

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Diroximelfumarat (D-780)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 9. Mai 2022

von 13:35 Uhr bis 14:26 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma **Biogen GmbH:**

Frau Patel

Herr Dr. Schwenke

Herr Dr. Sedlmeier

Frau Feghelm

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

Herr Dr. Faissner

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bayer Vital GmbH:**

Herr Dr. Dintsios

Frau Dr. Plate

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

Frau Pietzonka

Frau Giesl

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

Frau Dr. Marx

Frau Lambertz

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

Frau Hohmann

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

Herr Dr. Rasch



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Wir hatten leichte technische Probleme. Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel. Teilweise hatten wir Sie schon heute Morgen als Gäste hier. Wir sind im Verfahren nach § 35a SGB V, hier Markteinführung von Diroximelfumarat zur Behandlung von Erwachsenen mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung sowohl das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers als auch die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. März dieses Jahres. Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Biogen GmbH, Bayer Vital, Bristol-Myers Squibb, Merck Healthcare Germany, Novartis Pharma, das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss wieder die Anwesenheit feststellen, weil wir auch hier Wortprotokoll führen. Für Biogen sind zugeschaltet Frau Patel, Herr Dr. Schwenke, Herr Dr. Sedlmeier und Frau Feghelm, für das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose Herr Dr. Faissner, für Bayer Vital Herr Dr. Dintsios und Frau Dr. Plate, von Merck Healthcare Frau Pietzonka und Frau Giesl, von Novartis Pharma Frau Dr. Marx und Frau Lambertz, von Bristol-Myers Squibb Frau Hohmann sowie vom vfa Herr Dr. Rasch. Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Keiner.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, in die wesentlichen Gesichtspunkte des Wirkstoffes und der Dossierbewertung einzuführen. Danach machen wir unsere Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das für den pU? – Frau Patel, Sie haben das Wort, bitte schön.

Frau Patel (Biogen): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren des Unterausschusses Arzneimittel! Ich möchte mich zu Beginn für diese virtuelle bzw. hybride Anhörung bedanken. Wir begrüßen das ausdrücklich und finden es außerdem ressourcenschonend. – Der Wirkstoff Diroximelfumarat, auch DRF, mit dem Handelsnamen Vumerity, wurde im November 2021 Bezug nehmend zu Tecfidera mit dem Wirkstoff DMF von der europäischen Kommission zugelassen und ist seit Januar 2022 im deutschen Markt verfügbar. Vumerity hat folglich keinen eigenständigen Unterlagentenschutz, sondern partizipiert ausschließlich an dem von Tecfidera, das seit 2014 zugelassen und in der deutschen Versorgung verfügbar ist.

Im Januar 2021 hat der G-BA die Dossierpflicht von Vumerity damit begründet, dass es sich bei DRF um einen neuen Wirkstoff handelt, dessen Wirkung bei Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt war. Dies wich von der regulatorischen Einordnung ab, die Vumerity nicht als neuen Wirkstoff bewertet hatte. Zur Darstellung des Zusatznutzens gegenüber Interferon-beta-1a haben wir die bestmögliche Evidenz zusammengestellt. Diese besteht aus einem gematchten indirekten Vergleich der Studie EVOLVE-MS-1 gegen den Interferonarm der DECIDE-Studie. Da Biogen auch Hersteller von Interferon-beta-1a ist, waren wir in der Lage, auf patientenindividuelle Daten zurückzugreifen. Der vorgelegte Vergleich ist aus Sicht von Biogen robust genug, um einen Zusatznutzen für DRF abzuleiten. So konnte gegenüber Interferon-beta-1a sowohl eine Halbierung der Schubrate, die Verdoppelung der Zeit bis zum ersten Schub, als auch die signifikante Verlangsamung der 12-wöchigen Behinderungsprogression bei signifikant verbesserter Sicherheit und Verträglichkeit gezeigt werden. Insbesondere bezüglich der Confounder sind wir überzeugt, dass wir alle relevanten identifiziert haben und sie abbilden konnten. Mit der Stellungnahme haben wir neue Analysen und weitere Sensitivitätsanalysen vorgelegt, die mit gleichgerichteten und teilweise sogar konkludenten Effekten zur Hauptanalyse einen Anspruch auf einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, mindestens aber beträchtlich, bestätigen können.

Wir würden uns über Ihre kritische Würdigung der Evidenz freuen und stehen heute für Ihre Rückfragen zur Verfügung. Dafür sind mit mir Herr Dr. Schwenke als externer Biostatistiker, Herr Dr. Sedlmeier für die medizinischen Fragen und Frau Feghelm für Ihre sonstigen Fragen zu Produkt und Dossier hier.

Gleichzeitig möchte ich auf eine für den Fortgang dieses Verfahrens jüngste Entwicklung aufmerksam machen. Mit dem heutigen Tag erwarten wir, dass die europäische Kommission erste Zulassungen für generisches Dimethylfumarat bzw. Tecfidera in der MS bestätigt. Nach unserem Verständnis erkennt die europäische Kommission damit den Unterlagenschutz von Tecfidera vorbehaltlich einer letztinstanzlichen Entscheidung des EuGH derzeit nicht an. Damit besteht Klarheit, dass auch für Vumerity derzeit kein Unterlagenschutz anerkannt wird. Angesichts dessen gilt Vumerity nicht mehr als ein Arzneimittel, das einen neuen Wirkstoff enthält, nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV. Damit ist das Verfahren zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von DRF oder Vumerity von Amts wegen einzustellen. Ein diesbezügliches Schreiben richten wir im Laufe dieser Woche zu Ihren Händen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Patel. Wir schauen uns vor allen Dingen die von Ihnen gerade angekündigten Veränderungen des regulatorischen Status an. – Jetzt meine Frage an die Runde: Wer hat Fragen zu dem, was Frau Patel erzählt hat, oder Fragen zur Dossierbewertung oder zum Dossier, Bänke, Patientenvertretung, IQWiG? – Frau Preukschat vom IQWiG, bitte.

Frau Dr. Preukschat: Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich habe eine Reihe von Fragen. Ich fange vorne an. Wir haben in der 19-43 dargelegt, was alles für solche Vergleiche einzelner Arme mittels Matching mit Propensity Scores zu beachten ist, was dort unsere Grundsätze sind. Dazu möchte ich eingangs betonen, dass wir im Unterschied zu den anderen Verfahren, wo wir uns schon einmal mit solchen Datenpaketen auseinandergesetzt haben, die Analyse nicht in Form eines Studienprotokolls SAP vorab prädefiniert haben. Umso wichtiger ist es für uns, dass wir alle Informationen, die wir brauchen, um den Vergleich zu bewerten und um sicherzugehen, dass hier nicht datengetrieben vorgegangen wurde, vom pharmazeutischen Unternehmer erhalten. Ich werde mich der Reihe nach durch unsere Kritikpunkte durcharbeiten. Um das kurz zusammenzufassen: Aus unserer Sicht wurden die Kritikpunkte, die wir in der Dossierbewertung geäußert haben, und die offenen Fragen in der Stellungnahme leider nicht hinreichend adressiert.

Einsteigen möchte ich mit einem Grundproblem. Das ist auch in 19-43 beschrieben. Um in den Vergleich einzelner Arme hineinzugehen, muss man zunächst auf die Positivität schauen. Das heißt, die Fragestellung, die wir hier haben, gibt die interessierende Patientenpopulation vor. Zur Studie DECIDE gibt es Fragen, inwiefern die Population in der DECIDE unserer Fragestellung entspricht, und zwar zentral in Bezug auf zwei Punkte. Zum einen haben wir in dieser Studie zu 22 Prozent hochaktiv erkrankte Patienten. Wie in unserer Fragestellungstabelle dargestellt, gehören diese hochaktiven Patienten nur dann zu unserer Fragestellung der Nutzenbewertung, wenn sie noch nicht vorbehandelt waren. Die Informationen dazu, ob diese 22 Prozent hochaktiven Patienten in der Studie DECIDE vorbehandelt waren, liegen uns nicht vor. Vor allen Dingen liegen uns keine Angaben zu dem Anteil dieser Patienten in der letztlich gematchten Population vor. Das heißt, potenziell haben wir einen unbekannt großen Anteil von nicht relevanten Patienten auch in dem gematchten Vergleich.

Der zweite Problempunkt ist, dass in der Fragestellung vorgegeben wurde, dass eine Behandlung mit Interferon-beta-1a als Vergleichstherapie nur dann adäquat ist, sofern nicht eine Indikation zur Umstellung der krankheitsmodifizierenden Therapie besteht. Wenn wir uns die Studie DECIDE anschauen, sehen wir: Es gibt einen recht großen Anteil an Patienten, die mit Interferon-beta-1a vorbehandelt waren. Diese Patienten haben eine Krankheitsaktivität. Aus unserer Sicht ist fraglich, inwieweit hier nicht eine Umstellung der Therapie adäquat gewesen wäre.

Ich fasse zusammen. Ich habe eingangs zwei Fragen, eine an die Kliniker vorab. Vielleicht erklären Sie – wir haben natürlich auch die S2k-Leitlinie gelesen –, bei welchen Patienten, die mit Interferon-beta-1a behandelt werden, ab wann eine Umstellungsindikation vorliegt. Im Nachgang habe ich die Frage an den pU, ob er uns Daten dazu liefern kann, wie viele Patienten in der Studie DECIDE hochaktiv erkrankt und vorbehandelt waren bzw. was über die Umstellungsindikation der mit Interferon-beta-1a vorbehandelten Patienten bekannt ist. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Preukschat. – Die erste Frage richtet sich an Herrn Dr. Faissner, ab wann in dem Setting eine Umstellungsindikation als notwendig angesehen wird. Herr Dr. Faissner, bitte.

Herr Dr. Faissner (KKNMS): Vielen Dank. – Eine Umstellung von Interferon auf eine andere Präparation würde man dann machen, wenn unter Interferon Krankheitsaktivität aufträte, sprich: Schubaktivität, oder Krankheitsprogression, also eine Akkumulation von Behinderungen über die Zeit. Beides wären Indikationen für eine Therapieumstellung, sei es auf ein anderes Präparat einer moderaten Wirkkategorie, sei es eine Eskalation auf eine höher effektive Therapieform. Eine andere Indikation wäre auch, wenn Nebenwirkungen darunter aufträten, die nicht tolerabel sind. Bei Interferon sieht man immer wieder Fieber, auch lokale Probleme an den Einstichstellen oder aber, dass die Patienten eine Spritzenmüdigkeit aufweisen. Das wären alles Punkte, die zu einer Umstellung führen würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Faissner. – Frau Preukschat, ist das hinreichend beantwortet? – Wer beantwortet den zweiten Teil vom pU? – Frau Feghelm, bitte schön.

Frau Feghelm (Biogen): Herzlichen Dank. – Das ist eine wichtige Frage. Voraussetzend muss man sagen, dass nach unserem Verständnis zurzeit keine einheitliche Auffassung über die Definition von Hochaktivität besteht und sich daraus Unschärfen in der Diskussion ergeben. Was die konkrete Frage nach den Hochaktiven bezüglich der DECIDE-Studie angeht, haben Sie von 22 Prozent gesprochen. Das würde sich ergeben, würde man das Kriterium von zwei Schüben in den vergangenen 12 Monaten ansetzt. Wir haben ein Matching vorgenommen. Nach dem Matching sind noch 9,9 Prozent der Patienten aus der DECIDE-Studie involviert, ein deutlich geringerer Anteil. Wenn man sich die Anzahl der Patienten anschaut, nach denen Sie auch gefragt haben, wieder gleiches Kriterium angelegt, und sich fragt, wie viele der Patienten, die unter dieses Kriterium hochaktiv fallen und schon vorbehandelt wurden, haben wir in der DECIDE vor Matching in der gesamten Studienpopulation 8,5 Prozent der Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Feghelm. – Frau Faßhauer von der PatV.

Frau Dr. Faßhauer: Danke schön. – Meine Frage betrifft die Nebenwirkungen des Präparats. Wir haben mit beiden Substanzen den gleichen aktiven Metaboliten, das Monomethylfumarat. Bei der Behandlung macht bei Dimethylfumarat nicht nur die Gastrointestinalsymptomatik Probleme, sondern auch Hautrötung, auch Flush-Symptomatik, die wirklich sehr belastend sind, zum Teil auch zum Therapieabbruch führen. Ich habe keine Zahlen zu dieser speziellen Nebenwirkung gefunden. Ist das untersucht worden? Haben Sie irgendwelche Daten, die wir hören könnten? Mich interessieren nicht nur die Magen-Darm-Beschwerden, sondern auch Hautrötungen im Flush. Ich möchte hören, ob Sie die auch gefunden haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Faßhauer. – Wer kann dazu vom pU etwas sagen? – Herr Sedlmeier, bitte.

Herr Dr. Sedlmeier (Biogen): Wir haben für Diroximelfumarat eine Studie durchgeführt, Head-to-Head zu Dimethylfumarat. In dieser Studie, EVOLVE-MS-2, wurde auch die Inzidenz von Flush-Reaktionen erfasst. In dieser Studie sehen wir, dass neben den gastrointestinalen

Nebenwirkungen unter DRF auch die Inzidenz von Hitzewallungen, von Flush bei DRF gegenüber DMF reduziert war. Wir sehen in der Studie EVOLVE-MS-2 Hitzewallungen, Hitzegefühl bei 32,8 Prozent der Patienten unter DRF im Vergleich zu 40,6 Prozent der Patienten unter DMF. Die Studie zeigt also, dass nicht nur in Bezug auf die gastrointestinale Verträglichkeit Diroximelfumarat oder Vumerity eine Weiterentwicklung hinsichtlich der gastrointestinalen Verträglichkeit ist, sondern auch, dass die Flush-Inzidenz unter DRF niedriger ist im Vergleich zu DMF.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Sedlmeier. – Frau Faßhauer, ist Ihre Frage beantwortet?

(Frau Dr. Faßhauer: Danke, ja!)

Frau Preukschat, Sie hatten noch weitere Fragen.

Frau Dr. Preukschat: Zunächst einmal, damit ich das richtig verstanden habe: Sie haben beschrieben, dass die Gruppe der Patienten, die sowohl hochaktiv als auch vorbehandelt sind – das ist die Gruppe, die nicht zu unserer Fragestellung gehört –, sowohl in der Studie DECIDE als auch in der letztlich gematchten Population unter 10 Prozent beträgt. Habe ich das korrekt zusammengefasst?

Frau Feghelm (Biogen): Es stimmt in beiden Fällen. Ich muss mich korrigieren. Ich habe eben 8,5 Prozent angegeben. Das ist die DECIDE-Population vorbehandelt, hochaktiv, die in das Matching eingegangen ist. In der Gesamtpopulation lag diese Gruppe bei 19,7 Prozent, in beiden Fällen also unter 20 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Feghelm. – Frau Preukschat.

Frau Dr. Preukschat: Aus unserer Sicht bleibt trotzdem der Punkt, zu dem ich die Kliniker befragt habe – vielen Dank für die Antwort –, die Unsicherheit, wie viele der mit Interferon-beta-1a vorbehandelten Patienten – es sind 22 Prozent; korrigieren Sie mich, wenn das nicht stimmt – eine Therapieumstellung gebraucht hätten. Ich weiß nicht, ob der Hersteller im Nachgang dazu noch etwas sagen kann. Ich möchte betonen, dass die Frage: „Sind die Patienten in der Studie DECIDE adäquat therapiert worden, oder hätten die mit Interferon-beta vorbehandelten Patienten gemäß heutiger Leitlinie etwas anderes bekommen sollen?“, weiterhin offen ist und dass der Anteil der Patienten mit Umstellungsindikation – es sind, wie gesagt, maximal 22 Prozent in der Gesamtpopulation der DECIDE – letztlich im gematchten Vergleich für uns weiterhin offen und nicht geklärt ist. – Vielleicht diskutieren wir diesen Punkt zu Ende, bevor ich zu weiteren Aspekten komme.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Feghelm, bitte.

Frau Feghelm (Biogen): Diese Zahl können wir Ihnen heute nicht nennen. Ich habe keine Zahlen dazu, wie viele der mit Interferon vorbehandelten Patienten sich in der gematchten Studienpopulation wiederfinden. Das können wir uns gerne anschauen und, wenn sie möchten, nachreichen.

Frau Dr. Preukschat: Vielen Dank. – Ich vermute, dass das insofern wahrscheinlich schwierig werden wird, als die Frage, wie viele von denen nach heutigem Standard eine Umstellungsindikation hätten, vermutlich schwierig zu beantworten sein wird. Natürlich wäre es eine erste wichtige Information, wie viele mit Interferon-beta-1a Vorbehandelten sich letztlich in der gematchten Population befinden. Wir sehen, dass in dem gematchten Vergleich tendenziell mehr Vorbehandelte sind als in der Ursprungspopulation. Deshalb macht uns dieser Aspekt Sorgen.

Ich würde den aber zur Seite legen. Ich hatte eingangs gesagt, dadurch, dass wir hier keinen SAP vorliegen haben, den Propensity-Score-Ansatz, ist für uns eine detaillierte Beschreibung zu dem genauen Vorgehen der Berechnung, auch dem Matching, Caliper-Werten usw. sehr wichtig. Wir haben in der Dossierbewertung mehrere Fragen gehabt. Zum einen war uns aufgefallen, dass das Matching in Bezug auf das Charakteristikum Alter anscheinend nicht so

ganz gut funktioniert hat. Unser Eindruck war, dass nachträglich ein bisschen an dem Caliper-Wert geschraubt wurde. Vielleicht können Sie dazu etwas sagen, auch zu der Auswahl des Caliper-Wertes 0,2. Wir kennen in der Regel 0,25. Eigentlich würden wir uns wünschen, dass das prospektiv festgelegt wird. Dieser Part würde uns interessieren, weil unser Eindruck leider war, dass der Caliper-Wert unter 2 abgesenkt wurde, um eine gute Balanciertheit in dem gematchten Datensatz zu erreichen. Das hat Fragen aufgeworfen.

Vielleicht noch zu dem Punkt mit den Sensitivitätsanalysen. Wir haben das auch in der 19-43 beschrieben. Grundsätzlich wünschen wir uns Sensitivitätsanalysen mit anderen Matching-Algorithmen, anderen Caliper-Werten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann behandeln wir diesen Block. Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Schwenke, bitte.

Herr Dr. Schwenke (Biogen): Ich versuche das zu beantworten. In der Tat gibt es keinen prä-definierten Analyseplan. Was wir uns angeschaut haben, war: Welche Methode ist für diese Daten ein sinnvoller Ansatz? Da sind wir zum Greedy Matching, mit Eins-zu-eins-Matching gekommen, was ein übliches Verfahren ist. Der Caliper-Wert von 0,2 ist nicht unüblich. Der wird häufig verwendet. Das ist ein Wert, den man verwenden kann. Insbesondere ist es so: Wenn man den Caliper-Wert kleiner setzt, kommt man zu besseren Matches. Das heißt, wenn man ihn auf 0,25 setzt, dann erlaubt man ein bisschen mehr Abweichung, bei 0,2 erlaubt man weniger Abweichung zwischen den Paaren, sodass man genauere Matches bekommt. In der Tat, beim Alter – das haben wir auch dokumentiert – war mit dem Caliper von 0,2 die Anpassung nicht so gut, sodass wir den Caliper heruntermgesetzt haben auf 0,19, sodass das Matching besser funktioniert hat. Letztendlich kommen wir dahin, dass bei dem Eins-zu-eins-Matching fast die Hälfte der Patienten aus beiden Studien in das Matching eingehen konnte, das heißt, wir relativ robuste Ergebnisse haben. Die Population am Anfang war sehr unterschiedlich, aber es wurde ein wirklich guter Match gefunden. Die Baseline-Charakteristika, auch die Verteilung der Confounder war so gut, dass man einen robusten indirekten Vergleich machen kann.

Sie haben noch gefragt, wie es mit den Sensitivitätsanalysen aussieht. Wir haben auf der einen Seite eine Regressionsanalyse gemacht, die auf allen Patienten basiert, das heißt auf dem gesamten Patientensatz. Es sind knapp 1.000 Patienten aus der EVOLVE-MS-1 und gut 900 aus der DECIDE-Studie. Somit hat man wirklich eine völlig andere Methode, um zu prüfen: Wie robust sind die Ergebnisse des indirekten Vergleichs? Hier sieht man, dass die Punktschätzer, wenn man die nebeneinanderstellt, sehr ähnlich sind, und zwar über alle Endpunkte hinweg. Sie hatten es beschrieben. Wir haben es im Dossier für die Schübe gemacht, in der Stellungnahme für die anderen Endpunkte nachgereicht. Wenn man daneben den naiven Vergleich setzt, der auf sämtliches Matching, auf sämtliche Adjustierung verzichtet, sehen wir selbst da Punktschätzer, die relativ nahe an dem sind, was wir auch bei der Regressionsanalyse und bei dem PS-Matching sehen. Das heißt, so viel Adjustierung passiert eigentlich für den Behandlungseffekt gar nicht. Andersherum gesagt: Der naive Vergleich liefert sehr ähnliche Werte zu dem, was wir nach Matching sehen. Auch da sehen wir, dass die Ergebnisse relativ robust sind. Das heißt, wir können davon ausgehen, dass die Ergebnisse belastbar sind.

Sie haben es angesprochen: andere PSM-Methoden. Wir haben uns etwas anderes angeschaut, und zwar das Optimal-Matching. Allerdings haben wir da gesehen, dass sehr viel mehr Patienten dann nicht gematcht werden können. Das soll heißen, wir haben dann noch weniger Patienten, die in die Analyse eingehen können, was zur Folge hat, dass erstens die Power fehlt, um Ergebnisse zu zeigen, und dass zweitens die Population sehr viel kleiner wird, sodass man weniger belastbare Ergebnisse hat. Dann ist die Frage: Was macht man? Geht man auf Matching-Verfahren, die weniger Patienten haben, oder geht man auf ein völlig anderes Verfahren wie die Regressionsanalyse, in die man alle Patienten hineinnehmen

kann? Wir haben beschlossen: Das ist die vernünftige Sensitivitätsanalyse, um die Robustheit zu zeigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwenke. – Frau Preukschat.

Frau Dr. Preukschat: Vielen Dank für die Erläuterung. – Wir sehen grundsätzlich das Problem auch dieser Regressionsanalyse. Hier sind alle Patienten enthalten. Wie eingangs schon ausführlich diskutiert, sind es zu einem großen Teil Patienten, die hochaktiv und vorbehandelt sind – das ist keine so große Gruppe –, und die Vorbehandelten mit Umstellungsindikation. Deshalb sind jegliche Sensitivitätsanalysen, die auf die Gesamtpopulation der DECIDE abzielen, für uns schwierig. Was die gematchte Population angeht, ist die Frage, wie die Confounder in der Lage sind, die Unsicherheit zu adressieren. Sie hatten einen Confounder gewählt, Krankheitsschübe in den letzten 12 Monaten. Vielleicht könnten Sie erklären, warum Sie sich für diese Operationalisierung entschieden haben. Das wäre die Frage an den Hersteller.

Die Frage an die Kliniker. Ich habe nach Sichtung der Leitlinie den Eindruck, dass für die Therapieentscheidung vornehmlich eine Einschätzung zu den Krankheitsschüben in den letzten zwei Jahren relevant ist. Vielleicht könnte dazu von klinischer Seite Stellung genommen werden, was die Operationalisierung der Confounder, Anzahl der Schübe, angeht. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Fangen wir mit Herrn Faissner an. Herr Dr. Faissner, bitte.

Herr Dr. Faissner (KKNMS): Vielen Dank. – Um die Leitlinie gibt es innerhalb des letzten Jahres einiges an Diskussionen, sowohl, was die Position der einzelnen Substanzen angeht, als auch, was die Stufentherapien angeht bzw. die Eingruppierung in verschiedene Substanz- und Effektivitätsklassen. Das ist ein Punkt, der noch nicht zu Ende diskutiert ist, wo es in den nächsten Jahren wahrscheinlich noch Anpassungen geben wird. Was sicherlich richtig ist, ist, dass die Schubaktivität nicht nur der aktuellen Situation von Relevanz ist, sondern schon das, was in den letzten ein, zwei Jahren an Schubaktivität aufgetreten ist. Bei diesem Punkt würde ich dem beipflichten, was Sie gerade gesagt haben, Frau Preukschat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzungen seitens des pU? – Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Biogen): Das ist der eine Punkt: Welche Confounder spielen eine Rolle? Was wir gemacht haben, war eine komplette Selektion, eine Informationssuche von Confoundern. Die wurde von einem Experten aus der Klinik konsolidiert. Da ist der potenzielle Confounder mit den 12 Monaten hineingekommen. Als Methodiker kann ich gar nichts dazu sagen, ob das vernünftig ist oder nicht. Ich muss mich auf die Mediziner verlassen. Das war das, was wir als Feedback von dem Experten aus der Klinik bekommen haben. Somit können wir sagen: Aus unserer Sicht scheint das ein vernünftiger und valider Confounder zu sein, um dafür zu matchen.

Das andere war die Frage zur Regressionsanalyse, Frau Preukschat, die Sie angesprochen haben, nämlich dass da die hochaktiven und die Patienten, die vorbehandelt sind und Interferone in der DECIDE-Studie bekommen haben, eingeschlossen waren. Bei den Hochaktiven ist die Frage – das hat Frau Feghelm schon angesprochen –, welche Definition von hochaktiv man nimmt. Bei den mit Interferon Vorbehandelten ist das ein bisschen einfacher. Da stellt sich die Frage: Was würde in der Regressionsanalyse, wenn wir die mit Interferon vorbehandelten Patienten herausnehmen würden, passieren? Wir haben das nicht gerechnet. Das kann man natürlich rechnen. Es sind relativ wenige. Dafür sind die Effekte relativ groß. Somit stellt sich die Frage: Wie viel Unsicherheit steckt da drin? Denn wir haben für alle möglichen Confounder adjustiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwenke. – Frau Preukschat.

Frau Dr. Preukschat: Das wären Daten, die uns schon interessiert hätten. Ohne Kenntnis dieser Daten kann ich dazu nichts sagen. – Noch einmal zur Confounder-Auswahl. Wir sind

mit der Confounder-Auswahl nicht wirklich zufrieden. Das haben wir auch beschrieben. Wir haben ein bisschen Sorge, inwieweit alle relevanten Beobachtungsstudien gefunden wurden. Das will ich wegen der Vielzahl der Argumentationspunkte nicht weiter vertiefen wollen. Der Confounder „Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten“ ist mir wichtig. Mein Eindruck von der Auswahl der Confounder ist, dass sie, basierend auf Karim und Sichtung von Subgruppenanalysen aus Nutzenbewertungsverfahren und dem Berichtsplan, eine Auswahl an Confoundern getroffen haben und den so definiert haben, als Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten, und diese quasi selektierte Auswahl dem externen Sachverständigen vorgelegt haben, quasi mit der vorgegebenen Operationalisierung. Mein Eindruck ist, dass mit dem externen Sachverständigen keine Diskussion darüber stattgefunden hat, ob vielleicht 24 Monate geeigneter gewesen wären. Vielleicht können Sie zu dem Vorgehen der Confounder-Auswahl etwas sagen und ob mein Eindruck richtig ist, dass dem externen Sachverständigen eigentlich nur die Auswahl der schon identifizierten und von Ihnen selektierten Confounder vorgelegt wurde. Zum Beispiel wäre ein Subtyp der MS etwas gewesen, was die Hochaktiven adressieren würde. Ich habe den Eindruck, das wurde gar nicht mehr zur Auswahl vorgelegt, weil von Ihrer Seite von vornherein gesagt wurde: Das sind unsere Confounder mit unserer Operationalisierung. Da würde mich interessieren, wie genau der Auswahlprozess vonstattengegangen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Wer möchte dazu antworten? – Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Biogen): Erst einmal zur Confounder-Selektion insgesamt. In einem ersten Schritt haben wir per Handsuche die Publikation von Karim et al. von 2020 gefunden, also relativ aktuell. Da sind 39 Studien bezüglich Confounder evaluiert worden. Wir haben ein Update der Literaturrecherche gemacht, um zu prüfen: Was ist danach noch an Evidenz dazugekommen? Es ist nichts dazugekommen. Somit haben wir uns auf diese Publikation von Karim fokussiert. Wir haben in die Nutzenbewertungsverfahren zur MS geschaut, die beim G-BA gelaufen sind. Wir haben uns insbesondere die Subgruppenanalysen angeschaut. Wir haben natürlich nur die Evidenz verfügbar, die in den Dossiers berichtet wurde, und auch die Subgruppenanalysen, die berichtet wurden. In vielen Fällen sind nur die 12 Monate vor Baseline bekannt. Das heißt, viel mehr kann man nicht aussagen, nicht in allen Fällen; das sehen wir auch so. Die 12 Monate sind in jedem Fall ein wichtiger Zeitraum. Wir haben in den Berichtsplan des IQWiG geschaut, wie die Nutzenbewertung in dieser Zeit durchgeführt wird, haben das konsolidiert und dem Experten aus der Klinik vorgelegt. – Vielleicht darf ich an meine Kollegin Frau Feghelm übergeben, wie die Diskussion mit dem Experten aus der Klinik gelaufen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwenke. – Frau Feghelm, bitte.

Frau Feghelm (Biogen): Von meiner Seite zwei Ergänzungen. Die Auswahl der 12 Monate ergab sich aus genau dieser Recherche. Sowohl in Karim et al. und der Aktualisierung als auch in dem, was wir auf G-BA-Seite abgeglichen haben, waren 12 Monate vorgegeben und so spezifiziert. Das war das, was wir zusammengestellt hatten.

Die zweite Frage, die Sie gestellt haben, war bezüglich der Hochaktivität. Das ist diskutiert worden. Das ist in der Confounder-Auswahl für das konkrete Produkt, um das es geht, DRF, nicht diskutiert worden, weil nach unserem Verständnis DRF für Hochaktive nicht indiziert ist. So lesen wir es aus den Leitlinien. Wir haben auch Ihren Bericht so verstanden, dass Sie dem folgen können. Von daher haben wir das quasi per se hier weggelassen, nicht weil es nicht wichtig ist, sondern weil es in diesem Indikationsgebiet und in der Zielpopulation nicht vorkommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Feghelm. – Frau Preukschat.

Frau Dr. Preukschat: Es ist natürlich völlig richtig, dass die hochaktiven Unvorbehandelten nicht zur Fragestellung gehören. Das Problem ist aber, dass Sie in der DECIDE welche drin

haben. Deshalb war für mich die Frage, inwieweit die Confounder-Adjustierung das vielleicht ausgleicht. In Bezug auf die Operationalisierung des Confounders Krankheitsschübe bin ich noch nicht wirklich überzeugt. In einigen vergangenen Nutzenbewertungsverfahren haben wir durchaus die Anzahl an Schüben in den letzten zwei Jahren vor Studienbeginn angeschaut. Das hängt auch davon ab, was in den jeweiligen Studien vorliegt. Ich denke, dass es aussagekräftiger gewesen wäre, um die möglichen Unterschiede zwischen DECIDE und EVOLVE in der gematchten Population zu adressieren. Grundsätzlich komme ich immer wieder zurück auf die eingangs beschriebene Problematik, dass ein relevanter Anteil von Patienten in der DECIDE ist, die nicht zur Fragestellung gehören, die potenziell mehr Schübe haben. Ich glaube, so kann man es zusammenfassen.

Ich habe noch zwei letzte Fragen. Wir haben in einem weiteren Bullet in der Dossierbewertung geschrieben, dass aus dem Programmcode ersichtlich wurde, dass unterschiedlich definierte Populationen zur Auswertung der Nutzen- und Schadenendpunkte verwendet wurden, was nicht der Angabe im Modul 4 entspricht. Vielleicht kann der Hersteller dazu etwas sagen, vielleicht auch dazu, warum die Studie ATTAIN ausgeschlossen wurde. Das ist uns nicht 100-prozentig klargeworden. – Danke schön.

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

Herr Dr. Schwenke (Biogen): Vielleicht fange ich mit der Population an. Was wir schon gemacht haben, ist, wie das üblich ist, für die Wirksamkeitsendpunkte, das Full Analysis Set zu nehmen und für die Safetyendpunkte, für die Sicherheitsendpunkte die sogenannte Sicherheitspopulation. Ist es das, was Sie meinten? Ich bin mir nicht ganz sicher.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Preukschat.

Frau Dr. Preukschat: Genau. Das war in Modul 4 anders beschrieben. Dann hat sich das jetzt geklärt, danke.

Herr Dr. Schwenke (Biogen): So ist es gelaufen, genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Feghelm.

Frau Feghelm (Biogen): Ich antworte auf die zweite Frage, bezüglich der ATTAIN-Studie. Grundsätzlich haben wir ein ganz wichtiges Kriterium für den Ausschluss genommen. Das ist der Zeitraum, in dem Studien stattgefunden haben. Zusätzlich haben wir bei der ATTAIN eine Extensionsstudie, die wir aus methodischen Gründen ausgeschlossen haben. Beides trifft auf diese Studie zu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Faßhauer, Patientenvertretung.

Frau Dr. Faßhauer: Ich hätte eine Frage zur Extension. Fünf Wochen für eine vergleichende Studie zwischen den beiden Fumaraten sind eine sehr kurze Zeit. Es ist bekannt, dass gastrointestinale Nebenwirkungen, auch Flush-Symptomatik, sich in der Regel nach einigen Wochen – früher wurde von vier Wochen gesprochen – stabilisieren, verbessern. Haben Sie Zahlen, wie das anhaltend nach dem Verlauf dieser fünf Wochen weitergegangen ist? Gibt es Extensionsdaten oder nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Faßhauer. – Es gibt eine Wortmeldung von Herrn Sedlmeier. Bitte schön, Herr Sedlmeier.

Herr Dr. Sedlmeier (Biogen): Die Patienten aus der EVOLVE-MS-2, die Sie ansprechen, die fünfwöchige Head-to-Head-Studie von DRF gegenüber DMF, konnten in die Fortsetzungsstudie EVOLVE-MS-1 aufgenommen werden, wo die gastrointestinalen Nebenwirkungen weiter beobachtet werden. Wie Sie schon angesprochen haben, Flush und gastrointestinale Ereignisse treten früh im Behandlungsverlauf, im Wesentlichen im ersten Monat, auf. Der fünfwöchige Zeitrahmen wurde gewählt, um das Nebenwirkungsprofil von DRF gegenüber DMF zu charakterisieren. Eine weitere Verlängerung der Beobachtungszeit hätte gerade hinsicht-

lich der Differenzierung gegenüber diesen beiden Nebenwirkungen keine zusätzliche Evidenz gebracht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Dr. Faissner.

Herr Dr. Faissner (KKNMS): Vielen Dank. – Ich finde es sehr schön, dass die EVOLVE-MS-2-Studie angesprochen worden ist. Sie ist vorher in der Diskussion schon genannt worden. Das ist etwas, was wir im Rahmen des Kompetenznetzwerks diskutiert haben, weil es um die Frage des Zusatznutzens geht und im Vorfeld Studien ausgeschlossen worden sind, die kürzer als 12 Monate sind. Das finden wir bedauerlich, weil sich gerade diese Studie mit der Frage der Nebenwirkungen beschäftigt, sprich: Nebenwirkungen von Diroximelfumarat gegenüber Dimethylfumarat, und da Vorteile sieht. Deshalb würden wir anregen, dass man die EVOLVE-MS-2-Studie, die gerade Nebenwirkungen in der Frühphase der Behandlung adressiert, zur Nutzenbewertung heranzieht. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Faissner. – Frau Faßhauer, ist Ihre Frage beantwortet?

(Frau Dr. Faßhauer: Ja, danke!)

Frau Preukschat, hatten Sie noch etwas?

Frau Dr. Preukschat: Wir können den Ausschlussgrund für die ATTAIN leider nicht ganz nachvollziehen. Sie hatten gesagt, das eine ist der Studienzeitraum. Das kann ich nicht ganz verstehen. Das ist eine Studie, die nach der ADVANCE initiiert wurde. Auch das Argument mit der Extensionsstudie kann ich nicht ganz nachvollziehen. Wir haben in der Fragestellung sowohl vorbehandelte als auch nicht vorbehandelte Patienten. Vielleicht können Sie dazu noch ausführen, damit wir das ein bisschen besser verstehen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte, wer kann antworten? – Herr Sedlmeier.

Herr Dr. Sedlmeier (Biogen): Die ATTAIN war die Verlängerungsstudie der ADVANCE-Studie, wo Patienten, die in ADVANCE eingeschlossen worden sind, weiterhin mit Interferon behandelt wurden. Vom Studienzeitraum her: Die ADVANCE-Studie hat 2010 gestartet. Deswegen haben wir die DECIDE-Studie genommen, die wegen der Zeit enger an der EVOLVE-MS-1-Studie war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sedlmeier. – Frau Preukschat.

Frau Dr. Preukschat: Ich bin noch nicht 100-prozentig überzeugt, aber ich nehme das so zur Kenntnis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir nehmen es zur Kenntnis. Gibt es weitere Fragen? – Herr Rasch, bitte.

Herr Dr. Rasch (vfa): Vielen Dank. – Vielleicht erlauben Sie mir zum Schluss eine etwas generelle Anmerkung. Wir haben immer wieder solche Diskussion auch zusammen mit Herrn Schwenke zu Studienrecherche, zu Matching-Verfahren, zu der Confounder-Selektion. Das sind alles berechnete, nachvollziehbare Punkte, die eine Diskussion verdienen. Es war heute eine konstruktive Diskussion. Insofern ist das wirklich kein Vorwurf. Aber es ist am Ende noch nie gelungen, solche Matching-basierten Vergleiche im Rahmen der Nutzenbewertung zur Berücksichtigung zu bringen. Da stellt sich aus der Industrie die Frage, wie zielführend es überhaupt ist, solche Vergleiche anzustreben, wenn sie am Ende nie erfolgreich sind. Es wäre wirklich nur ein Appell an alle Beteiligten auch in die Zukunft. Es wäre wünschenswert, dass es weiterhin einen produktiven Austausch gibt, sodass es am Ende möglich ist, solche Vergleiche zur Auswertung zu bringen und die verfügbare Evidenz zu berücksichtigen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Rasch. Wir nehmen das zur Kenntnis und zu Protokoll. – Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Ich gebe dann Frau Patel das Schlusswort.

Frau Patel (Biogen): Vielen Dank. – Wir halten unseren gematchten indirekten Vergleich für methodisch robust genug, um einen Zusatznutzen abzuleiten. Wir hätten auch gar nichts einreichen können. Das haben wir nicht gemacht. Wir haben uns schon sehr bemüht, die bestmögliche Evidenz einzureichen. Die vielen Analysen und Sensitivitätsanalysen zeigen gleichgerichtete positive Effekte von DRF und stufen das Verzerrungspotenzial dennoch konservativ als hoch ein. Somit leiten wir einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, mindestens beträchtlich, ab. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Patel! Herzlichen Dank an alle, die sich an der Diskussion beteiligt haben! Herzlichen Dank an Dr. Faissner, der uns als Experte aus der Klinik zur Verfügung gestanden hat! Frau Patel, wir bekommen diese Woche noch Post von Ihnen – das haben sie angekündigt –, damit wir die Brieffreundschaft aufleben lassen können. Ich wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, einen schönen Tag.

Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 14:26 Uhr