



Mündliche Anhörung

gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Ozanimod (D-769)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 25. April 2022
von 13:30 Uhr bis 14:08 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Frau Dr. Hagen

Herr Dr. Schwenke

Herr Altmann

Frau Hohmann

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

Frau Dr. Kliemt

Frau Dr. Gaupel

Angemeldeter Teilnehmender der Firma **Frau Dr. Gaupel:**

Herr Nielsen

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Galapagos Biopharma Germany GmbH:**

Herr Poker

Frau Helf

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Fanter

Herr Dr. Kudernatsch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Dr. Falk Pharma:**

Herr Klein

Frau Heidenblut

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Herr Söhnchen

Frau Hufner

Angemeldeter Teilnehmender des **Universitätsklinikums Dresden:**

Herr Prof. Dr. Zeißig

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS):**

Herr Prof. Dr. Bokemeyer

Angemeldeter Teilnehmende des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir haben wieder Montag, Anhörungstag. Ich begrüße Sie ganz herzlich. Wir sind jetzt bei Ozanimod, neues Anwendungsgebiet, jetzt zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa. Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die dazugehörige Dossierbewertung des IQWiG vom 9. März dieses Jahres. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellungnahmen abgegeben: der pharmazeutische Unternehmer Bristol-Myers Squibb, als weitere pharmazeutische Unternehmer AbbVie, Arena Pharma, Dr. Falk Pharma, Galapagos Biopharma, Lilly und Takeda. Als Fachgesellschaften und Kliniker haben Stellungnahmen abgegeben: die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, von der Technischen Universität Dresden Herr Professor Dr. Zeißig und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Bristol-Myers Squibb müssten Frau Dr. Hagen, Herr Dr. Schwenke, Herr Altmann und Frau Hohmann anwesend sein, Herr Professor Dr. Bokemeyer für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Herr Professor Dr. Zeißig für das Universitätsklinikum Dresden, für AbbVie Frau Dr. Kliemt und Frau Dr. Gaupel, für Arena Herr Nielsen – er fehlt –, für Galapagos Herr Poker und Frau Helf, für Takeda Frau Dr. Fanter und Herr Dr. Kudernatsch, für Dr. Falk Pharma Herr Klein und Frau Heidenblut, für Lilly Herr Söhnchen und Frau Hüfner und für den vfa Herr Bussilliat.

Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einführend das auszuführen, was er mit Blick auf die Dossierbewertung des IQWiG für wesentlich hält. Danach würden wir in die übliche Fragen-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für den pU? – Frau Hohmann, bitte.

Frau Hohmann (Bristol-Myers Squibb): Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Bevor wir über Ozanimod in der neuen Indikation sprechen, würde ich Ihnen kurz das Team vorstellen, das heute mit mir hier ist, um die Fragen zu beantworten. Zusammen mit mir eingewählt sind Frau Dr. Sandra Hagen, die bei uns in der Gastroenterologie für die Medizin verantwortlich ist, und Herr Michael Altmann, der in meinem Bereich für die Dossiererstellung zuständig ist. Zugeschaltet ist uns ebenfalls Herr Dr. Schwenke. Herr Schwenke unterstützt uns für die Biostatistik. Mein Name ist Lina Hohmann. Ich leite den Bereich Market Access für die Immunologie und Fibrose bei Bristol-Myers Squibb.

Wenn Sie einverstanden sind, würde ich mit einigen Worten zur Colitis ulcerosa, der Therapielandschaft und den medizinischen Bedarf beginnen und anschließend die Bedeutung einer Therapie mit Ozanimod für Patientinnen und Patienten aus unserer Sicht darstellen. Die Colitis ulcerosa ist eine schubförmig verlaufende, chronisch entzündliche Darmerkrankung. Die Krankheitsschübe können plötzlich und mit heftigen Beschwerden einsetzen und führen als klinische Hauptsymptome der Patientinnen und Patienten zu starkem Durchfall mit Schleim und Blut, krampfartigen Bauchschmerzen und unkontrollierbarem Stuhldrang. Hohe Krankheitsaktivität kann zudem mit systemischen Begleitsymptomen wie Gewichtsverlust, Fieber und Blutarmut einhergehen. Die CU ist zudem mit einer Reihe von teils schwerwiegenden Komplikationen assoziiert. Hierzu gehören insbesondere die Entwicklung eines toxischen Megakolons, eine Darmperforation oder Darmkrebs.

Die Symptome stellen physisch erst einmal eine enorme Belastung dar. Sie bedeuten aber auch massive Einschränkungen in der Lebensqualität auf das alltägliche Leben, beispielsweise aufgrund der ständigen Sorge vor dem Verlust der Darmkontrolle. Dies beeinträchtigt alle

Bereiche des alltäglichen Lebens, darunter soziale und familiäre Aktivitäten, Schule, Beruf, Beziehung, Sexualität, Schlaf und Appetit. Angststörungen, Depression und Fatigue sind daher häufige Folgen. Besonders belastend ist für die Patientinnen und Patienten auch die Unsicherheit, die mit dem unvorhersehbaren Verlauf der CU verbunden ist. All dies bedingt eine hohe Krankheitslast und zeigt die großen Schwierigkeiten der oftmals jungen Patientinnen und Patienten, ein normales Leben zu führen.

Neben den konventionellen Therapien haben die zur Behandlung der CU zugelassenen zielgerichteten Präparate, wie die TNF-alpha-Antagonisten sowie die Wirkstoffe Vedolizumab, Ustekinumab und Tofacitinib in den letzten Jahren weitreichende Verbesserungen gebracht. Derzeit werden Patientinnen und Patienten mit ungenügendem Ansprechen auf konventionelle Therapien zum größten Teil mit Biologika behandelt. Damit verbunden sind jedoch belastende Infusionen und Injektionen. Mit den JAK-Inhibitoren steht hier derzeit nur ein alternativer Wirkmechanismus mit oraler Darreichungsform zur Verfügung. Aufgrund von Sicherheitsbedenken ist der Einsatz der JAK-Inhibitoren derzeit jedoch unter Evaluation der EMA.

Ein Großteil der Patientinnen und Patienten zeigt zudem unter Behandlung mit den aktuell zugelassenen zielgerichteten Therapeutika ein unzureichendes Ansprechen oder erlebt im Laufe der Zeit einen Wirkverlust. Dies betrifft insbesondere Biologika, gegen die vor allem im Falle der TNF-alpha-Antagonisten neutralisierende Anti-Drug-Antikörper beobachtet werden. Oft ist in solchen Fällen eine Erhöhung der Dosis oder der Wechsel auf ein anderes Präparat erforderlich. So stehen aufgrund von Nebenwirkungen und Kontraindikationen der verschiedenen Behandlungsoptionen für viele Patientinnen und Patienten im Verlauf sukzessive immer weniger Präparate zur Verfügung. Der Bedarf ist also klar: Es braucht Optionen, weitere Therapien, die eine schnelle Symptomlinderung bringen, langanhaltend wirksam und gleichzeitig durch akzeptable Sicherheitsprofile und einfache Darreichungsformen breit einsetzbar sind.

Ozanimod ist ein Wirkstoff, der den eben beschriebenen Bedarf decken kann, indem er ein neues Therapieprinzip mit einer hohen Wirksamkeit, einem vorteilhaften Sicherheitsprofil und einer einfachen oralen Einnahme verbindet. Zugelassen für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben, bietet Ozanimod als erster Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator in der CU einen neuartigen Wirkmechanismus. In der placebokontrollierten Zulassungsstudie TRUE NORTH zeigte Ozanimod seine Wirksamkeit zur Induktion und langfristigen Erhaltung einer klinischen Remission und eines Abfallens der entzündeten Mukosa sowohl für Biologika-naive als auch mit Biologika vorbehandelte Patientinnen und Patienten.

Als niedermolekularer Wirkstoff spielt ein Wirkverlust aufgrund der Bildung von neutralisierenden Anti-Drug-Antikörpern für Ozanimod keine Rolle. Hinsichtlich Sicherheit und Verträglichkeit ergaben sich keine neuen Signale im Vergleich zu bereits bekannten Daten aus der ebenfalls zugelassenen Indikation Multiple Sklerose. Insgesamt ist Ozanimod zwischenzeitlich bei über 5.000 Patientinnen und Patienten und über verschiedene Indikationen über einen Zeitraum von mehr als 16.200 Patientenjahren untersucht. Ozanimod ist als einmal tägliche orale Darreichungsform verfügbar. Da die Anwendung keine regelmäßigen Infusionen oder Injektionen erfordert, stellt sie eine geringere therapeutische Last dar und vereinfacht die Durchführung einer langfristigen Erhaltung. In seiner Zulassungsentscheidung hat der Ausschuss der EMA explizit einen signifikanten klinischen Nutzen von Ozanimod auch gegenüber existierenden Therapieoptionen festgestellt.

Auch wenn angesichts der Datenlage und der gängigen Bewertungspraxis klar ist, dass ein Zusatznutzen im formalen Dossier nicht abgebildet werden konnte, ist BMS vom Wert von Ozanimod für Patientinnen und Patienten mit CU überzeugt. – Herr Vorsitzender, ich danke Ihnen für die Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Hohmann, für diese Einführung. – Ich möchte die erste Frage an die Kliniker richten. Beide Stellungnahmen weisen insbesondere für die Patientenpopulation B darauf hin – das haben Sie, Frau Hohmann, eben ausgeführt –, dass es im Laufe der Zeit zu Wirkverlusten bei Biologika oder bei JAK-Inhibitoren kommen könne. Beide Stellungnahmen sagen, man könnte möglicherweise für die Patientenpopulation B für Ozanimod mit seinem neuen Wirkmechanismus einen indirekten Zusatznutzen darin erblicken, dass damit ein weiterer biologischer Wirkstoff, ein weiteres small molecule zur Verfügung stünde, mit dem Patientinnen und Patienten bei eintretendem Wirkverlust zielführend weiterbehandelt werden können. Vor diesem Hintergrund interessiert mich – die Frage geht sowohl an Herrn Professor Bokemeyer als auch an Herrn Professor Zeißig: Welche Entscheidungskriterien kommen für Sie bei der Auswahl der verschiedenen Therapieoptionen für Patienten, insbesondere in der Patientengruppe B, zum Tragen? Wie muss man sich das in der Praxis vorstellen? Wie häufig sind die von Ihnen beschriebenen, möglicherweise im Laufe der Zeit eintretenden Wirkverluste zu beobachten? Das wäre zum Einstieg spannend. – Wer möchte beginnen? – Herr Bokemeyer.

Herr Prof. Dr. Bokemeyer (DGVS): Vielen Dank, Professor Hecken. – Kurz zu der Gruppe 1: Das sind die Patienten, die ein Versagen auf die konventionelle Therapie haben, die noch kein Biologikum haben. In der Zulassungsstudie war da eine Wirksamkeit zu finden. So wird es sich auch in der deutschen Leitlinie wiederfinden, dass es da eine Indikation gibt, weil das nachgewiesen ist. Aber man muss bei den Vergleichssubstanzen sicherlich diskutieren, ob ein preislicher Nutzen, ein wirtschaftlicher Nutzen, ob genug Real World Evidence dazu da sind. Da wäre ich etwas skeptisch. Ich wollte es nur noch einmal kurz zusammenfassen. Das hatte ich in meiner Stellungnahme so gesagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das hatten Sie ausdrücklich geschrieben.

Herr Prof. Dr. Bokemeyer (DGVS): Bei dem Zweiten, bei den Biologika erfahrenen Patienten muss man sagen: Wir haben in Deutschland gute Daten zu den wirklichen Behandlungen der Patienten, Krankenkassendaten, Real World Evidence-Daten, dass von den Patienten, die eine neue Biologika-Therapie bei Colitis ulcerosa beginnen, 75 Prozent nach einem Jahr entweder auf die Therapie unzureichend ansprechen, die Therapie verlassen haben, Nebenwirkungen haben. Es gibt einen hohen unmet need für verschiedene Optionen in der Therapie. Da kommt Ozanimod besonders gut dazu. Das ist eine orale Substitution, vor allem ein neuer Modus of action, also eine neue Art der therapeutischen Wirksamkeit. Es ist sicherlich wichtig, wenn wir einen Patienten haben, der auf eine Art wie TNF-I nicht mehr angesprochen hat, nicht das gleiche noch einmal zu versuchen, sondern lieber woanders hinzugehen.

Wie das mit der Marktsituation, mit Rabattverträgen ist, das wollte ich in diesem Moment nicht ansprechen. Dazu kommen wir wahrscheinlich später noch einmal. Aber da hat es sicherlich einen Nutzen, einen neuen S1P-Modulator in die Therapie einzuführen. Der wird auch seine Gruppe von Patienten finden. Es ist relativ gut verträglich. Die Voruntersuchungen sind manchmal nicht einfach. Sie sind für uns Gastroenterologen etwas neu. Die Neurologen kennen das schon. Dazu gehört ein EKG und so etwas. Aber wenn es läuft, läuft es gut. Das ist sicherlich eine Stärke. Es wird aber nicht sofort der Marktführer bei den Patienten, die einen TNF-I gehabt haben. Das denke ich bei der Zahl nicht. Aber es ist dort eine effektive Option.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Bokemeyer. – Herr Professor Zeißig, bitte.

Herr Prof. Dr. Zeißig (Universitätsklinikum Dresden): Ich kann mich den Worten nur anschließen und habe dem wenig hinzuzufügen. Tatsächlich muss man sagen – das habe ich in meiner Stellungnahme geschrieben –, dass wir auch auf europäischer Ebene sehen, dass wir in der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer und schwerer Colitis ulcerosa unsere selbstgesteckten Ziele – das ist die klinische Remission, das ist vor allem auch die endoskopische Remission – bei einem Großteil, dem überwiegenden Teil der Patientinnen

und Patienten nicht erreichen. Das ist ein unmet need, den man klar definieren muss. Als Gastroenterologen müssen wir selbstkritisch feststellen, dass wir im Gegensatz beispielsweise zu den Onkologen, Hämatologen über die Jahre wenig Parameter herausgearbeitet haben, die die Frage beantworten, welche Therapie für wen.

Sie hatten gefragt, was wir nach dem Versagen machen. Tatsächlich haben wir wenige Daten dazu und noch weniger Parameter, die uns andeuten würden, in welche Richtung wir gehen. Relativ gut abgesichert ist, dass bei Patienten, die auf den ersten TNF-Antagonisten versagt haben, der Schritt auf den zweiten TNF-Antagonist typischerweise weniger bringt als der Wechsel in eine andere Substanzklasse hinein. Aber dafür, in welche Substanzklasse wir dann hineinwechseln, haben wir wenig gute Daten.

Ich kann aus der Perspektive der Hochschulambulanz, wo wir Patientinnen und Patienten grundsätzlich mit Überweisung von Gastroenterologen sehen, nur sagen: Die Zahlen derer, die am Ende out of option sind, also keine Option mehr haben, kolektomiert werden müssen, sind immer noch sehr hoch. Auch das zeigen die europäischen Daten. Circa 6 bis 8 Prozent der Patientinnen und Patienten gehen innerhalb der ersten fünf Jahre nach Erkrankungsdiagnose in die Kolektomie, und das wird immer etwas euphemistisch als die Heilung der Colitis bezeichnet, aber die Lebensqualität ist danach typischerweise nicht normal. Es gibt einen klaren unmet need, und ich denke, es ist sehr wichtig, dass wir weitere Therapieoptionen brauchen. Ozanimod ist aus meiner Sicht ein wichtiger klinischer Punkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Zeißig. – Jetzt habe ich eine Frage von Frau Hager vom GKV-SV. Bitte.

Frau Hager: Bei meiner Frage geht es auch um die Therapieoptionen. Sie sind auf die medikamentösen Therapieoptionen eingegangen. Herr Zeißig, Sie haben eben die Kolektomie genannt. Meine Frage ist, welchen Stellenwert die operative Resektion im Anwendungsgebiet hat, ob es als gleichwertige Therapieoption zu den medikamentösen Verfahren angesehen und patientenindividuell entschieden wird, welches angewandt wird, oder ob das eine Therapieoption ist, die erst dann eine Rolle spielt, wenn die medikamentösen Therapien ausgeschöpft sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hager. – Wer möchte beginnen?

Herr Prof. Dr. Zeißig (Universitätsklinikum Dresden): Ich kann das gern übernehmen, weil ich den Punkt angesprochen habe. Es gibt letztlich wenige Bereiche innerhalb der CED, wo man eine OP primär als eine gleichwertige Situation zu einer medikamentösen Therapie sehen würde. Da gibt es den Sonderfall des Morbus Crohn, über den wir heute nicht sprechen müssen, denke ich, wo ein kurzstreckiger Befall des Dünndarms eine gleichwertige Option ist.

Bei der Colitis reden wir über die Entfernung des gesamten Dickdarms. Patientinnen und Patienten haben nach dieser Dickdarmentfernung typischerweise im Mittel sechs bis acht Stühle am Tag, davon mindestens einen bis zwei nächtliche Stühle. Ein erheblicher Teil der Patienten entwickelt eine Entzündung des Dünndarmpouches und müssen wieder neu behandelt werden. Proktokolektomie mit ileoanaler Pouchanlage ist sicherlich eine Rescue-Therapie für die Colitis ulcerosa, sowohl bei besonders schwer verlaufender Erkrankung als auch, wenn man keine weiteren Optionen hat, aber sicherlich keine gute Primärlösung im Vergleich zu einer guten medikamentösen Behandlung.

Herr Prof. Dr. Bokemeyer (DGVS): Ich würde das gern ergänzen. Ich bin ganz bei Herrn Professor Zeißig, denke aber, dass wir sehen müssen, dass die Chirurgen nicht gern jeden Patienten mit fünf Biologika vorbehandelt haben wollen, weil dann die chirurgischen Optionen schwerer werden. Da sind wir uns einig.

Ich wollte gern noch einen Aspekt nennen. Es kommt auch die Frage, bei wie vielen Patienten das überhaupt eintritt. Wir haben gute Daten, dass die Colitis ulcerosa Gott sei Dank nicht alle so schwer verlaufen, wie sie in der Tertiärambulanz in der Uni Dresden ankommen. 50 Prozent verlaufen relativ leicht und werden mit 5-ASA behandelt. Dann geht es mit diesen Patienten

weiter. Die Komplexen kommen immer beim Tertiärzentrum an, deshalb scheint es da so viel häufiger und wichtiger zu sein. Das muss man berücksichtigen. Das sind nicht zu viele Patienten. Aber es gibt ein ganz klares Problem, dass diese Patienten keine Behandlungsoptionen mehr haben, und da wäre Ozanimod eine gute weitere Option, die man nutzen könnte.

Professor Zeißig hat die Diskussion eben angesprochen. Man sollte nach den ersten TNF aus der Klasse herauswechseln. Dafür haben wir jetzt Hinweise. Aber in unserer Leitlinie steht das häufig noch anders, dass wir, wenn wir Antikörper hatten, in der TNF-Klasse bleiben sollten. Aber es mehren sich die Hinweise, dass es besser wird, wenn wir aus der Klasse wechseln würden und wenn wir vor allen Dingen die Möglichkeiten haben. Die hatten wir vorher nicht. Das ist, glaube ich, auch eine Option.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Bokemeyer, herzlichen Dank, Herr Zeißig. – Frau Hager, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Hager: Vielen Dank, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich Frau Sander von der Patientenvertretung. Bitte schön, Frau Sander.

Frau Sander: Vielen Dank. – Da würde ich gern kurz einhaken, weil es in der Leitlinie nicht die allerletzte Option ist, wenn eine Proktokolektomie gemacht wird, sondern sie soll ab einem bestimmten Stadium immer mitgedacht werden. Ich glaube, darauf zielte auch die Frage von Frau Hager ab. Das ist schon etwas früher. Das ist nicht am Ende der medikamentösen Therapien. Vielleicht könnten Sie das noch etwas ausführen, bitte?

Herr Prof. Dr. Bokemeyer (DGVS): Frau Sander, dazu würde ich gern ausführen, weil ich den Teil in der Leitlinie selbst geschrieben habe. Wir haben eine Fußnote daran, dass in jedem neuen Therapieschritt die Frage gestellt werden müsste, ob die Proktokolektomie eine Option sei. Das ist pauschaliert in jedes Statement hineingekommen. Es geht vor allem darum, die Patienten da hinzuführen, sich damit auseinanderzusetzen, wenn sie davon einen Nutzen haben würden und nicht die Krankheit an die Wand fahren zu lassen. Dass das die allerletzte Option ist, haben wir eben versucht, zu betonen.

Ich bin bei Ihnen, Frau Sander, man soll das immer wieder diskutieren, aber Sie werden immer wieder bei den Patienten Probleme haben, die sich mit Händen und Füßen wehren, ihren Dickdarm vorzeitig aufzugeben. Wenn sie in Kontakt mit einem Chirurgen kommen, der ihnen das darstellt, geht es manchmal etwas besser. Das sind die Bestrebungen, die wir in einem gemeinsamen Gespräch haben. Das wollte Frau Sander, glaube ich, von der Selbsthilfegruppe auch so sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Sander, wollten Sie das sagen?

Frau Sander: Ich wollte noch einmal darstellen, dass es nicht die letzte ist. Das hat Herr Professor Bokemeyer sehr gut zusammengefasst. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich Frau Bickel von der KBV.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an die Kliniker. Würden Sie die Bestimmung der Patientengruppen und die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, wie sie im IQWiG-Bericht beschrieben sind, unterstützen? Ich kann sie gern wiederholen, wenn Sie sie nicht vor Augen haben.

Dann noch die Frage. Ist diese Patientengruppe A, die hier beschrieben ist, Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen, die Patientengruppe, in der Sie das Ozanimod sehen würden? Sie haben es eben schon

verklausuliert gesagt. Ich frage mich, ob es Sinn macht, die erste Patientengruppe überhaupt für das Therapiegebiet von Ozanimod zu benennen.

Herr Prof. Dr. Bokemeyer (DGVS): Das habe ich am Anfang schon so angesprochen. Da es die Zulassungsstudie dazu gibt, da es die Daten gibt, dass es in dieser Gruppe wirksam ist, wird es so in die Leitlinie aufgenommen werden, wenn dort mehr Kriterien außer der Efficacy, also der alleinigen Wirksamkeit, eine Rolle spielen. In der Leitlinie sprechen wir zum Beispiel nicht über Rabattsituationen, Preissituationen. Dann ist sicherlich zu diskutieren, dass in dieser Gruppe möglicherweise andere Biologika-Gruppen, Eingruppierungen größere Erfahrungen bieten und vielleicht sogar wirtschaftlich günstiger sind. Aber das war nicht die direkte Frage.

Ich sehe für mich die Gruppe deutlich in der zweiten, der Biologika-erfahrenen Patienten. Die Gruppe in der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist sehr inhomogen, muss man sagen – von TNF über Vedo, Ustekinumab und dann zu Tofacitinib. Wir wissen, dass in Deutschland momentan alle Patienten mit Colitis ulcerosa, die mit Tofa laufen, oft Last-Line-Patienten aufgrund der potenziellen Diskussion und Nebenwirkungen in der Rheumatologie sind. Da hat es sicherlich eine hohe Alternativoption. Wenn wir aber die erste Therapie nur mit TNF haben, gibt es auch andere Optionen, wo wir große Erfahrungen haben, was aber nicht heißt, dass dort Ozanimod nicht wirksam ist. Dann kommen wir möglicherweise in die Wirtschaftlichkeitsdiskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Zeiβig, Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Zeiβig (Universitätsklinikum Dresden): Ich glaube, der Punkt, den man hinzufügen muss, ist, dass wir in den Studiendaten für Ozanimod, auch für andere Substanzen, immer klar sehen, dass, je früher sie in den Therapiealgorithmus hineingehen, insbesondere, wenn Sie Biologika-erfahrende und nicht Biologika-erfahrene Patientinnen und Patienten vergleichen, dass Sie typischerweise, wenn sie in der Gruppe A sind, erst einmal ein besseres Ansprechen erwarten können. Das sind auf der einen Seite diese Dimension, auf der anderen Seite viele Therapien, mit denen wir über sehr viele Jahre Erfahrungen gesammelt haben. Ich glaube, es bleibt dem einzelnen Arzt überlassen, wie sehr er in neue versus alte Therapien hineingehen möchte.

Was uns wirklich fehlt, sind klare Parameter, die ähnlich zur Hämatologie, zur Onkologie prima vista sagen würden, für diese Gruppe empfiehlt sich dieses Medikament, für jene Gruppe empfiehlt sich ein anderes Medikament. Eben ist die Gruppe A sehr kritisch erwähnt worden. Man muss sagen, dass man in dieser Gruppe A typischerweise am meisten gewinnen kann, was den relativen Anteil derer angeht, die auf die Substanz ansprechen.

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

Frau Bickel: Erstens höre ich jetzt heraus, dass Sie Tofacitinib eigentlich nicht in dieser ersten Gruppe sehen, sondern Sie haben es gerade als Last-Line-Medikament bezeichnet. Das heißt, die Frage ist eigentlich, ob das Tofacitinib in Gruppe A berechtigt ist. Dann noch die Frage an Sie: Wenn ein Patient auf konventionelle Therapien versagt hat, was setzen Sie dann als erstes ein?

Herr Prof. Dr. Bokemeyer (DGVS): Darf ich dazu Stellung nehmen? – Das mit dem Last-Line, habe ich gesagt, so ist in Deutschland momentan die therapeutische Praxis aufgrund der Diskussion um Nebenwirkungen, weil Kinasen und da ist Tofacitinib so weit nach hinten gerutscht sind. Das kommt aus Daten aus der Rheumatologie. Wahrscheinlich ist es bei Colitis ulcerosa nicht ganz so. Aber deshalb ist die Unsicherheit gegeben, und darum wird es nicht so viel verordnet.

Herr Zeiβig sagte eben „alt und neu“. Das klingt wie gut und schlecht. Das würde ich bei den Biologika gerade bei den Patienten etwas relativieren wollen. Natürlich kann man auch die Patienten, die noch nie ein Biologikum gesehen, aber auf konventionelle Therapie versagt haben, mit jeder Gruppe der Biologika behandeln. Sie sind dort alle wirksam, und bei allen

anderen Biologika ist es das Gleiche, dass die Biologika-naiven Patienten besser ansprechen als die Biologika-erfahrenen. Das ist die negative Selektion der Patienten. Das ist ganz klar.

Ich glaube, dass wir sehen müssen, dass es bei einer Patientengruppe von jungen Patienten, in der viele Frauen sind, eine große Rolle spielt, wo wir Erfahrungen haben. Das macht die Therapie für die Kollegen, die das vor Ort mit den Patientinnen und Patienten besprechen, einfacher. Das sind vielfach Patienten, die irgendwann einen Kinderwunsch haben. Da haben wir mit TNF große Erfahrungen. Das ist ein Argument, weshalb ich häufig, sage ich einmal, wenn ich bei einem Patienten, bei dem eine Biologika-Indikation besteht, aktuell nicht mit fliegenden Fahnen zum Beispiel auf einen Kinasehemmer oder auf Ozanimod gehen würde. Das mag sich mit mehr Erfahrungen ändern. In real world evidence bei Ozanimod bei Colitis ulcerosa gibt es jetzt 15 Fälle. Das ist echt wenig, das muss man schon wissen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bokemeyer. – Haben Sie dazu eine Ergänzung, Herr Zeißig?

Herr Prof. Dr. Zeißig (Universitätsklinikum Dresden): Vielleicht nur, dass die Leitlinie, weil die Frage zu Tofacitinib kam, diese Option, letztlich gleichwertige Optionen nebeneinander stellt, weil – es tut mir leid, dass ich mich wiederhole – gute Parameter für das eine oder andere fehlen. Das heißt, es bleiben sehr individuelle Entscheidungen. Es kam immer wieder die Frage: Wie machen Sie es denn? Aber es bleiben doch individuelle Entscheidungen. Ich glaube auch, dass wir es untereinander sehr unterschiedlich handhaben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe Herrn Bokemeyer nach der zweiten Einlassung so verstanden, dass er ausdrücklich gesagt hat, wenn ich von der Last-Line-Indikation gesprochen habe, dann ist das keine im leitlinientechnischen Sinne, wo darin steht, erst nach anderen, sondern weil es mit Blick auf Nebenwirkungsprofile in anderen Anwendungsgebieten und andere bewährte Wirkstoffe noch eine gewisse Zurückhaltung gibt, also nicht formal Last-Line-Indikation. So hatten Sie es relativiert.

Herr Prof. Dr. Bokemeyer (DGVS): Ja, einfach nur, dass es im Moment eine praktische Last-Line ist, weil es die Verunsicherung gibt. Darum ist der Markt dort untergegangen. Das muss man so sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie haben in Ihrer Stellungnahme mit Blick auf irgendwelche Wirtschaftlichkeitsbetrachtungen sehr deutlich gesagt, hier ist irgendwann ein Head-to-Head-Vergleich erforderlich, der Biologika versus Biologika in einem Studiendesign darstellt. Wir haben hier im Prinzip die Placebo-Kontrolle. Daraus kann man am Ende des Tages außer in den Fällen, in denen Therapieversagen auf ein erstes Biologikum eine Umstellung indiziert – – Erst daraus kann man ableiten, wo der Mehrwert liegt, was die Effizienz der Therapie angeht. So habe ich Ihre Stellungnahme im Wesentlichen verstanden.

Herr Prof. Dr. Bokemeyer (DGVS): Darf ich das ergänzen? – Ja, das ist so gemeint, aber die richtigen Head-to-Head-Vergleiche helfen uns oft nicht in den jetzigen Entscheidungen. Bis wir die Ergebnisse einer so schwierigen Studie – die wird weltweit aufgelegt – haben, sind wir wahrscheinlich vier Jahre weiter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Und haben zwölf neue Wirkstoffe.

Herr Prof. Dr. Bokemeyer (DGVS): Und haben zwölf neue Wirkstoffe. Das Spiel geht weiter. Darum habe ich gesagt, wenn der Real world evidence-Vergleich statistisch gut begleitet wird, wenn die Patientengruppen angeglichen werden, ist das möglicherweise ein Weg, wenigstens eine relative Vergleichbarkeit bzw. Hinweise zu haben. Man soll die nicht ganz abtun, dass sie uns nicht Hinweise geben, was effektiv ist oder nicht. Man hat größere Patientengruppen, man hat mehr Patienten drin, und man ist schneller, weil man den Markt begleitet. Aber das hilft uns heute nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bokemeyer. – Frau Sander.

Frau Sander: Ein Head-to-Head-Vergleich ist ein gutes Stichwort. Was für Patienten immer relevant ist, ist der Vergleich. Sie haben leider – ich richte mich direkt an den pharmazeutischen Unternehmer – keine vergleichenden Daten eingereicht. Deshalb habe ich mir den Assessment-Report der EMA angeschaut und hätte dazu noch eine Frage. Es ist eine neue Wirkstoffklasse. Ich habe geschaut, wie es mit der Lebensqualität ist. Das ist für Patientinnen und Patienten sehr interessant. Sie haben die Lebensqualität mit zwei generischen Fragebögen erhoben, mit dem SF-36 und dem EQ-5D. Hier hat sich bedauerlicherweise im Vergleich zu Placebo keine Verbesserung gezeigt. Es gab keine Unterschiede. Sie können mich aber gerne korrigieren, wenn Sie das anders sehen. Meine Frage wäre noch, warum Sie den IBDQ nicht eingesetzt haben, um die Lebensqualität zu erheben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Sander. Wer macht das für den pU? – Frau Hohmann.

Frau Hohmann (Bristol-Myers Squibb): Wenn ich darf, würde ich an Frau Hagen übergeben, die uns bestimmt etwas zur Lebensqualität sagen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe keine Wortmeldung. Ich habe auf Zuruf reagiert. Irgendeiner sollte etwas dazu sagen.

Frau Dr. Hagen (Bristol-Myers Squibb): Ich würde gern darauf eingehen. Der IBDQ wurde in dieser Studie tatsächlich nicht berücksichtigt. Das stimmt. Zu den exakten Kriterien kann ich leider nichts sagen, da ich in die Studienplanung nicht eingebunden war. Ich würde aber gern auf den ersten Part Ihrer Frage eingehen, weil Sie gemeint haben, dass es keinerlei Unterschiede von Ozanimod gegenüber Placebo gab. Das ist so nicht ganz korrekt. Für den EQ-5D zum Beispiel, der die allgemeine Gesundheitsqualität berücksichtigt, konnten statistisch signifikante Verbesserungen gegenüber Placebo sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungsphase gezeigt werden. Auch für den SF-36 konnten für diverse Dimensionen, tatsächlich nicht für alle, aber für diverse der acht Dimensionen, quasi stärkere Verbesserungen, auch statistisch signifikante Verbesserungen sowohl in der Induktion als auch in der Erhaltungsphase gezeigt werden. Da hat Ozanimod sehr wohl statistisch signifikante Verbesserungen zeigen können. Das ist ganz wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hagen. – Herr Bokemeyer zur Ergänzung. Dann würde ich Frau Sander fragen, ob die Frage beantwortet ist.

Herr Prof. Dr. Bokemeyer (DGVS): Ich würde das gern noch ergänzen. Der IBDQ wurde nicht genutzt. Das muss man manchmal gut verstehen. Dieser IBDQ ist ein spezifischer Fragebogen, der von der McMaster Universität in Kanada mit hohen Lizenzgebühren belegt und von denen immer nach vorn gebracht wird. Mit generischen Instrumenten wie EQ-5D und SF-36 haben wir gute Kontrolldaten in der Gesamtbevölkerung. Da gibt es eine visuelle Analogskala, mit der man das auch ganz gut abbilden kann. Wir benutzten das auch in unseren Real world evidence-Studien, weil wir uns nicht von McMaster knechten lassen wollen, weil wir sonst die Gebühren zwangsweise abgeben müssen. Das ist richtig viel Geld.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bokemeyer. – Frau Sander.

Frau Sander: Ich glaube, ich habe auf den SF-36 abgestellt. Ich schaue mir den Assessment-Report auf jeden Fall noch einmal an. Aber es hieß, es ist nominell. Vielleicht nennen Sie die Seite, wo das steht, wo die Signifikanzen abgebildet sind. Ich habe dort „nominell“ gefunden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe jetzt Herrn Schwenke, ich vermute dazu, danach Frau Teupen. Herr Schwenke, bitte.

Herr Dr. Schwenke (Bristol-Myers Squibb): Ich wollte kurz erwähnen: Wir haben die Studie im Modul 4 aufgearbeitet. Das Modul 4 haben Sie. Dort sind die Ergebnisse für den FS-36 dargestellt, und dort sehen Sie auch die Signifikanzen, das heißt, überall da, wo die

Mittelwertdifferenz ein Konfidenzintervall hat, dass die Null nicht einfließt, ist es automatisch signifikant. Da sehen Sie alle Items, die signifikant sind, und zwar zum Vorteil.

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

Frau Teupen: Vielleicht zur Ergänzung: Ich habe es mir nicht genau angeschaut, aber der EQ-5D ist aus Sicht des G-BA kein Instrument der Lebensqualität. Das ist klar. Herr Schwenke, es geht vor allen Dingen um den physischen und psychischen Summenscore. Sind die auch signifikant?

Herr Dr. Schwenke (Bristol-Myers Squibb): Bei dem physischen, also bei dem PCS, haben wir einen signifikanten Vorteil, beim MCS, beim mentalen Teil, haben wir keine Signifikanzen und numerischen Vorteil. Aber zumindest beim physischen Item sehen wir die Signifikanz und auch beim EQ-5D-VAS. Was den globalen Gesundheitsstatus angeht, sehen wir auch einen deutlichen Effekt zugunsten von Ozanimod.

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

Frau Teupen: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine. Dann gebe ich dem pU die Möglichkeit, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der letzten guten halben Stunde zu replizieren, und dann können wir die Anhörung beenden. Wer macht das? Wieder Frau Hohmann?

Frau Hohmann (Bristol-Myers Squibb): Genau, das mache ich. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Bitte.

Frau Hohmann (Bristol-Myers Squibb): Ich würde mich kurzfassen. Die meisten Fragen bezogen sich auf die therapeutische Praxis, und das können die klinischen Experten am besten beantworten. Wir haben gehört, Patientinnen und Patienten mit CU haben immer noch einen hohen therapeutischen Bedarf. Wir haben geklärt, dass wir uns mit der placebokontrollierten Studie schwertun, den formalen Zusatznutzen abzubilden. Aber dass Ozanimod aus unserer Sicht einen relevanten klinischen Nutzen gegenüber den etablierten Therapien bringt, indem es ein neues Therapieprinzip mit einer hohen Wirksamkeit für beide Patientenpopulationen, wie gemäß Label und in den Studien belegt, darbringt, mit einem vorteilhaften Sicherheitsprofil, das Herr Bokemeyer ansprach, und einer einfachen oralen Einnahme verbindet, auch wenn angesichts der Datenlage und der Bewertungspraxis klar ist, dass der Zusatznutzen formal nicht abgebildet werden kann. Ich hoffe, wir haben die Fragen zur Substanz und dem klinischen Mehrwert beantworten können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Hohmann. Herzlichen Dank vor allen Dingen an Herrn Professor Bokemeyer und Herrn Professor Zeißig, aber auch an alle anderen, die sich an der Diskussion beteiligt haben. Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir werden selbstverständlich in unsere Diskussion einbeziehen, was hier diskutiert wurde. Damit einen schönen Tag für diejenigen, die uns jetzt verlassen. – In zwei Minuten geht es weiter mit Tofacitinib, neues Anwendungsgebiet. Für den Rest einen schönen Tag! Tschüss.

Schluss der Anhörung: 14:08 Uhr