



## Mündliche Anhörung

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

**hier: Ponesimod (D-702)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 25. Oktober 2021

von 10:00 Uhr bis 11:04 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Herr Dr. Sindern

Frau Dr. Heymann

Frau Theisen

Herr Dr. Möller

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

Herr Beye

Frau Giesl

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

Herr Dr. Ettle

Frau Vogelmann

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

Herr Dr. zu Eulenburg

Frau Dr. Gabriele Sommer

Angemeldete Teilnehmende für das **Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose e. V.:**

Herr Prof. Dr. Mäurer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Biogen GmbH:**

Frau Dr. Behre

Frau Gehmacher

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

Frau Dr. Steinl

Herr Dr. Flacke

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS):**

Frau Hohmann

Herr Altmann

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

Herr Dr. von Brevern

Herr Dr. Wille

Angemeldete Teilnehmende für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) e. V.:**

Herr Dr. Rasch



**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich darf Sie ganz herzlich zu unserer heutigen Anhörung zum Wirkstoff Ponesimod begrüßen. Bei unserer Anhörung geht es um die Ergebnisse der IQWiG-Nutzenbewertung vom 13. September 2021. Ich möchte zunächst Herrn Professor Hecken entschuldigen, der heute Morgen sehr kurzfristig zu einem anderen Termin musste. Mein Name ist Christian Zahn, ich bin stellvertretendes unabhängiges Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses und stellvertretender Vorsitzender dieses Arzneimittelausschusses.

Zunächst einmal möchte ich mitteilen, dass schriftliche Stellungnahmen zu diesem Wirkstoff vom pU, Janssen-Cilag, eingegangen sind; weitere pharmazeutische Unternehmer sind Merck Serono, Novartis Pharma, Sanofi-Aventis, Biogen GmbH, Roche, Bristol-Myers Squibb. Weiterhin haben die AkdÄ und das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose sowie der vfa Stellungnahmen eingereicht.

Wie immer bei diesen Anhörungen führen wir ein Wortprotokoll. Ich muss deshalb die Anwesenheitsliste formell feststellen. Vom pU sollten Herr Dr. Jörn Sindern, Frau Dr. Heymann, Frau Theisen und Herr Dr. Möller da sein, von der AkdÄ Herr Dr. von Brevern und Herr Dr. Wille – das müssen wir noch offenlassen – und Herr Professor Mäurer vom Krankheitsbezogenen Kompetenznetz Multiple Sklerose, Herr Fabian Beye

(Frau Giesl, Merck Serono: Dürfte anwesend sein, hat nur noch keinen Ton!)

–und Frau Giesl von Merck Serono, Herr Dr. Ettle und Frau Vogelmann von Novartis, Herr Dr. zu Eulenburg von Sanofi – ist noch nicht anwesend – und Frau Dr. Sommer.

**Frau Dr. Sommer (Sanofi):** Ich bin anwesend, Herr zu Eulenburg ist auch anwesend; er hatte nur seinen Lautsprecher noch nicht angestellt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Alles gut. Dann können wir seine Anwesenheit auch feststellen. Frau Dr. Simone Behre und Frau Bettina Gehmacher von Biogen, Frau Dr. Steinl und Herr Dr. Flacke von Roche Pharma, Frau Lina Hohmann und Herr Altmann von Bristol-Myers Squibb und schließlich Herr Dr. Rasch vom vfa. Sind weitere Personen, die ich nicht aufgerufen habe, hier in dieser Konferenz? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Ich war wahrscheinlich noch nicht drin im System.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Dann halten wir für das Protokoll fest: Herr Dr. Wille ist auch da. Seien Sie herzlich willkommen, Herr Dr. Wille.

Wie immer beginnen wir mit der Stellungnahme des pU. Wer macht das von Ihnen? – Herr Dr. Sindern, bitte schön, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Vielen Dank, Herr Zahn. – Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst vielen Dank für die Möglichkeit zu einleitenden Worten. Ponesimod ist angezeigt für Patienten mit RMS und aktiver Erkrankung. Wir haben die beiden Teilanwendungsgebiete RMS I und RMS II, und mit den einleitenden Worten möchte ich insbesondere auf die RMS I eingehen, wo wir einen Zusatznutzen sehen.

Bevor ich dazu komme, möchte ich Ihnen meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen. Für das Dossier und die Fragen dazu sind Frau Dr. Heymann und Frau Theisen verantwortlich, beide aus der Abteilung Marktzugang. Herr Dr. Möller ist Mediziner und heute für die medizinischen Fragen zuständig. Mein Name ist Jörn Sindern, und ich leite bei Janssen die für die Nutzenbewertung zuständige Abteilung im Bereich Marktzugang.

Die MS ist eine chronisch progressive Autoimmunerkrankung, bei der es mit zunehmender Erkrankungsdauer zu einer stetigen Behinderungsprogression kommt. Die Lebenserwartung ist bei MS-Patienten um sieben bis 14 Jahre geringer als in der Gesamtbevölkerung. In den

letzten Jahren wurden viele neue Wirkstoffe für die MS zugelassen, die die Therapielandschaft verändert haben. Dennoch ist die MS eine therapeutische Herausforderung, die darin besteht, für die individuellen Krankheitsverläufe die Therapie zu finden, um insbesondere die Schubrate sowie Dauer und Schwere der Schübe zu reduzieren und die Progression der Behinderung zu verzögern. Die OPTIMUM-Studie, die wir vorgelegt haben, wird den Ansprüchen gerecht, die heute aus medizinischer Sicht an eine Studie im Therapiegebiet der MS gestellt werden. Sie hat erstens eine Laufzeit von zwei Jahren, die Einschlusskriterien erlauben zweitens die Zuordnung der Patienten zu dem gegebenen Anwendungsgebiet der RMS I, und drittens handelt es sich um eine aktiv kontrollierte Studie.

Auf die medizinische Sicht zu diesen drei Punkten will ich zunächst weiter eingehen. Erstens. Eine Studiendauer von zwei Jahren ist erforderlich, um bei dieser chronischen Erkrankung die Wirksamkeit, insbesondere hinsichtlich der Behinderungsprogression und Schubreduktion beurteilen zu können, aber auch um Verträglichkeit und Sicherheit vergleichen zu können. Zweitens. In den letzten Jahren hat sich die Charakterisierung der Zielpopulation verändert bzw. sie wird heute differenzierter als vor etwa zehn Jahren beschrieben. Zu dieser Weiterentwicklung im Anwendungsgebiet gehört, dass zwischen aktiven und hochaktiven Formen sowie mit und ohne Vorbehandlung unterschieden wird. Diese Differenzierung hat zum einen Eingang in die Formulierung der Zulassungen gefunden, zum anderen auch zu der Aufteilung des Anwendungsgebietes in der Nutzenbewertung in RMS I und RMS II durch den G-BA.

Damit geht einher, dass die aktuellen Therapien anhand ihrer Wirksamkeit und der Verlaufsform der Erkrankung klassifiziert werden können. Die Leitlinien sowie das Positionspapier der MSTKG empfehlen für die RMS I alle Vertreter der Basistherapeutika. Auch in der Nutzenbewertung ordnet der G-BA die zweckmäßigen Vergleichstherapien in Teilanwendungsgebieten RMS I und RMS II entsprechend zu. Zu den in der RMS I als Bestandteil der Basistherapeutika empfohlenen Wirkstoffen gehört auch das Teriflunomid. Damit komme ich zum dritten Punkt, dem aktiven Komparator, den wir in der OPTIMUM-Studie gewählt haben und zu der aus unserer Sicht heute in der Anhörung wichtigsten Frage: Ist Teriflunomid ein in der Nutzenbewertung geeigneter Komparator? Ist ein Vergleich gegen Teriflunomid in der Nutzenbewertung für das Teilanwendungsgebiet RMS I aussagekräftig? Das ist aus unserer Sicht der Fall. Diese Frage sollte aus unserer Sicht heute hier besprochen werden.

Dafür spricht in erster Linie die Stellung, die Teriflunomid mittlerweile evidenzbasiert sowohl in der Leitlinie als auch im Positionspapier der MSTKG einnimmt. Hier wird Teriflunomid als Wirkstoff für die Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit aktiver Erkrankung der Multiplen Sklerose neben dem Beta-Interferon, Glatirameracetat und Dimethylfumarat geführt. Diese vier Wirkstoffe sind die sogenannten Basistherapeutika. Dabei besteht innerhalb der Basistherapeutika keine Präferenz aufgrund einer Über- oder Unterlegenheit eines der Wirkstoffe. Insbesondere für therapienaive Patienten mit MS ist Teriflunomid innerhalb der Basistherapeutika nicht nur in der Sicherheit und Verträglichkeit, sondern auch in der Wirksamkeit eine vorteilhafte und empfohlene Therapieoption.

Die Langzeitdaten der Extensionsstudien der Phase-III-Studien mit Teriflunomid erlauben evidenzbasierte Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Teriflunomid von bis zu neun Jahren. Aus diesen Daten folgert die dieses Jahr aktualisierte deutsche Leitlinie einen anhaltenden Effekt ohne neue Sicherheitssignale. Daher kann Teriflunomid bei den therapienaiven Patienten mit MS und den Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist, also im Teilanwendungsgebiet RMS I, aus unserer Sicht als geeignet bei einem aussagekräftigen Vergleich im Rahmen der Nutzenbewertung angesehen werden. Weil Teriflunomid auch medizinisch wissenschaftlich relevant ist, wird es als Komparator in weiteren Studien mit anderen in der Entwicklung befindlichen Substanzen im Therapiegebiet angewendet. Teriflunomid wird daher auch in Zukunft als relevanter Komparator eine Rolle spielen.

Die OPTIMUM-Studie hat signifikante Vorteile von Ponesimod gegenüber Teriflunomid in patientenrelevanten Endpunkten gezeigt. Unter Ponesimod erleiden weniger Patienten in der

Teilpopulation RMS I einen Schub. Die Reduktion der jährlichen Schubrate im Vergleich zu dem aktiven Komparator beträgt dabei 30 Prozent. Dies bedeutet einen wesentlichen Vorteil für Patienten, die unter Ponesimod im Durchschnitt nur alle 4,6 Jahre, unter Teriflunomid im Durchschnitt alle 3,3 Jahre einen Schub haben. In Bezug auf die Anzahl der Patienten mit einer 24-wöchigen andauernden Behinderungsprogression steht Ponesimod dem Komparator Teriflunomid nicht nach. Dabei wird Teriflunomid in der RMS I hinsichtlich der Vermeidung von Behinderungsprogression durchaus als wirksam erachtet. Die Wirksamkeit in der Behinderungsprogression unter Ponesimod ist konsistent zu den positiven signifikanten Effekten, die bei den schubassoziierten Endpunkten ebenfalls zu beobachten sind. Der Vorteil von Ponesimod hinsichtlich der reduzierten Krankheitsaktivität zeigt sich auch in den MRT-Parametern.

Da die MS durch schwere, die Lebensqualität beeinträchtigende Symptome gekennzeichnet ist und die Patienten bereits in frühen Lebensphasen betroffen sind, ist es ein wichtiges Behandlungsziel, langfristig eine Verschlechterung der Lebensqualität zu vermeiden. Bei Ponesimod zeigt sich eine Verringerung des relativen Risikos bei einer Verschlechterung im SF-36 Summenscore PCS und somit konsistent zum Vorteil in der Morbidität, auch ein Vorteil in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Insgesamt zeigt Ponesimod eine höhere Wirksamkeit bei ausgeglichenem Sicherheitsprofil gegenüber Teriflunomid. Daher ist aus unserer Sicht die OPTIMUM-Studie für die Ableitung des Zusatznutzens in der Nutzenbewertung geeignet, und sie belegt in den Kategorien der Morbidität und Lebensqualität einen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Darstellung. Ich habe im Anschluss an Ihre Darstellung an die Kliniker die Frage: Welchen Stellenwert hat der Wirkstoff Teriflunomid in der Praxis in der Behandlung der schubförmigen MS bei therapienaiven Erwachsenen sowie bei vorbehandelten Erwachsenen mit nicht hochaktiver Erkrankung? Denn das ist hier eine der entscheidenden Fragen. Wer könnte dazu von den Klinikern Stellung nehmen? – Herr Professor Mäurer, bitte schön.

**Herr Prof Dr. Mäurer (Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose):** Ich will gerne dazu Stellung nehmen, weil es in Bezug auf diese Nutzenbewertung eine sehr wichtige Frage ist. Teriflunomid ist ein orales Basisedikament – das kann man aus klinischer Sicht komplett unterstützen – und mittlerweile in der Therapie der MS auf diesem Segment sehr gut angekommen, weil es eine orale Therapie ist, die wesentlich weniger Belastung für den Patienten mitbringt als die Interferonpräparate, das Copaxone. Es gibt eine Studie, die zumindest eine Gleichwertigkeit andeutet, die TENERE-Studie, die die beiden Substanzen verglichen hat, aber ich denke, in der klinischen Anwendung setzen wir dieses Präparat mittlerweile gleichwertig im Bereich dieses Segmentes ein. Das kann man insoweit bestätigen. Wir merken, dass die Injektionstherapien immer mehr heruntergehen, weil die oralen Therapien bei den Patienten zunehmend beliebter sind.

Vielleicht darf ich aus wissenschaftlicher Sicht noch anfügen: Wenn man heutzutage eine Studie mit relativ gut verträglichen oralen Medikamenten macht, wie zum Beispiel die S1P-Modulatoren, ist es vom Studiendesign her durchaus interessanter, wenn man eine Vergleichssubstanz wie Teriflunomid nimmt, die ebenfalls in der Anwendung kaum Probleme macht. Wenn Sie heutzutage dieses double blind Double-Dummy-Design mit einem Injektiv durchzuführen, haben Sie immer die Verzerrung, dass Sie das als Patient merken, wenn Sie ein Interferonpräparat bekommen. Deshalb: Aus Studiendesignsicht kann ich das absolut verstehen, dass immer mehr Studien mit Teriflunomid als Vergleichssubstanz gemacht werden, wenn die zu prüfende Substanz eine orale Therapie ist, die ein relativ ausgeglichenes und gutes Nebenwirkungsprofil hat. Ich kann aus klinischer Sicht durchaus das bestätigen, was wir eben gehört haben.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Mäurer. – Es hat sich noch Herr Dr. Wille dazu gemeldet. Bitte schön, Herr Wille.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Ich bin zwar kein Kliniker, aber wir haben das auch in unserer Arbeitsgruppe diskutiert. Es war überwiegend die Meinung und die Erfahrung, dass das Teriflunomid eingesetzt wird und eine relevante Rolle spielt. Wir wollen die Grundsatzdiskussion über die Wirksamkeit im Vergleich zu Interferon nicht noch einmal aufmachen. Wir wissen, dass da die Datenlage für das Teriflunomid vielleicht nicht ganz optimal ist mit dieser nicht nachgewiesenen Nichtunterlegenheit, was andererseits nicht bedeutet, dass eine Unterlegenheit bewiesen ist. Von der EMA wird das als allenfalls gleichwertig beurteilt. Nichtsdestotrotz ist es aber so, dass es in den deutschen und auch den internationalen Leitlinien immer wieder genannt wird, aufgeführt wird, soweit ich das überblicke, in allen relevanten zumindest. Es gibt aber Verordnungszahlen aus Deutschland 2019 zum Beispiel, wo es von den DDGs mit knapp 4 Millionen doch nicht weit entfernt liegt zum Beispiel von dem Fumarat mit 6,7 oder von dem Fingolimod, das eine andere Zielrichtung bzw. Einsatzgebiet hat, mit 4,8 Millionen. Das ist sowieso schon ein Mittel, das eingesetzt wird, wo auch von den Klinikern in unserer Arbeitsgruppe betont wurde, dass der große Vorteil ist, dass es zunächst einmal oral eingesetzt wird. Das ist erst mal der Stellenwert von dem Teriflunomid, wie er in unserer Arbeitsgruppe gesehen worden ist.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Wille. – Herr Kaiser vom IQWiG, bitte schön.

**Herr Dr. Kaiser:** Vielen Dank, Herr Zahn. – Also, es ist völlig richtig, dass die Frage ist, ob Teriflunomid eine akzeptable zweckmäßige Vergleichstherapie ist – darum geht es hier – und nicht, ob es ein akzeptabler Studienkomparator für eine Zulassung ist, sondern eine zweckmäßige Vergleichstherapie, das ist der Dreh- und Angelpunkt, weil in dem Dossier gegenüber der festgelegten und vorab kommunizierten Vergleichstherapie vom Hersteller keine Daten vorgelegt worden sind. Das ist erst einmal zu konstatieren.

Wenn wir uns einmal dem Begriff „evidenzbasiert“ zuwenden, der auch in der Einleitung des pharmazeutischen Unternehmers gesagt wurde, also zu den konkreten Daten kommen, dann ist es mitnichten so, dass evidenzbasiert nachgewiesen wäre, dass Teriflunomid hier auch nur annähernd gleichwertig wäre. Es gibt nämlich genau die TENERE-Studie. Eben fiel sogar der Begriff „Gleichwertigkeit“, was man ohnehin praktisch nicht nachweisen kann, aber es geht hier um die Frage der Nichtunterlegenheit. Die deutsche S2K-Leitlinie, die nach dem Regelwerk der AWMF und auch so, wie es beschrieben ist, keine evidenzbasierte Leitlinie ist, kommt ausgerechnet in dem Absatz zu Teriflunomid zu einer nachweislich falschen Aussage. Darin steht: „Diese TENERE-Studie hätte das Studienziel gehabt, die Nichtunterlegenheit nachzuweisen. Das stimmt nicht. Diese Studie hatte das Ziel, eine Überlegenheit nachzuweisen, und das ist ihr nicht gelungen.“

In dem entsprechenden Bewertungsbericht der europäischen Zulassungsbehörde ist dann der kombinierte Endpunkt, der primäre, kritisch hinterfragt worden, und zwar deshalb – und auch das ist evidenzbasiert –, weil die beiden Teilkomponenten – Schübe und Therapieabbruch – in gegenläufige Richtungen gegangen sind. In einer solchen Situation, seit vielen Jahren bekannt, kann man einen kombinierten Endpunkt nicht sinnvoll interpretieren. Aus dem Grund ist die Zulassungsbehörde noch mal reingegangen und wollte weitere Daten und Einzelauswertungen unter Berücksichtigung entsprechender, möglicherweise unterschiedlicher Laufzeiten haben. Was man bei den Schüben sieht, ist eine Größenordnung des Unterschiedes – nicht statistisch signifikant aufgrund der Größe der Studie oder bei der Größe der Studie –, die von der Effektschätzung sogar noch oberhalb dessen liegt, was hier von Ponesimod gerade gegenüber Teriflunomid liegt, nämlich ein Effektschätzer von 1,5; zumindest umgerechnet mit den 0,75, befinden sie sich da ungefähr bei 1,3 mit Ponesimod. Die Aussage, die noch in der Leitlinie steckt, hier wäre Teriflunomid nachweislich gegenüber Interferon nicht unterlegen, ist gleichbedeutend damit – wenn man die Methodik von Nichtunterlegenheit anwendet und kennt, die es seit 30 Jahren gibt –, dass man eine um 2,5-fach erhöhte Schubrate – das ist das Konfidenzintervall – als klinisch irrelevant ansehen würde. Ich kann mir nicht vorstellen, dass irgendjemand hier eine 2,5-fach erhöhte Schubrate als klinisch irrelevant ansehen würde. Also, Fakt ist: Wir haben Daten zu Teriflunomid, die nahelegen, dass es potenziell eine geringere

Wirksamkeit hat. Das ist in dem Bewertungsbericht thematisiert. Die Aussage Nichtunterlegenheit in der Leitlinie ist falsch, die Leitlinie ist nicht evidenzbasiert.

Mich wundert auch nicht, dass Teriflunomid in Studien angewandt wird, nämlich genau aus dem Grund, weil hier potenziell eine geringere Wirksamkeit bei den Schüben besteht, und der Effekt von Ponesimod gegenüber Teriflunomid wundert mich an der Stelle auch nicht. Wie gesagt, der liegt sogar noch etwas in einer geringeren Größenordnung, als Interferon gegenüber Teriflunomid hat. Wir sollten versuchen, in einem evidenzbasierten Verfahren auch evidenzbasiert zu bleiben.

Ich möchte eine Frage daran formulieren; die konkret an die Firma Sanofi geht, die verantwortlich für die Studie TENERE gewesen ist. Können Sie bestätigen, dass die Studie als Überlegenheitsstudie geplant worden ist und entsprechend die Zulassungsbehörde diese Dinge geplant hat? Dann würde mich interessieren – ich weiß nicht, ob irgendjemand von den Anwesenden an der Leitlinienentwicklung S2K teilgenommen hat –, wie diese Aussage der Nichtunterlegenheit einerseits der Studienplanung und andererseits bezüglich des Ergebnisses zustande kommt, weil die definitiv falsch ist, steckt auch nicht in der zitierten Publikation der Studie.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Kaiser. – Ist jemand von Sanofi in der Lage, das zu beantworten? – Frau Dr. Sommer, bitte schön.

**Frau Dr. Sommer (Sanofi-Aventis):** Das kommt jetzt für mich etwas überraschend, weil man normalerweise als teilnehmendes und nicht betroffenes pharmazeutisches Unternehmen hier nicht wirklich spricht. Aus dem Kopf heraus war die Studie TENERE Teriflunomid versus Rebif nicht auf Überlegenheit gepowert, sondern es ging darum, zu zeigen, dass es eine vergleichbare Aktivität ist. Ich würde aber gerne noch mal konkret auf den EPAR referenzieren; das könnte auch Janssen als pharmazeutischer Unternehmer im Nachhinein machen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Dr. Sindern, Sie haben sich ohnehin gemeldet.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Vielen Dank. – Ich wollte sagen, wir befinden uns hier im Verfahren zu Ponesimod. Wir haben in unserem Dossier nicht die Evidenz zu Teriflunomid, wie sie in einem Dossier zur Nutzenbewertung darzustellen wäre, dargestellt, sondern wir haben uns die Evidenzlage angesehen, die Rolle, die Teriflunomid spielt, und sind zu dem Ergebnis gekommen, dass Teriflunomid sehr wohl im Rahmen der Nutzenbewertung eine zVT sein sollte. Das wäre etwas, was der G-BA beschließen muss, aber aus unserer Sicht sollte es als zVT geführt werden. Dann haben wir uns die Evidenz und die Hierarchie der möglichen Evidenz angesehen, und wir haben eine Studie mit einer Laufzeit von zwei Jahren, die den Zuschnitt der Patienten auf die RMS I erlaubt. Das sind Bedingungen, die vor acht Jahren, als die TENERE-Nutzenbewertung geführt worden ist, nicht bestanden. Es wäre dann fraglich, inwieweit unter den heutigen Bedingungen, wie sich das Therapiegebiet weiterentwickelt hat, wie diese Studie heute bewertet werden würde. Ich denke, das lässt sich nicht sagen. Mittlerweile gibt es die Langzeitdaten, die jetzt auch in der Leitlinie erwähnt werden. Daher denke ich, dass Teriflunomid heute eine andere Rolle spielt, wenn man sich den Versorgungsstandard anschaut. Vor diesem Hintergrund haben wir die OPTIMUM-Studie im Dossier dargestellt und in Bezug auf diese Studie Ponesimod hier dargestellt und sind zu unserer Aussage zum Zusatznutzen gekommen. Das wollte ich nur auf den ersten Teil antworten.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Sindern. – Herr Professor Mäurer hatte sich, glaube ich, auch dazu gemeldet. Bitte schön, Herr Professor Mäurer.

**Herr Prof Dr. Mäurer (Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose):** Ich würde auch kurz dazu Stellung nehmen. Ich war nicht an der Leitlinie beteiligt, weil ich da Interessenskonflikte hatte, würde aber Herrn Kaiser in seinen Ausführungen komplett recht geben, dass ich auch denke, das ist falsch wiedergegeben. Aus meiner Sicht, wie ich das in Erinnerung

habe, war das auf Überlegenheit geplant und dementsprechend eine Studie, die in dem Sinne jetzt nicht verwertbar ist. Auf der anderen Seite will ich aber auch sagen: Herr Kaiser, Sie haben kritikmäßig gesagt, wir sprechen über Zulassungsstudien zu einer Versorgungsrealität, und da muss man ganz eindeutig sagen, wir schauen auch auf Register und Langzeitbeobachtungen und Real-World-Data, und da ist Teriflunomid angekommen. Es lässt sich auch nicht leugnen, dass es eine Substanz ist, die letztlich zumindest klinisch gleichwertig ist, zumal sie klinische Gleichwertigkeit schon deshalb erreicht, weil sie wahrscheinlich zuverlässiger genommen wird als die Injectables. Ich will noch mal betonen, dass das Präparat in der Versorgungsrealität in Deutschland komplett angekommen und letztlich eine akzeptable Therapie der ersten Wahl ist, wie Sie es in Ihrer Klasse I auch beim IQWiG definieren.

Ich möchte auch eine Kritik anschließen: Vielleicht wäre das etwas lockerer gesehen worden, wenn Sie externe Sachverständige mit eingeschlossen hätten. Das ist etwas, das wir persönlich von KKMS überhaupt nicht verstehen, dass Sie da niemanden gefunden haben. Die Gremien wurden nicht angefragt, ich selber bewerbe mich eigentlich regelmäßig, mich wollen sie nie. Im Endeffekt, glaube ich, wären externe Sachverständige bereit gewesen, Ihnen die Versorgungsrealität näherzubringen. Sie haben fachlich fundiert vollkommen recht, da will ich auch nicht dagegen sprechen, aber die Versorgungsrealität sieht nun mal so aus, wie sie aussieht.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Mäurer. – Direkt dazu Herr Kaiser noch mal.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich fange vielleicht mit dem zweiten Punkt an. Wir bewegen uns hier in einem SGB V-Verfahren. Ich gehe davon aus, dass alle, die sich hier beteiligen, das wissen und kennen. Herr Mäurer, Sie können sich sicher sein, dass wir niemanden ablehnen, der die SGB V-Kriterien, nämlich keine schwerwiegenden Interessenkonflikte, erfüllt. Wir hatten hier fristgerechte Bewerbungen, die aber das Problem hatten. Selbstverständlich haben wir die AWMF angefragt. Wenn von dort niemand benannt werden kann, ist das ein Problem der AWMF. Ich gebe Ihnen recht, dass es schön wäre, wenn es anders wäre. Aber da muss man sich überlegen, wie man sich im Bereich der Neurologie möglicherweise aufstellt. Angefragt haben wir auf jeden Fall.

Vielleicht noch mal zum inhaltlichen Punkt: Mir ist, ehrlich gesagt, keine hochwertige Registerstudie bekannt, die einen Vergleich von Teriflunomid mit anderen Wirkstoffen macht; denn darum geht es bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, nicht um eine Beobachtung, dass ein Arzneimittel angewendet wird, sondern um die Evidenz bezogen auf die patientenrelevanten Endpunkte. Ich kenne eine solche Registerstudie nicht, die, wie gesagt, hochwertig mindestens die Nichtunterlegenheit nachweist. Das ist mir neu.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Kaiser. – Dazu Herr Dr. Wille, bevor ich dann Herrn Niemann und Frau Ahrens aufrufe. Bitte schön, Herr Dr. Wille.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Ich habe es gerade so dargestellt, wie diese Substanz Teriflunomid in den Leitlinien dargestellt wird. Wir haben innerhalb der Gruppe darüber diskutiert und uns die Frage gestellt, warum der Hersteller dieses Mittel in seinem Vergleich gewählt hat. Es ist Fakt, dass es zu der zVT nicht dazugehört, und darüber fand offenbar auch eine Beratung statt. Die Studie TENERE ist, soweit ich das in Erinnerung habe, 2015 begonnen worden, wo im Grunde dieser Bericht von der EMA vorlag, wo die Substanz mit der nicht nachgewiesenen Nichtunterlegenheit schon kritisch gesehen worden ist. Natürlich haben wir uns gefragt, warum diese Substanz offenbar fortlaufend als Vergleichssubstanz genommen wird. Wir haben das durchaus kritisch gesehen. Bei der Wahl der zVT ist auch vom IQWiG kritisiert worden, warum nicht zumindest noch ein indirekter Vergleich gemacht worden ist, den man offenbar hätte machen können, einen adjustierten indirekten Vergleich. Das waren die kritischen Punkte, die bei uns gesehen worden sind. Wir haben es bei uns so aufgeteilt: Wir wollten die OPTIMUM-Studie so darstellen, wie sie veröffentlicht worden ist. Nach unserer Einschätzung würde man aus der Studie einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ziehen können – immer mit der Frage, ob Teriflunomid wirklich sinnvoll und evidenzbasiert wäre. So weit



wären wir in unserer Beurteilung nicht gegangen, wir wollten das ganze Verfahren nicht noch mal neu aufrollen. Es ist damals kein Zusatznutzen, aber auch kein größerer Schaden konstatiert worden. Das ist eine Entscheidung, die wir von uns aus natürlich nicht treffen können. Das ergänzend dazu.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Wille. – Jetzt ist Herr Niemann vom GKV-Spitzenverband dran. Bitte schön, Herr Niemann.

**Herr Dr. Niemann:** Ich habe zwei Fragen. Die erste Frage geht an die Kliniker und schließt an das an, womit Herr Zahn eingeleitet hat, nämlich den Stellenwert von Teriflunomid. Dann noch mal der Punkt: Teriflunomid ist bekanntermaßen ein teratogener Wirkstoff. Inwieweit wirkt sich das auf den Stellenwert von Teriflunomid im Vergleich zu den Interferonen und Glatirameracetat aus?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Diese Frage richtet sich an die Kliniker. Wer will das von Ihnen beantworten? – Bitte schön, Herr Professor Mäurer.

**Herr Prof Dr. Mäurer (Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose):** Da haben Sie vollkommen Recht, das ist sicherlich ein Problem, weil MS junge Frauen betrifft und deshalb dieser Hinweis ein Problem darstellt. Auf der anderen Seite: Sie haben die Möglichkeit, es auszuwaschen. Von daher, wenn nicht konkreter Kinderwunsch besteht, können Sie das auch in jüngeren Altersgruppen geben. Aber Sie werden mit MS auch älter, und dementsprechend haben wir auch Patienten, die die Familienplanung abgeschlossen haben, wo das dann eine sehr geeignete Basistherapie darstellt. Also, wie gesagt, in der Praxis ist das Medikament komplett angekommen.

Vielleicht noch zu Herrn Kaiser: Was die Real-World-Data angeht, würde ich das jetzt nicht so grau sehen. Da sind ab 2021 – ich habe es noch mal nachgeschaut – doch eine ganze Menge Studien erschienen, die das Präparat auch mit Propensity Score Matching einordnen. Das MS-Base-Register wird immer dazu herangezogen. Aber, wie gesagt, das kann man viel diskutieren. Ich kann aus klinischer Sicht nur sagen: Es ist verordnet, es wird verordnet, es wird herangezogen und hat aus meiner Sicht keine so schlechte Wirkung, wenn man es klinisch sieht. Aber das will ich nur als Eindruck sagen, weil es im Endeffekt nicht mit einer Studie vergleichbar ist, die Sie beurteilen wollen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Niemann, das war der erste Teil Ihrer Frage, glaube ich. Sie sind weiter dran.

**Herr Dr. Niemann:** Vielen Dank. – Die zweite Frage geht an den pharmazeutischen Unternehmer. Herr Wille hat es gerade angedeutet. Die Frage für uns ist: Sie wussten vorab, dass Teriflunomid nicht Teil der zVT für die Patientengruppe a) oder, wie Sie sagen, RMS I ist. Warum haben Sie im Dossier nicht zumindest zusätzlich zur Studie OPTIMUM noch einen adjustierten indirekten Vergleich gegen Interferon beta-1a über Teriflunomid als Brückenkompator vorgelegt oder zumindest geprüft, ob ein solcher möglich ist?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Sindern, Sie hatten sich direkt gemeldet. Bitte schön.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Ich glaube, das geht auch um die Frage, die Herr Wille vorher hatte. Mit der OPTIMUM-Studie haben wir eine randomisierte kontrollierte Studie, eine RCT. Sie hat eine 24-monatige Laufzeit. Wir haben akzeptierte patientenrelevante Endpunkte. Die Studie erlaubt – und das unterscheidet sie sicher von der Zeit vor acht Jahren – auch die Unterteilung in die Patientengruppen RMS I und RMS II. Das ist eine Entwicklung, die erst in den letzten zehn Jahren stattgefunden hat. Da haben wir eine RCT, und in der Abwägung dieser Evidenzlage haben wir gesagt, dass eine Evidenz aus einem solchen randomisierten direkten Vergleich einem indirekten Vergleich überlegen ist. Zu bedenken ist auch, dass die Leitlinie, auf die wir uns beziehen, in diesem Jahr erschienen ist, also nach dem Beratungsgespräch. Insgesamt haben wir dann gesagt: Wir stellen die Evidenz aus dieser RCT dar und keinen

indirekten Vergleich. Sie haben sicherlich viel Erfahrung im Durchführen von indirekten Vergleichen mit und ohne Brücke, aber hier hätten Sie eine Brücke gehabt, die vor allen Dingen in der Vergangenheit ziemlich weit zurückgeführt hätte. Deshalb möchte ich hier unseren Ansatz, die RCT darzustellen, verteidigen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Sindern. – Herr Niemann, ist damit Ihre Frage beantwortet?

**Herr Dr. Niemann:** Ja, ich nehme das so zur Kenntnis, ja.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay, vielen Dank. – Dann ist Frau Ahrens von der KBV dran.

**Frau Dr. Ahrens:** Guten Tag! Für die Präparate in dieser Diskussion liegen auch Placebovergleiche in den Studien vor. Für das Teriflunomid wäre das die TEMSO-Studie. Die Studien haben gezeigt, dass bei Teriflunomid eine 30-prozentige Reduktion der jährlichen Schubrate erfolgt. Das sind ähnliche Werte wie bei den Interferonen. Vielleicht könnten die klinischen Experten dazu noch etwas aus der klinischen Erfahrung sagen, ob die Interferone im klinischen Alltag in ihrer Wirksamkeit ähnlich sind wie das Teriflunomid.

(Zuruf: Herr Zahn, Sie sind stumm!)

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Ach so! Vielen Dank. Ich bin leider stumm gewesen. – Wer will von den Klinikern dazu Stellung nehmen? – Herr Professor Mäurer.

**Herr Prof Dr. Mäurer (Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose):** Ich will mich nicht in den Vordergrund drängen. Ich meine, wir haben jetzt nicht die Möglichkeit, das nebeneinander vergleichen zu lassen. Aber Sie haben recht, die Studien sind letztlich von der Größenordnung her ähnlich, wobei Herr Kaiser zu Recht einfügen könnte, das sind Studien, die zu anderen Zeiten gemacht worden sind, deshalb vergleichen wir das nicht so gerne. Es stimmt, es ist eine 30-prozentige Risikoreduktion, was das Ganze auch nach den Leitlinien und der Systematik der neuen Leitlinie in die gleiche Wirksamkeitskategorie einordnet. Wie gesagt, da wir jetzt individuell keine Vergleiche haben, hier auch keine Doppelblindsituation in der Praxis schaffen, kann ich nur sagen: Es funktioniert in der Praxis. Wir haben die Studienlage, die uns zeigt, dass es gegenüber Placebo funktioniert. Wir haben – ich kann es nur noch mal zitieren – eigentlich ausreichend Registerdaten, dass gezeigt wird, dass es ähnlich wirkt wie Interferone und Copaxone. Wie gesagt, die neueste Studie, Herr Kaiser, ist von Anthony Reder als Erstautor von der Northwestern University, die zwischen 2013 und 2017 alle diese Präparate mit Propensity Score Matching untersucht hat. Ich denke, mehr kann man im Moment nicht machen. Das ist letztlich in der Real-World-Situation immer schwierig. Im Endeffekt bestätigt das schon die Tatsache, wie wir es einsetzen und auch die Berechtigung, dass man das als Vergleichssubstanz heranzieht.

Ich darf vielleicht noch eines anfügen: Mich hätte aus wissenschaftlicher Sicht am meisten eine indirekte Analyse mit den anderen S1P-Modulatoren interessiert. Für mich ist das eigentlich die wesentliche Frage. Ob das jetzt etwas besser wirkt oder schlechter. Ich meine, die Frage wäre ans IQWiG: Warum traut man sich nicht, die wirklichen Vergleichssubstanzen zu nehmen und eine indirekte Analyse mit Fingolimod, Ponesimod und Ozanimod zu machen? Vielleicht da auch die Anmerkung: Es ist etwas blöd, wenn man gerade eine Nutzenbewertung mit Ozanimod hatte, die gegen Avonex verglichen hat, was nachweislich bei uns in der Szene als das allerschwächste Präparat gilt, das man nehmen kann, wo Sie in der Gruppe dann einen beträchtlichen Zusatznutzen bestätigen. Das Ganze ist dann irgendwie in sich nicht mehr konsistent. Da haben wir aus klinisch-wissenschaftlicher Sicht etwas Bedenken, ob das wirklich noch den heutigen Maßstäben genügt, was wir im Moment machen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Mäurer. – Ehe ich Herrn Kaiser dazu das Wort erteile, würde ich gern Herrn Dr. von Brevern das Wort erteilen. Bitte schön, Herr von Brevern, und dann Herr Kaiser direkt dazu.

**Herr Dr. von Brevern (AkdÄ):** Man kann vielleicht zu Teriflunomid noch sagen, dass es ... (akustisch unverständlich).

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. von Brevern, wir können Sie ganz schlecht verstehen. Vielleicht schalten Sie Ihr Bild ab. Dann geht es möglicherweise besser. – Wir können Sie nicht verstehen.

**Herr Dr. von Brevern (AkdÄ):** Wir kommen zu dem Schluss, dass insgesamt für die ... (akustisch unverständlich)

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. von Brevern, Sie müssten das noch einmal wiederholen, weil wir Sie insgesamt nicht verstanden haben. Das ist hier technisch nicht angekommen.

**Herr Dr. von Brevern (AkdÄ):** Also, Cochrane sagt, ... (kein Ton)

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Es hat keinen Zweck, Herr von Brevern, wir können Sie technisch leider nicht verstehen. – Dann würde ich Herrn Kaiser jetzt das Wort erteilen.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich würde gern auf den Punkt von Herrn Mäurer eingehen, was die Bewertung indirekter Vergleich etc. angeht. Grundsätzlich hat der Hersteller die Möglichkeit – und so ist das Verfahren –, auch einen anderen Komparator innerhalb der vom G-BA vorgegebenen Komparatoren-Möglichkeiten auszuwählen. Außerhalb dieses Verfahrens – – Ich gebe Ihnen recht, man kann sich überlegen, ob man nicht andere Vergleiche aus einem anderen Grund inhaltlich für sinnvoller halten würde. Insbesondere aus meiner Sicht macht ein Vergleich gegenüber Teriflunomid aufgrund der Datenlage, die man im direkten Vergleich gegenüber dem Interferon hat, relativ wenig Sinn. Aber die Frage haben wir am Anfang ausführlich diskutiert.

Was aber insgesamt einen indirekten Vergleich angeht, da hat es weniger damit zu tun, dass wir uns als IQWiG nicht trauen, sondern dass dieses Verfahren drei Monate auf Basis eines Dossiers des Herstellers beruht. Der G-BA hat davon unabhängig die Notwendigkeit gesehen und einen Auftrag an das IQWiG vergeben, um diese Netzwerkmetaanalysen durchzuführen, und das wird derzeit bearbeitet. Es ist, glaube ich, auch ein wichtiger Punkt, sich diese Evidenz hier wirklich anzuschauen.

Was tatsächlich mein Punkt zu der Leitlinie ist, weil die immer mal wieder fällt und gerade erst erschienen ist, auch als Argument des Herstellers: Es ist keine evidenzbasierte Leitlinie, sondern eine konsensbasierte Leitlinie. Wenn man sich anschaut, was teilweise darin steht – Teriflunomid habe ich eben erwähnt –: glatte Falschaussagen zu Studien, ohne sich alle verfügbaren Daten anzuschauen. Ich meine, dann kann man diese Leitlinie nicht guten Gewissens als irgendeinen Ausgangspunkt für evidenzbasierte Aussagen nehmen. Ich stelle die klinische Bedeutung oder die Erfahrung und das Wissen der beteiligten Kliniker überhaupt nicht infrage. Wer bin ich? Ich bin kein Kliniker. Aber wenn ich mir anschau, was darin für Aussagen zu Studien sind, dann stelle ich das sehr wohl infrage, was an vermeintlichen Studien oder Wirksamkeitsaussagen darin steht. Also, ich gebe Ihnen recht, Herr Mäurer, sollte man untersuchen, wird untersucht, ist ein anderes Verfahren.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Kaiser. – Es hat jetzt Frau Bickel von der KBV das Wort. Bitte schön, Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Vielen Dank. – Vielleicht noch mal zu Herrn Kaiser: Die EMA sieht das Teriflunomid als gleichwertig an. Da haben wir auch eine Aussage von offizieller Seite zu Teriflunomid. Ich habe trotzdem eine Frage an die Kliniker: Wie ist der Stellenwert von Teriflunomid im internationalen Kontext? Herr Kaiser hat die S2K-Leitlinie als nicht evidenzbasiert bezeichnet. Wie sehen Sie den Stellenwert von Teriflunomid im internationalen Kontext? Dann möchte ich eine Frage direkt an die AkdÄ richten. Ich habe Ihre Stellungnahme mit großem Interesse gelesen. Habe ich das richtig verstanden, dass Sie aufgrund der Anwendung in der Versorgung das

Teriflunomid auch als zweckmäßige Vergleichstherapie ansehen und sich vor diesem Hintergrund auch für eine Auswertung der Studie ausgesprochen haben?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Bickel. Das richtete sich an die Kliniker und auch an die AkdÄ. – Herr Dr. Wille, bitte schön.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Ich bin kein Kliniker. Dazu müssten sich vielleicht noch andere äußern. Wir haben bisher eine Zweiteilung gemacht. Wir haben gesagt, wenn man die zVT nimmt, die vom G-BA festgesetzt worden ist, dann müssen wir zu dem Schluss kommen, dass gegenüber der festgesetzten Vergleichstherapie kein Zusatznutzen nachweisbar ist. Wir wollten aber diese OPTIMUM-Studie und den Vergleich zu Teriflunomid darstellen. Wir haben es in der Arbeitsgruppe diskutiert. Die Kliniker haben gesagt, es ist für uns eine Substanz, bei der wir vielleicht nicht sagen, dass es – wie soll ich sagen? – die wirksamste Substanz in dem Behandlungsstadium ist, aber der Vorteil der oralen Anwendung macht es dazu, dass es im Vergleich zu anderen Mitteln doch im relevanten Maße eingesetzt wird. So muss ich es darstellen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Wille. – Wer kann von den Klinikern zur Frage des internationalen Vergleichs noch etwas sagen? Danach hat Frau Bickel auch gefragt. – Herr Professor Mäurer, bitte schön.

**Herr Prof Dr. Mäurer (Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose):** Das Präparat ist international wahrscheinlich nicht mit durchschlagendem Erfolg gefeiert worden, sondern es hat sehr lange gebraucht, bis es akzeptiert wurde, was ein wenig damit zu tun hat, was Herr Niemann sagte, dass es sich auf den ersten Blick wegen der Teratogenität nicht unbedingt für die Patientenklintel eignet. Aber es hat sich in vielen Ländern durchgesetzt, weil wir auch Situationen haben, dass Frauen die Familienplanung abgeschlossen haben, wo wir ältere Patienten haben, die therapiert werden. Die Studie ist auch wirksam, zumindest die Subgruppenanalysen haben gezeigt, dass es auch über 45 Jahre noch eine Wirksamkeit hat. Dementsprechend wird es, weil es eine Tablette pro Tag ist, relativ wenig Tolerabilitätsprobleme hat, einfach zu nehmen ist, tatsächlich sehr gerne international eingesetzt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Bickel, ist damit Ihre Frage beantwortet?

**Frau Bickel:** Ja, vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay. Dann ist Herr Kaiser noch mal dran, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich möchte gerne eine Aussage von Frau Bickel richtigstellen, einfach nur, weil das so wichtig ist. Es wurde als eine offizielle Aussage dargestellt. Die EMA spricht nicht von Gleichwertigkeit, sondern von höchstens Gleichwertigkeit. Sie spricht im Zusammenhang mit der TENERE-Studie davon, dass, wenn man sich die Daten nach der Nachauswertung von Sanofi anschaut, die primäre Analyse, nämlich der Gedanke daran, dass sich bezüglich der Schübe möglicherweise eine geringere Wirksamkeit zeigt, auch durch die nachfolgenden Analysen, was die Zeitunterschiede angeht, nicht ausräumen ließen. Sie reden nicht von einer Gleichwertigkeit, sondern von einer höchstens Gleichwertigkeit, was Unterlegenheit mit einschließt. Gleichwertigkeit kann man sowieso nicht nachweisen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Kaiser. – Ich sehe im Moment keine weiteren Fragen. Gibt es weitere Fragen? – Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Wir haben die Verordnungszahlen im AVR gesehen, und wir sehen deutlich, dass die Interferone abnehmen, das Glatirameracetat nimmt ab, hingegen nehmen die Verordnungen von Teriflunomid und gleichzeitig die Verordnung von Dimethylfumarat zu. Im Kontext einer möglichen Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie würden wir Sie gerne als Kliniker befragen, wie Sie den Stellenwert von Dimethylfumarat ansehen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Bickel. Wer macht das von den Klinikern? – Herr Professor Mäurer, bitte.

**Herr Prof Dr. Mäurer (Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose):** Ich versuche, das so zu beantworten: Dimethylfumarat hat jetzt auch die Einordnung in den neuen Leitlinien, aber auch in den älteren Leitlinien als Plattformtherapie, als Erstlinientherapie. Es gilt vor allen Dingen im Bereich der jungen Frauen als sehr geeignete Substanz, weil es aufgrund seiner niedrigen Halbwertszeit bis zum Eintritt der Schwangerschaft wohl gefahrlos gegeben werden kann. Es hat den Nachteil, dass es zweimal am Tag genommen werden muss. Das setzt ein wenig den Nachteil gegenüber Teriflunomid und hat auch die Problematik mit den gastrointestinalen Problemen am Anfang und der Flushsymptomatik, weshalb es manchmal Verträglichkeitsprobleme gibt, die so in der Form bei Teriflunomid nicht auftreten. Auf den ersten Blick ist es für die Zielpopulation junge Frauen, gegebenenfalls mit Kinderwunsch, viel besser geeignet als Teriflunomid, aber in der praktischen Anwendung hat es vielleicht einige „Probleme mehr“ – in Anführungszeichen Probleme mehr. Da beide in derselben Wirkkategorie eingeordnet sind, ist das tatsächlich im Moment eigentlich die Konkurrenz in dem Segment. Wie Sie sagen, die Injectables nehmen aufgrund der mangelnden Patientenakzeptanz, sich zu injizieren, zugunsten dieser beiden Präparate immer mehr ab, die dann je nach Zielperson ausgewählt werden. Das ist die Beobachtung, die ich mache. Ich kann es auch verstehen, weil die Interferone in der Anwendung letztlich für den Patienten nicht so angenehm sind. Dazu gehört schon eine Menge persönlicher Wille, das über viele Jahre durchzuhalten.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Mäurer. – Ich sehe, dass Herr Dr. von Brevern seine virtuelle Hand gehoben hat. Hatten sie sich noch mal zu Wort gemeldet? Das ist mir nicht ganz klar. Herr von Brevern.

**Herr Dr. von Brevern (AkdÄ):** Ich hatte vorhin technische Probleme. Können Sie mich jetzt hören? – Ich wollte zu Teriflunomid ergänzen, dass es auch einen Cochrane-Review auf der Basis der beiden Zulassungsstudien TEMSO und TOWER gibt. Der Review kommt insgesamt zu dem Schluss, dass die Qualität der Evidenz für Teriflunomid eher als gering einzuschätzen ist.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Ich komme noch mal zurück zu Frau Bickel. Frau Bickel, ist Ihre Frage von Herrn Mäurer beantwortet?

**Frau Bickel:** Ja. Ich würde trotzdem noch eine Nachfrage an die AkdÄ stellen. Sie hatten in Ihrer Stellungnahme unter anderem Teriflunomid und DMF genannt, die im Versorgungskontext eine Rolle spielen. Wie sehen Sie das im Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie, beispielsweise die Aufnahme von Dimethylfumarat?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer macht das von Ihnen beiden, von der AkdÄ? – Herr Dr. von Brevern, bitte.

**Herr Dr. von Brevern (AkdÄ):** Das kann ich gerne machen. – Ich denke, die Datenbasis für Dimethylfumarat ist klarer als für Teriflunomid. Insofern wäre aus unserer Sicht Dimethylfumarat als orale Therapie, als orale Basistherapie, sicher besser geeignet als Teriflunomid als zweckmäßige Vergleichstherapie.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Dann hat sich Herr Hälbig vom GKV-Spitzenverband gemeldet. Bitte schön, Herr Hälbig.

**Herr PD Dr. Hälbig:** Vielen Dank, Herr Zahn. – Ich hätte gerne noch eine Frage an die AkdÄ im Lichte des hier Gesagten und vor allen Dingen der methodischen Ausführungen seitens des IQWiG zur Frage der Berücksichtigung der OPTIMUM-Studie für die Nutzenbewertung adressiert. Wir lesen Ihre schriftliche Stellungnahme einerseits als Votum dafür, die Daten heranzuziehen. Auf der anderen Seite wollen Sie den indirekten Vergleich sehen. Mir ist in der Tat nicht ganz klar, welche Schlüsse wir aus der AkdÄ-Position für die Nutzenbewertung ziehen können. Insbesondere vor dem Hintergrund des Verweises auf den Cochrane-Review, auch die unterschiedliche Datenlage zwischen DMF und Teriflunomid ergibt sich meinerseits aus dem von Ihnen schriftlich Dargelegten, dass die Daten, die hier vorgelegt wurden, nicht

geeignet sind, zur Nutzenbewertung herangezogen zu werden. Wir lesen Ihre Stellungnahmen als sehr ambig und würden dazu gerne um ein klärendes Statement bitten. – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Hälbig. Wer macht das von der AkdÄ? – Bitte schön, Herr Dr. Wille.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Ich kann es mal versuchen. Es ist tatsächlich so, dass wir ambivalent waren. Das kommt in unserer Stellungnahme zum Ausdruck. Wir haben zum einen wirklich vermisst, dass nicht zumindest der Versuch gemacht worden ist – das wäre Aufgabe des Herstellers gewesen –, diesen indirekten Vergleich anzustreben. Das würden wir nicht als Aufgabe, zumindest nicht in dem jetzigen Verfahren des IQWiG ansehen, wie es vorhin mal gesagt worden ist. Das ist schon etwas, was wir sehr vermisst haben.

Wir wollten einfach den Vergleich zu Teriflunomid darstellen. Es war von klinischer Seite in der Arbeitsgruppe schon so, dass es als Präparat beurteilt worden ist, das zur Anwendung kommt, und wir von der AkdÄ wollten einen Vergleich zwischen Teriflunomid darstellen. Wir sehen das, und ich kann es gut verstehen, dass unsere Stellungnahme vielleicht nicht die Lösung dieses Problems bringt. Aber wir wollten es so darstellen. Das kann ich von unserer Seite sagen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Wille. – Herr Hälbig, haben Sie eine Nachfrage oder ist die Frage damit beantwortet?

**Herr PD Dr. Hälbig:** Ich verstehe das Statement so, dass Sie auf der Basis der Versorgungsrealität der Anwendungszahlen hier die zVT bestimmen. Für uns – das kann man ganz klar sagen, obwohl wir hier nicht als Stellungnehmer auftreten – ist das überraschend, denn was wir hier gehalten sind, zu tun, ist, eine zVT zu bestimmen und Daten vor dem Hintergrund einer evidenzbasierten zVT-Bestimmung zu bewerten. Das weicht an der Stelle dann doch sehr von dem gewünschten und eigentlich etablierten Verfahren ab. – Vielen Dank aber für die Ausführungen. Ich habe diesbezüglich keine weiteren Nachfragen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Aber Frau Bickel hat eine weitere Frage.

**Frau Bickel:** Ja. Herr Hälbig, Sie wissen auch, dass die Versorgungsrealität auch in den Kriterien der Auswahl der zVT eine Rolle spielt. Ich glaube, das hat die AkdÄ berücksichtigt, so, wie ich sie verstanden habe. Trotzdem habe ich noch eine Nachfrage an den pharmazeutischen Unternehmer. Ich möchte von Ihnen wissen: Warum haben Sie Teriflunomid als Vergleich gewählt? Warum nicht Interferon oder Dimethylfumarat, wenn es eine orale Therapie sein sollte?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer beantwortet das? – Herr Dr. Möller, bitte schön.

**Herr Dr. Möller (Janssen-Cilag):** Wir haben bei der Auswahl der Vergleichssubstanz überlegt, dass uns damals die Wirksamkeit, insbesondere die Ergebnisse zur Behinderungsprogression, sozusagen überzeugt haben, das Teriflunomid zu wählen. Es gab diese zwei unabhängigen Phase-III-Studien, die hier schon angeklungen sind: TEMSO-/TOWER-Studie. Auch durch das von Herrn Professor Mäurer angesprochene Nebenwirkungs- und Verträglichkeitsprofil hat sich für uns ergeben, dass das Teriflunomid ein geeigneter Komparator ist.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Es hat sich noch Herr Dr. Wille gemeldet, glaube ich, zum Punkt davor. Bitte schön, Herr Dr. Wille.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Ich wollte das noch mal kurz aufgreifen. Wir sind nicht an dem Beratungsprozess für diese zVT beteiligt gewesen. Insofern kann ich dazu wenig sagen. Wir haben nicht die zVT begründet oder uns auch nicht dagegen ausgesprochen. An diesem Prozess waren wir nicht beteiligt. – Das nur noch als Erklärung dazu.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Bickel, ist Ihre Frage beantwortet?

**Frau Bickel:** Ja, danke.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay. Vielen Dank. – Herr Dr. von Brevern, Sie haben immer noch eine virtuelle Hand. Heißt das, dass Sie sich immer noch zu Wort gemeldet haben? – Nein. Dann ist das okay. Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Herr Kaiser hat noch eine. Bitte schön, Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich habe noch eine Nachfrage an Herrn Möller zur Studiendurchführung. Teriflunomid ist 2013 zugelassen worden, also während des schon laufenden AMNOG-Verfahrens. Haben Sie sich zu der Ponesimod-Studie beim G-BA beraten lassen? Sie haben seit 2011 die Möglichkeit, sich zur Studiendurchführung, auch zur Auswahl des Komparators beraten zu lassen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Danke, Herr Kaiser. – Herr Dr. Sindern, bitte schön.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Zu dem Zeitpunkt, als die Studie in der Planung war, war das noch keine Studie von Janssen. Daher haben wir uns hier nicht beraten lassen, was wir an anderer Stelle, wenn wir so früh involviert sind, machen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Sindern. – Herr Kaiser noch mal dazu.

**Herr Dr. Kaiser:** Sie haben das dann offensichtlich übernommen. Ich gehe davon aus, dass Sie das Entwicklungsprogramm und die entsprechenden Beratungen kennen. Hat sich derjenige Entwickler denn vom G-BA beraten lassen? Es würde mich wundern, wenn Sie das nicht kennen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Sindern.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Die ganze Historie habe ich sicherlich nicht im Kopf, aber ich habe keine Information, dass das stattgefunden hat. Also gehe ich davon aus, dass das der Fall war.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Weitere Fragen? – Ich sehe, das ist nicht der Fall. Dann würde ich wie immer dem pharmazeutischen Unternehmer gerne die Gelegenheit geben, diese einstündige Anhörung noch einmal aus seiner Sicht zu bewerten. Herr Dr. Sindern, ich nehme an, dass Sie das machen werden.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Ja, das mache ich gerne.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Bitte schön, dann haben Sie das Wort.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Vielen Dank. – Ich denke, wir hatten ein großes Thema, und das war die Frage Stellenwert von Teriflunomid im Anwendungsgebiet. Ich denke, zusammenfassend kann man sagen, dass, auch wenn die Nutzenbewertung früher auf der TENERE-Studie basiert hat, mittlerweile sowohl im Anwendungsgebiet eine Entwicklung stattgefunden hat, als auch zu Teriflunomid weitere Evidenz hinzugekommen ist, die insgesamt zu der Position, die in Leitlinien, aber auch im Positionspapier zu finden ist, angenommen worden ist. Man kann sagen, dass innerhalb der Basistherapeutika in der RMS I Teriflunomid Teil der empfohlenen Therapie ist und dass es innerhalb dieser Basistherapeutika keine Präferenz hinsichtlich Über- oder Unterlegenheit eines dieser Wirkstoffe gibt: Interferone, Glatirameracetat, Dimethylfumarat oder Teriflunomid. Insofern können wir sagen, wir haben eine Studie gegen einen – auch auf Evidenz basierend – guten Komparator im Anwendungsgebiet gefunden, der als zweckmäßig anzusehen ist. Da hier mit einer RCT gegen einen aktiven Komparator sehr hochwertige Evidenz vorliegt, haben wir diese in der Nutzenbewertung dargestellt.

Ich glaube, wir sind nicht dazu gekommen, über den Vorteil von Ponesimod in dieser Studie gegenüber Teriflunomid zu reden. Aber wir wollen noch einmal betonen, dass wir hier einen Vorteil gegen einen aktiven Komparator mit der RCT haben, eine Reduktion der jährlichen Schubrate um 30 Prozent. Das bedeutet über ein Jahr Differenz im Auftreten der durchschnittlichen Schübe. Das, denke ich, ist eine Grundlage, auf der man den Zusatznutzen von Ponesimod gegen Teriflunomid sehen kann. – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Worte. Sie können sicher sein, dass wir alles, was in der Anhörung gesagt worden ist, nun im weiteren Verlauf bewerten werden. Ich möchte mich bei Ihnen allen für Ihre Stellungnahmen herzlich bedanken, insbesondere bei den Klinikern. Die Anhörung ist damit beendet. Ich wünsche Ihnen allen noch einen schönen Tag. – Alle, die weiter dabei sind, bitte ich, sich unverzüglich wieder einzuwählen. In zwei Minuten geht die nächste Anhörung weiter. Den anderen allen einen schönen Tag. Auf Wiedersehen!

Schluss der Anhörung: 11:04 Uhr