv oder sogar aggressiv. Da sind die Übergänge fließend. – Hoffentlich beantwortet das ein wenig Ihre Frage. Man kann das kategorisieren, man kann es auch retrospektiv kategorisieren. Sie werden aber immer gewisse Limitationen haben; was dazu führt, dass die bloße Frequenz eine sehr hohe Bedeutung hat, die im klinischen Alltag zwar eine sehr hohe Bedeutung hat, aber nicht die alleinige.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Hälbig, ist das für Sie zufriedenstellend?

Herr PD Dr. Hälbig: Ja, genau. Das kann ich nachvollziehen, klinisch nachvollziehen. Für mich folgt daraus – das kann ich kurz anführen –, dass man in der klinischen Situation individuell abwägt und genau diese Frequenzbeurteilung die Faktoren, die dann variabel sind, interindividuell gewichtet. Für mich folgt daraus, dass es möglich ist, selbst wenn der pU keine Aussagen gemacht hat, warum er die Patienten im Vergleichsarm mit Interferonen behandelt hat, es da Kriterien gibt. Die gebe es, und Herr Wiendl hat eben darauf hingewiesen, dass es da nicht nur auf die Schubfrequenz ankommt und auch nicht nur auf die Anzahl der Läsionen. – Vielen Dank, die Frage ist beantwortet. Danke sehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hälbig. – Dann habe ich keine Wortmeldungen mehr und würde dem pU die Möglichkeit geben, auf die noch offenen Punkte zu antworten und dann aus seiner Sicht die Zusammenfassung der letzten anderthalb Stunden uns hier zum Besten zu geben. Aber ich bitte um relativ kurze Darstellung, weil wir den nächsten pU schon über eine halbe Stunde in der Warteschleife haben. – Wer macht das? – Frau Hohmann.

Frau Hohmann (Celgene): Ich würde vielleicht noch ein Wort zur Evidenzlage sagen und dann an Herrn Neugebauer übergeben. – Die Diskussion im Kontext kann ich nachvollziehen. Wir verstehen den Wunsch nach Langzeitdaten, und ich möchte hinzufügen: Diese werden auch in nicht vergleichenden Studien generiert und können in Zukunft herangezogen werden. Für die Nutzenbewertung möchte ich aber hervorheben, dass wir hier mit zwei großen Phase-III-RCTs in ausreichender Dauer eine ganz außergewöhnlich gute Evidenzlage vorliegen haben. Von daher liegt aus unserer Sicht sehr gute Evidenz vor, um den Zusatznutzen für Ozanimod jetzt abschließend zu bewerten. – Ich übergebe an Herrn Neugebauer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Neugebauer, bitte schön.

Herr Neugebauer (Celgene): Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren!

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt schaue ich mal, ob Sie alles mitgeschrieben haben, Herr Neugebauer.

Herr Neugebauer (Celgene): Wenn noch Fragen offen sind, würde ich gern kurz hören, welche Frage offen ist. Ich wollte aufgrund der Zeit nicht weiter auf das eingehen, was Frau Hohmann gerade gesagt hat, aber ich will die Fragen nicht unbeantwortet lassen. Welche Frage wäre noch offen, auf die wir noch einmal kurz eingehen müssen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Keine mehr, Sie können zusammenfassen.

Herr Neugebauer (Celgene): Keine mehr. – Dann würde das, was Frau Hohmann gerade gesagt hat, noch einmal unterstreichen. Wir haben zwei große RCTs vorgelegt. Ich weiß nicht, wie man das noch weiter beobachten soll. Ich kann verstehen, dass man Langzeitdaten haben möchte. Aber das können wir bei nichtvergleichenden Studien liefern, ansonsten sehe ich wirklich Schwierigkeiten, wie wir das abbilden sollen. Das möchte ich zum Abschluss noch einmal deutlich machen.

Dann würde ich es aufgrund der Zeit, was Sie schon angesprochen haben, Herr Vorsitzender, dabei belassen und bedanke mich ganz herzlich bei Ihnen allen für diesen offenen Dialog und auch für die kritischen Fragen, die, so hoffe ich, weitgehend beantwortet worden sind. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herzlichen Dank zum einen an den pU, zum anderen selbstverständlich an alle diejenigen, die sich an dieser Anhörung beteiligt haben. Es war spannend, sowohl hinsichtlich der Subgruppeneffekte wie auch der Abgrenzung Patientengruppe B. Wir werden das zu werten haben, was hier besprochen worden ist, werden das in unsere Bewertung einbeziehen und können damit diese Anhörung beenden. Herzlichen Dank, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 12:33 Uhr