

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Ponesimod (D-766)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 11. April 2022
von 15:33 Uhr bis 16:00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Frau Dr. Heymann
Herr Dr. Möller
Herr Dr. Sindern
Frau Theisen

Angemeldeter Teilnehmender für das **Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose e. V. (KKNMS):**

Herr Prof. Mäurer

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Hohmann
Frau Meissner

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

Frau Lambertz
Frau Dr. Winkelmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Merck Healthcare Germany GmbH:**

Frau Giesl
Frau Henkel

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Biogen GmbH:**

Frau Feghelm
Herr Dr. Sedlmeier

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.:**

Herr Dr. Rasch



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir sind jetzt bei der siebten Anhörung für heute: Ponesimod, schubförmige Multiple Sklerose, also MS. Wir hatten die Bewertung ausgesetzt, weil es eine zVT-Änderung gab, und sind nunmehr im erneuten Bewertungsverfahren, Basis: Dossierbewertung des IQWiG vom 24. Februar 2022. Wir haben Stellungnahmen vom pharmazeutischen Unternehmer, also von Janssen-Cilag GmbH, außerdem von Biogen, von Merck Healthcare Germany GmbH, von Novartis und vom Krankheitsbezogenen Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose, hier Professor Mäurer und Professor Kleiter, und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Zunächst muss ich wieder die Anwesenheit feststellen, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen. Für Janssen-Cilag sind anwesend Herr Dr. Sindern, Frau Dr. Heymann, Frau Theisen und Herr Dr. Möller, außerdem Herr Professor Mäurer vom Krankheitsbezogenen Kompetenznetzwerk, für Bristol Frau Hohmann und Frau Meissner, für Novartis Frau Lambertz und Frau Dr. Winkelmann, für Merck Frau Henkel und Frau Giesl, für Biogen Frau Feghelm und Herr Dr. Sedlmeier – ihn sehe und höre ich nicht, aber mir wird gesagt, er ist da –, und für den vfa ist der Herr Dr. Rasch immer noch da. Dann die Frage: Ist jemand nicht aufgerufen worden? – Das ist nicht der Fall.

Jetzt gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, kurz einzuführen. – Ich nehme an, Herr Dr. Sindern, das machen Sie. – Dann haben Sie mit Freude das Wort.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich stelle Ihnen zunächst meine Kolleginnen und den Kollegen vor. Aus der Abteilung Marktzugang und für die Fragen zum Dossier zuständig sind Frau Dr. Heymann und Frau Theisen. Verantwortlich für Ponesimod in der Medizinabteilung ist Herr Dr. Möller. Mein Name ist Jörn Sindern, und ich leite bei Janssen die für die Nutzenbewertung zuständige Abteilung im Bereich Marktzugang.

Aus der Nutzenbewertung ergeben sich aus unserer Sicht zwei wichtige Fragen: Erstens. Ist der Vorteil der Therapie mit Ponesimod im Vergleich zu Teriflunomid, der in der OPTIMUM-Studie gezeigt wird, abhängig von der Krankheitsschwere zu Studienbeginn? Zweitens. Ist die Aussagesicherheit der OPTIMUM-Studie als eingeschränkt einzustufen? Auf diese beiden Punkte will ich eingehen.

In der OPTIMUM-Studie hat Ponesimod einen Vorteil insbesondere in der jährlichen Schubrate gezeigt. Die Schubfreiheit gehört zu den wichtigen Zielen in der MS-Therapie. Die Reduktion der jährlichen Schubrate beträgt unter Ponesimod in der Studie OPTIMUM 30 Prozent gegenüber Teriflunomid. Insbesondere aufgrund dieses Vorteils ergibt sich aus unserer Sicht ein Zusatznutzen; ihn sieht auch das IQWiG in seinem Bericht. Dieser Zusatznutzen – und damit komme ich zu der ersten Frage – kann jedoch unserer Ansicht nach nicht nur für einen Teil ausgesprochen werden, sondern für die gesamte Zielpopulation der Patienten mit RMS1.

In der Studie hat sich formal mit statistischer Signifikanz eine Interaktion nach Krankheitsschwere zu Studienbeginn, gemessen mit dem EDSS-Score, gezeigt. Der statistisch signifikante Vorteil für Ponesimod besteht auch für die Subgruppe der Patienten, die bei Studienstart einen EDSS-Wert < 3,5 aufwiesen. Für die Subgruppe der Patienten mit einem EDSS-Wert > 3,5 ergibt sich formal statistisch kein signifikanter Unterschied.

Aufgrund der Interaktion liegt somit ein Hinweis vor, dass eine Effektmodifikation bestehen könnte. Jetzt ist zu fragen, ob eine Effektmodifikation auch tatsächlich existiert. Dazu ist zu schauen, ob es eine biologische Rationale dafür gibt. Unseres Erachtens ist es vor allem das Fehlen dieser biologischen Rationale, weshalb uns eine Effektmodifikation eher nicht plausibel erscheint. Es ist daher aus unserer Sicht naheliegend, dass die Interaktion auf einem Zufall

beruht, unter anderem deshalb, da die Subgruppe EDSS > 3,5 mit nur 17 Prozent der Patienten relativ klein ist. Daher kann aus unserer Sicht ein Zusatznutzen für Ponesimod unabhängig von der Krankheitsschwere vor Start der Therapie ausgesprochen werden.

Damit komme ich zum zweiten Punkt, der aus unserer Sicht heute wichtig ist. Das ist die Aussagesicherheit der Studie OPTIMUM. Hier will ich zuerst insbesondere auf die Protokollabweichungen in der Studie sowie anschließend auf den Einschluss der Patienten mit RMS2 in die Analyse eingehen.

Wir haben in der schriftlichen Stellungnahme die Protokollabweichungen und die im Zulassungsverfahren erstellten Sensitivitätsanalysen erläutert. In der OPTIMUM-Studie wurden Protokollabweichungen bei 14.730 Erhebungen festgestellt. Wir haben im Rahmen der Studie 62.000 Erhebungspunkte pro Patient, es fanden mehr als 18.000 Visiten statt, und insgesamt sprechen wir hier von circa 70 Millionen Erhebungspunkten im Studienverlauf. Bezogen auf alle Erhebungspunkte waren 0,02 Prozent mit einer Protokollabweichung verbunden. Die 1.058 als wichtig eingestuften Protokollabweichungen entsprechen somit insgesamt 0,002 Prozent der Erhebungen. Diese Zahlen sind noch einmal zu nennen, weil wir diesen Punkt in unserer schriftlichen Stellungnahme nicht ganz klargemacht haben.

Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurden umfangreiche Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Vergleicht man die Auswertungen für Patienten ohne die wichtigen Protokollabweichungen mit den Auswertungen der gesamten Analysepopulation, so ergeben sich für die Effektschätzer der jährlichen Schubrate sowie weitere Endpunkte keine wesentlichen Unterschiede. Ebenso ergab sich kein Hinweis auf eine Verzerrung durch ein erhöhtes Entblindungspotential. Daher gehen wir davon aus, dass die Protokollabweichungen nicht zu einer erhöhten Verzerrung und damit einer Einschränkung der Aussagesicherheit der Studie geführt haben.

Auch für den zweiten Punkt, der im Zusammenhang der Aussagesicherheit zu nennen ist, haben wir eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Wir haben mit der schriftlichen Stellungnahme die Analysen ohne die 7 Prozent der Patienten, die dem Indikationsgebiet der RMS2 zugehören, eingereicht. Daraus ergibt sich, dass die Patienten mit RMS2 keinen relevanten Einfluss haben: Über alle Endpunktkategorien bleiben die Effektschätzer vergleichbar, sodass aus unserer Sicht ohne Einschränkung der Aussagesicherheit die gesamte Studienpopulation für die Nutzenbewertung von Ponesimod im Indikationsgebiet der RMS1 herangezogen werden kann.

Wir hoffen, dass wir damit die vom IQWiG angesprochenen Fragen zur Aussagesicherheit der OPTIMUM-Studie beantworten konnten und dass unsere Sensitivitätsanalysen in beiden Punkten belegen, dass man insgesamt für die OPTIMUM-Studie nicht von einem erhöhten endpunktübergreifenden Verzerrungspotential ausgehen muss. Somit kann man aus unserer Sicht sagen, dass die OPTIMUM-Studie in jeder Hinsicht eine qualitativ hochwertige RCT ist.

Zusammenfassend ergibt sich daher in dieser Nutzenbewertung aus unserer Sicht ein Hinweis für die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens. Dieser Zusatznutzen für Ponesimod ergibt sich insbesondere durch die 30-prozentige Reduktion der jährlichen Schubrate im Vergleich zur zVT. Vorteile bestehen zudem im Bereich der Lebensqualität.

Weiter ist aus unserer Sicht zudem die Annahme plausibel, dass die Interaktion in der Subgruppe EDSS-Score auf einem statistischen Zufall beruht, weil für eine geringere Wirksamkeit von Ponesimod im Vergleich zu Teriflunomid bei größerer Krankheitsschwere zu Therapiebeginn keine biologische Rationale vorliegt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen, Herr Dr. Sindern, für diese Einführung. – Meine erste Frage würde ich gern an Herrn Professor Mäurer richten und da sofort an den letzten Satz von Herrn Sindern anknüpfen, der ja auch zu Beginn seines Statements ausführlich beleuchtet wurde. Er hat gesagt, aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers gebe es keine biologische Rationale für die Effektmodifikation; der pU glaubt da eher an einen Zufall.

Deshalb interessiert Ihre Einschätzung, Herr Professor Mäurer: Wie würden Sie als Kliniker die beobachtete Effektmodifikation zum Merkmal Krankheits schwere – ich rufe in Erinnerung, operationalisiert über den EDSS; das ist ja auch klar – bewerten, insbesondere vor dem Hintergrund, dass wir diese Effektmodifikation in vergleichbarem Ausmaß in zwei Endpunktkategorien sehen? Ist das also Zufall, oder gibt es eine biologische Rationale? Das wäre eigentlich zunächst einmal die erste wichtige Frage. Anschließend kommen wir zur Aussagewahrscheinlichkeit. – Herr Mäurer, vielleicht können Sie etwas dazu sagen.

Herr Prof. Dr. Mäurer (KKNMS): Dazu sage ich gerne etwas. – Wenn ich mir die Daten angucke, ist natürlich richtig, dass das im Vergleich zu den Patienten, die $\leq 3,5$ sind, eine sehr kleine Gruppe ist. Von daher ist die Statistik wahrscheinlich, wie Herr Sindern sagte, nicht ganz so sicher.

Aber auf der anderen Seite muss man natürlich sagen: Biologisch wissen wir ja, dass man bei der MS letztlich, je später man mit der Behandlung beginnt, desto weniger Effekt durch eine immunmodulatorische Behandlung hat. Von daher bin ich schon geneigt, die Daten auch aus klinischer Sicht zu glauben, dass es da einfach keine so großen Unterschiede mehr zu einer Vergleichstherapie gibt.

Zugegebenermaßen ist es eine kleine Gruppe, die durch diese Aufspaltung untersucht wird. Aber die Daten sind schon auch in der Nutzenbewertung schriftlich hinterlegt; ich konnte es gut nachvollziehen, und biologisch kann ich es auch nachvollziehen. Dementsprechend war für uns eigentlich nur die Frage: Warum hat man das das erste Mal begonnen, eben diese Trennung vorzunehmen? Das wäre aus meiner Sicht sicherlich auch für andere Substanzen genau dasselbe Ergebnis geworden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mäurer. – Herr Kaiser vom IQWiG, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich würde mich auch erst einmal zu dem Punkt mit genau diesem Effekt, abhängig vom Schweregrad, beschäftigen wollen. Vielleicht zu dem letzten Punkt, Herr Mäurer; das hatten Sie ja auch in der Stellungnahme angegeben, völlig nachvollziehbar: Da sollte man natürlich insgesamt gucken. Das ist allerdings insgesamt gemacht worden. Alle Bewertungen enthalten eine entsprechende Subgruppenanalyse nach dem Schweregrad. Aber im Gegensatz zu den anderen Arzneimitteln zeigt sich eben gerade keine Interaktion. Wie Sie richtig gesagt haben, ist das eben auch nicht nur bei den Schubraten so, sondern eben auch bei der Lebensqualität und bei dem Punkt, wo sich etwas gezeigt hat, nämlich bei dem körperlichen Summenscore.

Ich denke auch: Es gibt eine biologische Rationale auf der einen Seite. Diese Gruppe zeigt ja auch ein Basisrisiko – so nenne ich das jetzt einfach einmal, auch wenn „Basisrisiko“ nicht genau der richtige Begriff ist –; insgesamt gibt es eine höhere Schubrate in beiden Gruppen. Das passt auch zu dem höheren Schweregrad. Man sieht eben, dass hier ganz offensichtlich Ponesimod im Vergleich zu Teriflunomid keine Verbesserung mehr erzielen kann.

Dadurch zeigt sich natürlich ebenso, dass in der Gruppe – das gehört auch dazu –, die den geringeren Schweregrad hat, der Effekt sogar noch ein bisschen stärker ist, als er in der Gesamtpopulation sichtbar wird, weil er ja durch diese andere Gruppe in der Gesamtpopulation auch etwas verdünnt wird. Das Argument, dass die Gruppe klein ist, ist eher ein Argument für diese Interaktion, weil der Interaktionstest umso schwieriger anschlägt, je ungleichmäßiger die Gruppenverteilung ist – das haben wir ja hier – und umso kleiner eine der beiden Gruppen ist.

Insgesamt muss man also sagen: Sowohl biologisch als auch in der Konsistenz der Endpunkte und in der Verteilung der Gruppengrößen spricht alles dafür, dass wir hier eine echte und auch klinisch relevante und statistisch sehr feste Interaktion mit zwei unterschiedlichen Aussagen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kaiser. – Möchte der pU darauf replizieren, weil das ja jetzt Ihrem Eingangsstatement widerspricht? – Also, Sie müssen nicht; wir können es auch einfach so zur Kenntnis nehmen. – Frau Theisen, bitte.

Frau Theisen (Janssen-Cilag): Eine Stratifikation nach EDSS, wie wir das in der OPTIMUM-Studie vorgenommen haben, also nach Krankheitsschwere bzw. Behinderung, findet in MS-Studien häufig Anwendung. Auch der Cut-off von 3,5 wurde schon zuvor in MS-Studien genutzt, war dadurch auch im Protokoll der OPTIMUM-Studie präspezifiziert und ist dadurch auch keine ungewöhnliche Stratifikationsvariable bzw. Subgruppe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. – Herr Kaiser, Sie schütteln den Kopf.

Herr Dr. Kaiser: Ich schüttelte nicht mit dem Kopf. – Das zeigt nur umso mehr, wie glaubwürdig das Ganze ist: prädefiniert, Stratifizierung, übliches Merkmal, völlig richtig, definierter und häufig verwendeter Cut-Off, in Fingolimod zum Beispiel, bei Teriflunomid, hier die Vergleichstherapie in der Studie, auch dort eben keine Interaktion. Also, es spricht im Grunde genommen nichts dafür, dass es Zufall ist. So herum muss man es formulieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser ist ganz glücklich.

Herr Dr. Kaiser: Es ist, wie es ist. Das ist okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Et es wie et es. Wir hatten eben eine Anhörung, bei der es mir ähnlich oder fast ähnlich ging. Okay. – Fragen, Anregungen? – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht kann ich dann mit dem zweiten Punkt direkt weitermachen, denn es ging nachvollziehbarerweise auch noch um den zweiten Punkt der Aussagesicherheit. Im Eingangsstatement ging es auch um die zwei Punkte, erstens die Protokollverletzer, und den zweiten Punkt habe ich jetzt schon vergessen. Ich nehme jetzt aber erst mal die Protokollverletzer. – Ach, das andere waren die Gesamtpopulation und Teilpopulation; so durcheinander war ich schon vom EDSS hier.

Die Protokollverletzer: Ich lasse jetzt gerade mal den Versuch außen vor, durch eine Nennung einer Millionenzahl das Problem kleinzureden; denn die Millionenzahl bezieht sich natürlich auf alle möglichen Erhebungen, die man in einer Studie so macht. Hier geht es ja um wichtige Protokollverletzungen – von Ihnen, vom Hersteller, auch so klassifiziert – für wichtige Endpunkte. Nichtsdestotrotz denken wir bei erster Betrachtung der entsprechend nachgereichten Analysen, dass weitgehend das, was an Protokollverletzern potenziell Einfluss auf die Ergebnisse haben könnte, durch die nachgereichten Analysen klargestellt wurde, und dass das keinen Einfluss hat.

Es gibt eine Ausnahme, die ich gerne ansprechen möchte, und zwar ist das der Endpunkt Bradykardien. Sie haben das, was im Studienbericht beschrieben ist, klargestellt – das war im Studienbericht nicht eindeutig –, nämlich dass der Verzicht, also die Protokollverletzung, nicht dadurch entstanden ist, dass die notwendigen Erhebungen nach der Gabe von Ponesimod – also EKG-Durchführung etc., also Feststellung von Bradykardien –, nicht durchgeführt wurden, sondern dies gegebenenfalls nur in verringertem Umfang geschah.

Allerdings geht aus Ihren Ausführungen aus unserer Sicht noch hervor, dass sich der Verzicht oder das Fehlen von solchen EKG-Untersuchungen insbesondere auf den ersten Zeitraum nach der Ponesimod-Gabe bezogen hat, also dass da eigentlich nach wie vor bei einer relevanten Anzahl von Patienten entsprechende Erhebungen fehlten. Das ist insofern relevant, als diese Bradykardien gerade unmittelbar nach Ponesimod-Gabe, insbesondere innerhalb der ersten vier Wochen, entstehen können.

Deswegen ganz konkret nochmals die Frage – das bezieht sich jetzt nur noch auf den Endpunkt Bradykardien; wie gesagt, bei den anderen Endpunkten sind meines Erachtens die nachgereichten Sensitivitätsanalysen sehr aussagekräftig –: Ist es so, dass die Protokollverletzungen bezüglich der EKG-Erhebungen tatsächlich dahin gehend noch relevanten Umfang haben, als in den ersten vier Wochen die EKG-Durchführung häufig nicht stattgefunden hat und dass

zwar bei denjenigen Patienten, bei denen es zu einer verringerten EKG-Erhebung kam, eben noch EKGs durchgeführt wurden, aber eben relativ spät? Es wäre schön, wenn Sie diese Frage bitte beantworten könnten, weil das so aus unserer Sicht aus Ihrer Stellungnahme hervorgeht.

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

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Ich würde einmal mit einem Punkt anfangen und dann an meine Kollegin Frau Theisen übergeben. – Herr Kaiser, Sie haben gesagt, dass wir mit einer hohen Zahl etwas kleinreden wollen; es war nicht unsere Absicht, etwas kleinzureden. Wir haben diese hohen Zahlen erst einmal genannt, damit man sie einordnen kann; denn hier tauchen sehr hohe Zahlen auf. Ich habe es in der Einleitung gesagt: 14.000 Protokollverletzungen. Das sind erst mal sehr hohe Zahlen, und damit man die einordnen kann, haben wir die 70 Millionen genannt. Ich glaube, dann hat man die Relation.

Zu der konkreten Frage, zu den Nachbeobachtungen, würde ich dann, wenn Sie erlauben, an Frau Theisen geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke. – Frau Theisen, bitte.

Frau Theisen (Janssen-Cilag): Ich möchte noch einmal kurz klarstellen, dass es sich bei den angesprochenen Protokollabweichungen um die Erstgabe handelt. Also, wir reden hier über die Nachbeobachtung nach Erstgabe der Studienmedikation oder nach wieder durchgeführter Gabe nach Unterbrechung der Medikation. Es handelt sich hier um 27 Patienten, bei denen es bei der Erstgabe der Medikation zu keiner oder zu einer verkürzten kardialen Nachbeobachtung kommt. Unter diese kardiale Nachbeobachtung fallen auch die hier angesprochenen EKG-Messungen, die dann auch den Hinweis auf die Bradykardien geben. Da geht es hier um insgesamt 27 Patienten, bei denen es nicht stattgefunden oder nicht vollständig stattgefunden hat. Diese Protokollabweichung haben wir auch als wichtig eingeordnet. Dementsprechend haben wir Sensitivitätsanalysen auch allgemein durchgeführt, um da noch einmal die Unsicherheit bei den Protokollabweichungen zu nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Gut, dann sehe ich, dass Sie meine Vermutung bestätigen. Ich meine, das entspricht auch dem, was Sie in den Stellungnahmen so geschrieben haben. Völlig richtig, das bezieht sich primär auf die Erstgabe oder eine erneute Gabe, nachdem das ausgesetzt wurde. Aber das ist genau die vulnerable Phase, die auch in der Fachinformation beschrieben wird, die man auch von Fingolimod kennt. Insofern sind das dann auch wichtige Protokollabweichungen.

Die Zahl von 27: völlig richtig. Hier handelt es sich aber natürlich auch um ein seltenes Ereignis. Sie sehen in der Studie auch nur 0 vs. 4. Da spielen natürlich 27 fehlende Erhebungen dann potenziell auch eine Rolle. Insgesamt ist also, glaube ich, der Effekt für die Bradykardien vorhanden und potenziell auch noch etwas größer, als er in der Studie jetzt dargestellt wurde, wegen der Protokollverletzung. Das weiß man halt nicht genau.

Vielleicht noch zu dem zweiten Punkt, zu den Sensitivitätsanalysen, was die Gesamt- und die Teilpopulation angeht. Hier haben wir die Situation, dass zwar die relevante Teilpopulation mehr als 80 Prozent der Gesamtpopulation ausmacht, also man erst einmal potenziell mit einer Gesamtpopulation auch arbeiten kann, aber dieses Merkmal, das diese Abgrenzung der Teilpopulation bedingt, auch eines ist, das gegebenenfalls auf die Schübe einen größeren Einfluss hat.

Sie haben jetzt hier die Sensitivitätsanalysen nachgereicht. Nach unserer ersten Einschätzung sind die Unterschiede zwischen Teil- und Gesamtpopulation so marginal, dass ganz offensichtlich es hier nicht der Fall ist, dass man bei der Teilpopulation andere Ergebnisse sehen würde als in der Gesamtpopulation. Also, aus unserer Sicht bestätigen Ihre nachgereichten Analysen, dass man mit der Gesamtpopulation arbeiten kann. Das war vorher nicht klar, weil diese

Teilpopulationsauswertungen im Dossier nicht da waren. Ihre nachgereichten Analysen verringern also die Unsicherheit Ihrer Studie, um es mal so auf den Punkt zu bringen, was auch Ihr Ziel war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Frau Theisen, Sie hatten sich dazu noch mal gemeldet.

Frau Theisen (Janssen-Cilag): Ich möchte noch ganz kurz auf die Bradykardien eingehen, weil gerade gesagt wurde, dass Bradykardien seltene Ereignisse sind; das ist natürlich richtig. Wir haben uns noch einmal nach einem konservativen Ansatz angeschaut, wie viele Patienten in der OPTIMUM-Studie denn gemäß später erstellter Fachinformation eigentlich für die jetzt in der Fachinformation stehende Nachbeobachtung infrage gekommen wären. Insgesamt handelt es sich um 7 Patienten im Ponesimod-Arm, die für diese Nachbeobachtung jetzt infrage gekommen wären. Daher ist es nur ein geringer Anteil der Patienten, der gemäß Fachinformation hätte nachbeobachtet werden müssen. Wenn Sie das ins Verhältnis zu den 27 Patienten setzen, bei denen die Protokollabweichung aufgetreten ist, handelt es sich hier um eine geringe Anzahl.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Theisen. – Fragen? – Keine. Okay, dann haben wir das. – Wer macht die Zusammenfassung? Herr Sindern? – Dann haben Sie sofort wieder das Wort.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Sehr gern. – Ich glaube, das war eine kurze Anhörung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gut, aber es gab ja auch nur zwei Fragen: Zufall oder kein Zufall, und bei der Aussagewahrscheinlichkeit hat Herr Kaiser Ihnen schon mal ein bisschen Frischluft zugewedelt. Bei dem anderen hat Herr Mäurer, sage ich mal so, den fliegenden Adler ein bisschen eingefangen. Insofern ist das ein bisschen pari pari ausgegangen – eine flüchtige Beurteilung des Vorsitzenden, der aber selbstverständlich unparteiisch ist.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So würde ich es zusammenfassen.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Eine schöne Zusammenfassung. – Ich glaube, ich kann es nicht besser formulieren. Ich denke, dass man gerade bei dem Thema Effektmodifikation sowohl aus der statistischen Sicht als auch vonseiten des Fachexperten hier die Aussage hat, dass eher eine Effektmodifikation vorliegt. Mit der Aussage „biologische Rationale“ haben wir den Mechanismus im Hinterkopf gehabt und daraufhin gesagt, dass aus unserer Sicht hier eine biologische Rationale nicht vorliegt.

Bei dem Thema Aussagesicherheit hatten wir die beiden Punkte Protokollabweichung. Frau Theisen hat eben noch einmal die wichtige Zahl bezüglich der kardialen Nachbeobachtung gesagt: Nur 7 Ponesimod-Patienten wären gemäß der jetzigen Vorgabe der Fachinformation für eine solche Nachbeobachtung infrage gekommen. Aber Sie hatten eben schon die Zusammenfassung vollständig gemacht. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Womit ich ausdrücklich – das will ich zu Protokoll geben – davon ausgehe, dass der pharmazeutische Unternehmer nicht die damit einhergehende Bewertung zum Gegenstand seiner Einschätzung macht. Also, Sie gehen nach wie vor davon aus, dass es keine Subgruppeneffekte gibt, dass das Zufall ist, vermute ich mal, und Gott weiß was. – Aber, Herr Sindern, okay, alles klar.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Darf ich noch etwas dazu sagen?

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

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Zur Effektmodifikation: Wir haben erst einmal eine Indikation – das ist das, was man weiß –, und dann muss man eben fragen: Was liegt jetzt tatsächlich vor? Wir werden hier keine Sicherheit haben. Ich glaube, man kann für beide Seiten

Argumente finden; aber ich kann jetzt aufgrund der Anhörung auch durchaus den Verlauf nachvollziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Dann können wir diese Anhörung beenden. Ich bedanke mich ganz herzlich für die unaufgeregte und faire Diskussion, die wir hier gemeinsam führen konnten, und sage Ihnen: Bis zum nächsten Mal! Für diejenigen, die uns verlassen, sage ich: Einen schönen Resttag!

Schluss der Anhörung: 16:00 Uhr