

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Teriflunomid

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. Februar 2014
von 13.50 Uhr bis 15.30 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Genzyme GmbH/Sanofi-Aventis Groupe:**

Herr Prof. Dr. Paar
Herr Dr. Rosin
Herr Schinzel
Frau Dr. Sommer

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Biogen Idec GmbH:**

Frau Medori
Frau Kunz

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

Herr Bahr
Herr Dr. Erdmann

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

Frau Dr. Osowski

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

Frau Moser
Frau Neidhardt

Angemeldete Teilnehmerinnen für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Frau Prof. Dr. Gundert-Remy
Frau Dr. Köberle

Angemeldeter Teilnehmer für die **Nervenfachärztliche Gemeinschaftspraxis Ulm:**

Herr. Dr. Lang

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Münster (UKM):**

Herr. Prof. Dr. Wiendl

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Teva GmbH:**

Herr Tracik
Herr Brandenburg

Angemeldeter Teilnehmer des **KH Bad Mergentheim:**

Herr Prof. Dr. Mäurer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **ratiopharm GmbH:**

Herr Prof. Dr. Schmitt
Herr Glanemann

Angemeldeter Teilnehmer der **Charité – Universitätsmedizin Berlin:**

Herr Prof. Dr. Paul

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Wilken
Frau Dr. Dörner

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

Herr Dr. Dintsios
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13.50 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zu unserer heutigen mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren zur frühen Nutzenbewertung von Teriflunomid, einem oralen MS-Mittel. Basis des Stellungnahmeverfahrens war eine Dossierbewertung des IQWiG, das zu dem Fazit gekommen ist, dass in einer Betrachtung positiver und negativer Effekte dem hier zur Bewertung anstehenden Wirkstoff kein Zusatznutzen zugebilligt werden könne. Die negativen Effekte, die das IQWiG möglicherweise gesehen hat, sind nach dessen Einschätzung geeignet, die positiven Effekte zu überwiegen – eine Bewertung, die natürlich nicht zu unserem Erstaunen auf Widerspruch bei dem pharmazeutischen Unternehmer und bei anderen gestoßen ist. Wir haben deshalb eine ganze Reihe von Stellungnahmen im Stellungnahmeverfahren bekommen, zum einen der Genzyme GmbH als Teil der Sanofi-Aventis Groupe, zum anderen von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, zum Weiteren von Herrn Professor Chan von der Neurologischen Klinik des St.-Josef-Hospitals, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, von Herrn Professor Mäurer, Neurologische Klinik Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim, von Herrn Professor Paul, der die Abteilung und Arbeitsgruppe NCRC hier an der Charité, Universitätsmedizin Berlin, vertritt, von Herrn Professor Wiendl, Klinik für Allgemeine Neurologie am Universitätsklinikum Münster, von Herrn Dr. Lang, Nervenfachärztliche Gemeinschaftspraxis Ulm, von Herrn Dr. Becker, Arzt für Neurologie, der eine neurologische Schwerpunktpraxis betreibt und ein Prüfarzt in Hamburg ist, wir haben weiterhin Stellungnahmen von der Biogen Idec GmbH, der medac Pharma GmbH, der Merck Serono GmbH, der Novartis Pharma GmbH, von ratiopharm, der Teva GmbH, vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller und vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie.

Heute bei der Anhörung sind erschienen – ich bitte diejenigen, die nicht da sind und die ich aufrufe, laut zu schreien, damit wir den Überblick haben; ich versuche es irgendwie nachzuhalten – für Genzyme Herr Professor Paar – ihn habe ich gesehen; ein ständiger Gast bei Anhörungen –, Herr Dr. Rosin – auch vom Gesicht und namentlich bekannt –, Herr Schinzel und Frau Dr. Sommer, von Biogen Frau Medori und Frau Kunz, von medac Herr Bahr – der war heute Morgen auch schon da; er sitzt immer noch auf dem gleichen Stuhl – und Herr Dr. Erdmann – auch noch da –, von Merck Serono Frau Dr. Osowski, von Novartis Frau Moser und Frau Neidhardt, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Frau Professor Gundert-Remy und Frau Dr. Köberle, Herr Dr. Lang, Herr Professor Wiendl, von Teva Herr Tracik und Herr Brandenburg, Herr Professor Mäurer vom Krankenhaus Bad Mergentheim, von ratiopharm Herr Professor Schmitt und Herr Glanemann, von der Charité Herr Professor Paul, vom BPI Herr Dr. Wilken und Frau Dr. Dörner sowie vom vfa Herr Dintsios und Herr Rasch. Damit haben wir die Anwesenheit festgestellt.

Der guten Ordnung halber wieder der übliche Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb bitte vor jedem Wortbeitrag den Namen, entsendende Institution, Unternehmen, Praxis, Klinik oder Institut nennen, für das Sie sprechen.

Mein Vorschlag wäre wie üblich, dass der pharmazeutische Unternehmer – ich nehme an, Herr Professor Paar – einleitend auf die in der Dossierbewertung des IQWiG adressierten kritischen Punkte eingeht. Sie kennen das Verfahren schon. Bitte nicht noch einmal alles vortragen, sondern wirklich die Punkte, die hier zentral im Raum stehen, und das ist als zentrale im Raum stehende Fragestellung der Zusatznutzen versus möglicherweise negative Effekte des Arzneimittels. Daraus abgeleitet würden wir dann die weiteren Punkte besprechen. Herr Professor Paar, Sie haben das Wort, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi): Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich möchte kurz drei Vorbemerkungen machen, und dann komme ich in der Folge in der Tat zu den Punkten, die Sie, Herr Hecken, gerade vorgeschlagen hatten. Erstens. Die Multiple Sklerose ist die häufigste neurologische Erkrankung, die im jungen Erwachsenenalter zu einer bleibenden Behinderung und vorzeitigen Verrentung führt. Die krankheitsmodifizierende Therapie ist in Bezug auf Reduktion der Krankheitsschübe und Verlangsamung der Behinderungszunahme absolut essenziell. Die Arzneimittel, die zur Behandlung der Multiplen Sklerose eingenommen werden, müssen – einfach aufgrund der Erkrankung, weil sie chronisch ist – über Jahre bis Jahrzehnte eingenommen werden. Bei dieser chronischen Einnahme spielt das Schlagwort Therapieadhärenz eine entscheidende Rolle. Die Patienten werden also eine Therapie, bei der sie zum Beispiel injizieren müssen, unter Umständen früher absetzen als eine Tabletten-therapie; ich werde gleich noch darauf eingehen.

Die Zulassung für dieses neue Produkt, für Aubagio/Teriflunomid, ist von der EMA eine Erstlinienzulassung geworden. Wie bei allen Arzneimitteln werden auch bei diesem neuen Arzneimittel die Patienten im Moment auf der Packung ein schwarzes Dreieck finden. Dieses schwarze Dreieck bedeutet: Dieses Arzneimittel unterliegt einem Risikominimierungsplan. Wir haben jetzt die Einjahresdaten zur Anwendung von Teriflunomid in den USA bei der FDA eingereicht, also den ersten Sicherheitsbericht. Erfreulicherweise sind bisher keine neuen Nebenwirkungen in die Fachinformation aufzunehmen gewesen. Die Zahl der jetzt beobachteten Patientenjahre aus Pharmakovigilanzsicht hat sich seit der Einführung von Teriflunomid in verschiedenen Ländern der Welt im Vergleich zu Phase III der klinischen Prüfung verdoppelt. In Deutschland wird die Verträglichkeit durch unsere Pharmakovigilanz in Frankfurt natürlich regelmäßig überwacht, und Gott sei Dank gibt es bisher keine neuen Nebenwirkungen, die nicht in der Fachinformation gelabelt wären.

Aubagio wird als eine Tablette eingenommen. Es ist damit eine Alternative zu Interferon. Ich selber kenne Interferon nicht aus der Behandlung der Multiplen Sklerose. Herr Kollege Rosin ist Neurologe, er kann später mehr dazu sagen. Ich kenne es aus der Behandlung der Hepatitis C, und dort sind eine der häufigsten Nebenwirkungen die grippeähnlichen Symptome. Viele Patienten, die ich damals in Bonn betreut habe, musste man sehr gut aufklären, damit sie nicht nach zwei oder drei Injektionen wegen Nebenwirkungen, einfach aus Schreck über dieselben, eine Therapie vielleicht unterbrechen.

Für jeden, der langjähriges Spritzen verordnet, kommt, glaube ich, der Moment, dass ein Patient vor einem sitzt und sagt: Herr Doktor, ich kann das irgendwie gar nicht mehr spritzen, ich finde gar keine Stelle mehr, ich komme damit nicht zurecht. – Das ist in der Tat für eine langjährige Therapie mit Spritzen ein Problem. Wir sehen – da stimmen wir mit der EMA überein – einen klaren patientenrelevanten Zusatznutzen, dass diese Therapie jetzt als eine orale Therapie durchgeführt werden kann. Wir hatten schon viele Anhörungen in diesem Raum. Die Schwierigkeit, jetzt zweifelsfrei zu beweisen, dass eine Tablette besser ist als eine Spritze, ist schwierig. Ich glaube nach wie vor, dass das nicht wirklich geht. Wenn man einen Placebo als Spritze injiziert, dann setzt man trotzdem eine Spritze, und wie soll man dann am Ende zeigen, dass eine Spritze weniger angenehm als eine Tablette ist? Diese methodischen Schwierigkeiten bleiben auch in diesem Fall bestehen.

Wenn man sich die öffentliche Zulassungsentscheidung der EMA – die macht es inzwischen genauso wie IQWiG und G-BA, und das ist auch sehr begrüßenswert – anschaut, dann findet man auf der Website der EMA und auch gerade in dem für den Patienten verständlichen Teil drei Hinweise. Das eine ist das Statement, dass es ein Vorteil sei, dass die Behandlung oral durchgeführt werden kann. Das zweite ist die Feststellung einer relevanten klinischen Wirksamkeit zur Behandlung der Multiplen Sklerose sowohl in Bezug auf Reduktion der Krankheitsschübe als auch in Bezug auf Verzögern des Fortschreitens der Behinderung. Drittens gibt es ein Statement der EMA, dass die Wirksamkeit von Aubagio derjenigen von anderen MS-Therapien gleichwertig sei.

Wenn ich das zusammenfasse, entspricht das auch dem, was wir in dem Dossier vertreten haben: der eine Punkt, gleich wirksam, der zweite, patientenrelevanter Vorteil, da es eine Therapie mit Spritzen ersetzen kann, weiter, was wir im Dossier auch dargestellt haben – Herr Hecken hat es vorgetragen –, dass wir meinen, insgesamt in der Saldierung der Nebenwirkungen gibt es noch einmal einen Vorteil. Daher haben wir in der Summe für einen Zusatznutzen plädiert.

Warum kommt jetzt das IQWiG zu einer etwas anderen Bewertung, in diesem Fall keiner dramatisch anderen, aber insgesamt doch schon einer etwas anderen Bewertung? Das liegt nach unserer Interpretation – ich bin froh, dass wir heute noch einmal diskutieren können – zum einen natürlich daran, dass wieder hauptsächlich nur über die direkte Vergleichsstudie bewertet worden ist – wir kennen das aus anderen Verfahren –, dass die indirekten Vergleiche nicht in dem Maße herangezogen worden sind, wie wir es jetzt vorgeschlagen hätten. Wir waren eigentlich in der jetzigen Situation bei diesem indirekten Vergleich insgesamt gesehen aus statistischer Sicht – auch das können wir sicher noch diskutieren – sehr optimistisch, dass er akzeptiert worden wäre, es ist jetzt aber wieder nicht passiert. Wenn man die Rate der Ablehnung der indirekten Vergleiche – wir haben das im Verlauf des letzten Jahres analysiert – betrachtet, so stellt man fest: Die überwiegende Zahl oder fast alle indirekten Vergleiche werden abgelehnt. Das führt aus unserer Sicht sicher dazu, dass man sich nicht alle Evidenz zunutze macht. Das unterscheidet nach unserer Beobachtung IQWiG und EMA wirklich nicht ganz unerheblich.

Das Zweite. Das IQWiG stellt fest, dass nicht auszuschließen sei, dass Aubagio schlechter als Interferon sei. Das stimmt, aber das stimmt ehrlich gesagt nur halb. Auch diese Studie hat ein Konfidenzintervall. Das Konfidenzintervall hat zwei Seiten. Ich könnte genauso sagen, dass es nicht auszuschließen ist, dass unter Aubagio 38 Prozent weniger Schübe pro Jahr stattfinden und dass 56 Prozent weniger eine Behinderungsprogression haben als unter Interferon. Ich persönlich fände es extrem fair, wenn man gerade in einer solchen Situation auch formulieren würde: Es kann sowohl ein negativer als auch ein positiver Effekt gegenüber Interferon nicht ausgeschlossen werden – das ist nämlich das, was uns dieses Konfidenzintervall statistisch sagt.

Zur Saldierung der Nebenwirkungen habe ich etwas gemacht – damit will ich niemanden provozieren – und habe dazu das „beträchtlich“ und „gering“ in Zahlen übersetzt. Ich habe einfach einmal ein Zahlenspiel gemacht. Wir könnten jede Zahl einsetzen. Wir haben in den Studien zweimal die Vermeidung von „beträchtlichen“ Nebenwirkungen gesehen. Dies nehme ich jetzt auf die Habenseite. Wenn ich daraus $3 + 3$ mache, dann wäre ich auf der Habenseite bei 6, und wenn ich für „gering“, also auf der Seite, auf der mehr Nebenwirkungen sind, eine 1 einsetzen und wieder eine 3 für „beträchtlich“, dann komme ich auf $6 - 4 = 2$. Wir könnten jede andere Zahl nehmen. Wenn ich zweimal „beträchtlich“ habe und auf der andere Seite einmal „beträchtlich“ und „gering“ habe, dann komme ich aus unserer Sicht doch zum Ergebnis, dass auch bei Saldierung der Nebenwirkungen insgesamt, weil ich öfter „beträchtlich“ vermeide als mir „beträchtlich“ einfange, wenn ich es einmal so flapsig sagen darf, am Ende ein Zusatznutzen übrig bleiben müsste. – Dies wären meine Punkte zur Einführung. Ich freue mich auf die Diskussion.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Paar. – Gibt es zu diesem Einleitungsstatement Fragen, Anmerkungen? – Keine. Dann können wir zu den Einzelpunkten gehen. Wir haben neben der Bewertung durch das IQWiG eine Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die sich auch mit einigen Punkten kritisch auseinandersetzt, die Herr Professor Paar eben adressiert hat. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft hat im Gegensatz zu Ihnen, Herr Professor Paar, die Ablehnung der indirekten Vergleiche für gerechtfertigt gehalten, indem sie zum einen sagt, dass die eingeschlossenen Studien strukturell nicht vergleichbar sei-

en, und zum anderen, dass der Studienpool für die indirekten Vergleiche durch die Nichtberücksichtigung von Studien mit allen Arzneimitteln mit Interferon beta-1a unvollständig seien, also ein sachlicher Grund vorliegt, über den wir an dieser Stelle sprechen müssen. Des Weiteren hat die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – da liegen wir, glaube ich, gar nicht so weit auseinander – gesagt, es ist eben nicht möglich, einen Zusatznutzen für Morbidität sauber aus den Studien herauszulesen. Das ist, glaube ich, auch nicht der entscheidende Punkt. Der entscheidende Punkt ist: Ist möglicherweise bei gleichen Auswirkungen auf die Morbidität durch die Erhöhung der Compliance für den Patienten durch die orale Einnahme per se ein Vorteil gegeben? Dann adressiert die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft kritisch die Fragen der Patientenrelevanz zum Therapieversagen.

Ich glaube, das wären dann jetzt zwei, drei Punkte, über die wir zu Beginn sprechen und diskutieren könnten, auch aus Sicht derjenigen, die in der praktischen Versorgung mit diesem Wirkstoff konfrontiert sind. Dann könnten wir uns möglicherweise der Frage der Nebenwirkungen zuwenden. Wichtig wäre mir noch, dass die AkdÄ noch etwas dazu sagt, wie es um die Ablehnung der indirekten Vergleiche steht. Alleine aus der Anzahl der Ablehnungen, Herr Professor Paar, kann man nicht ableiten, dass das vielleicht nicht gerechtfertigt ist. Insofern ist das Prinzip der Häufigkeit sicherlich ein schönes Prinzip, aber es muss nicht immer das richtige sein. Darüber sollten wir uns zuerst unterhalten. – Frau Teupen, Sie hatten vorher noch eine Frage.

Frau Teupen: Ich habe noch eine Frage zur Adhärenz. Sie hatten es als einen patientenrelevanten Vorteil definiert. Man muss in der Tat nicht darüber diskutieren, ob Spritzen oder Tabletten ein Unterschied für den Patienten ist. Aber hier geht es um die Generierung von Zusatznutzen. Bei Fingolimod war das Design der Studie Double Dummy. Das ist ein solches Verfahren, das man dafür nutzt. War das in der Studie, die bewertet wurde, der TENERE-Studie, nicht angedacht, weil gegen Placebo untersucht wurde, oder hätte man diesen Effekt nicht sehen können? Wir wollen ja wissen, ob der patientenrelevante Nutzen eventuell aus anderen Dingen hervorgeht. Können Sie dazu noch etwas sagen?

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu? – Herr Rosin, bitte.

Herr Dr. Rosin (Sanofi): Den einen Punkt haben Sie schon genannt, und das hat Herr Paar schon ausgeführt: Spritze gegen Tablette. Den Vorteil der Spritze kann man dann natürlich nicht zeigen. Wir haben zwei große Phase-III-Studien gemacht, in denen viele der Fragestellungen, auf die Sie gerade eingegangen sind, beurteilt wurden. Insofern war die TENERE-Studie – das ist die Studie für den direkten Vergleich –, auf die Sie gerade angespielt haben, nicht in der Form durchgeführt worden, wie Sie es gerade vorgeschlagen haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ist das okay, Frau Teupen?

Frau Teupen: Und der Grund? Nur weil es andere Phase-III-Studien gab, oder?

Herr Dr. Rosin (Sanofi): Wie ich es gerade gesagt habe. In beiden Phase-III-Studien sind generische Instrumente auch zur Lebensqualität und viele zusätzliche Punkte beobachtet worden. In der TENERE-Studie ging es darum, wie man lebensnah in einem Design, das der klinischen Praxis sehr ähnlich ist, den Vorteil von Teriflunomid gegenüber Betainterferon zeigen kann. Insofern sind viele der Detailfragen, die Sie gerade angesprochen haben, hier nicht berücksichtigt worden.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi): Das war der Gedanke, den auch ich hatte. Ich glaube, dass es schon so sein kann. Ich kann es natürlich nicht beweisen, ich habe es auch ehrlich gesagt. Wenn ich eine Double-Dummy-Technik nehmen würde, würde ich natürlich auch immer wieder spritzen. Dann würde ich auch bei der Gruppe, die eigentlich keine Spritze kriegt, permanent eine Spritze setzen. Deswegen stelle ich es mir extrem schwer vor, das zweifelsfrei zu beweisen, was Adhärenz betrifft. Dies war der Gedanke, den ich eingangs genannt habe. Es wird in der Tat wahrscheinlich eine Lücke bleiben. Andererseits würde ich für sehr wahrscheinlich halten, dass die Adhärenz bei einer Spritze schlechter ist als bei einer Tablette, wenn insgesamt die Nebenwirkungen vergleichbar sind. In unserem Fall ist es noch ungünstiger, weil die Nebenwirkungen – auch das hatte ich ausgeführt – im Vergleich noch geringer sind. Insofern spricht viel dafür, dass es schon so sein kann, ohne – das habe ich ehrlich gesagt – dass ich das direkt beweisen kann.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Paar. – Vielleicht Frau Professor Gundert-Remy zur Fragestellung der Ablehnung der indirekten Vergleiche, die Sie ja für gerechtfertigt halten, dann zur Frage der Einschätzung des Zusatznutzens bei Morbidität, zu der Sie sagen, dass sich die Häufigkeit von Patienten mit bestätigtem Schub nicht signifikant von der Vergleichsgruppe unterscheidet. Sie hatten auch noch adressiert, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse möglicherweise auch deshalb infrage zu stellen sei, weil sie in der Zulassungsstudie im Prinzip eine Beschränkung auf Patienten haben, die im Score unter 5 liegen, das heißt, die ohne Hilfe und Rast 200 m noch gehen können. Sie sagen, es stellt sich die Frage, ob das, was hier an Ergebnissen generiert worden ist, möglicherweise auch auf schwerere Fälle übertragbar ist. Dies sind Fragen, die sich bei mir beim Lesen als kritische Fragen herausgestellt haben. Bitte schön, Frau Professor.

Frau Prof. Dr. Gundert-Remy (AkdÄ): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Wir haben zunächst einmal festzustellen, dass wir selbstverständlich akzeptieren – da gibt es keinen Zweifel –, dass Teriflunomid wirksam ist; das ist gar keine Frage. Es geht jetzt um die Frage: Wie ist es wirksam im Vergleich zu einer Therapie, die von allen einvernehmlich als vergleichbare Therapie definiert worden ist? Es gibt auch keinen Zweifel daran, dass bei dem direkten Vergleich die Studie zunächst einmal angelegt gewesen ist, zu zeigen, dass das neue Arzneimittel besser ist als das alte, also eine Überlegenheit. Diese Hypothese hat sich nicht bestätigen lassen. Es war – ich kann das leider nicht nachvollziehen, da uns der Prüfplan nicht zugänglich ist – nach meinem Verständnis der Publikation nicht geplant, hinterher zu testen, ob es gleich wirksam ist. Es ist jetzt eher im Sinne nicht einer konfirmatorischen, sondern explorativen Analyse gemacht worden. Heraus kommt, dass der Punktschätzer ein bisschen unter 1 liegt, also etwas schlechter als für einen Endpunkt ist, und dass wir breite Konfidenzintervalle haben. Die lassen sich in der Tat so interpretieren, dass es schlechter und auch besser sein könnte. Es ist, muss man sagen, eine sehr unbefriedigende Situation, die eine hohe Unsicherheit bei der Bewertung im Vergleich zeigt. Wir haben Schwierigkeiten, hier festzuhalten, dass es genügend gut formuliert ist, dass es gleich wirksam ist. Nun sollte durch einen indirekten Vergleich gestützt werden, dass die Wirksamkeit zumindest gleichwertig ist. Wir haben eine ganze Reihe von Punkten aufgeführt, warum wir diesen Vergleich durch starken Bias verzerrt finden. Meine Kollegin Frau Dr. Köberle hat sich sehr intensiv damit beschäftigt und wird einige Anmerkungen dazu machen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Köberle, bitte.

Frau Dr. Köberle (AkdÄ): Was den indirekten Vergleich angeht, so stimmt die AkdÄ der Einschätzung des IQWiG zu, dass wir sie für die Frage des Zusatznutzens nicht heranziehen können, weil nicht genügend Studien für das Interferon beta-1a eingeschlossen wurden, halt nur für die subkutane Applikationsform, nicht für die intramuskuläre. Gerade bei dem Vergleich zwischen den drei Stu-

dien, die herangezogen werden, PRIMS, TOWER und TEMSO, sehen wir eine unterschiedliche Patientenpopulation. Die diesen Studien zugrunde liegenden Diagnosekriterien sind unterschiedlich, die Erkrankungsdauer ist unterschiedlich, das Alter ist unterschiedlich. Von daher halten wir diese Population insgesamt für nicht vergleichbar.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser hatte sich gemeldet.

Herr Dr. Kaiser: Sie haben den spezifischen Punkt der Verwendbarkeit der indirekten Vergleiche angesprochen, und ich wollte auch darauf eingehen, dass Herr Paar wiedergegeben hat, dass die EMA davon ausgeht, dass die Substanzen hier gleichwertig sind. In dem EPAR ist sehr ausführlich dargestellt, wie sich eine einberufene Expertengruppe von Neurologen mit der Datenlage auseinandergesetzt hat. Diese einberufene Expertengruppe sagt, dass man eigentlich auf der Basis der vorhandenen Daten den indirekten Vergleich nicht methodisch rigoros durchführen kann. Sie sehen hier ein Problem, diese Daten zusammenzufassen. In der Schlussfolgerung sagen sie, bestenfalls ist Teriflunomid gleichwertig – bestenfalls. Sie sehen dort schon eine bestimmte Richtung. Die Neurologen reden auch von milder Wirksamkeit. Viele oder einige Neurologen dieses Panels haben vorgeschlagen, deswegen dieses Arzneimittel auf eine Gruppe mit einer mildereren Verlaufsform, einer mildereren Krankheitsschwere zum aktuellen Zeitpunkt zu beschränken. Das heißt, die von der EMA einberufene Gruppe von Neurologen hat hier zum einen sehr wohl das Problem gesehen, die Daten zusammenzufassen – sie haben es eben auch nicht gemacht –, zum anderen sagen sie, wenn, dann geht es in die Richtung, dass es höchstens gleichwertig ist.

Natürlich haben Sie formal methodisch recht. Man könnte auch sagen, genauso wenig ist ausgeschlossen, dass Teriflunomid nicht überlegen ist. Sie haben eben Zahlen von 32 und 42 Prozent genannt. Aber dazu gehört dann auch die Wahrheit, dass man die anderen Zahlen ebenfalls benennt; denn dann müsste man genauso gut schreiben, es ist nicht ausgeschlossen, dass Teriflunomid etwa 267 Prozent mehr Schübe verursacht. Das nämlich ist das Konfidenzintervall. Auf der einen Seite haben Sie, weil es statistisch nicht signifikant ist, natürlich nicht ausgeschlossen, dass Teriflunomid besser ist, aber das Konfidenzintervall geht viel mehr in die Richtung, dass es schlechter ist. Wenn Sie sich die Kaplan-Meier-Kurven, also die Überlebenszeitanalysen, anschauen, so sind sie konsistent in eine Richtung, dass es eher weniger wirksam ist, als dass es wirksamer ist. Dies ergibt sich, wenn Sie sich diese Analysen mit den Ereignissen, die über die Zeit auftreten, anschauen. Sie können – ich gebe Ihnen da völlig recht – statistisch nicht ausschließen, dass es auch besser ist. Aber ich denke, es ist sachgerecht, auch aufgrund Ihres Statements, in dem Dossier einen Zusatznutzen auf Basis von weniger Nebenwirkungen bei gleicher Wirksamkeit zu postulieren, zu sagen: Die eigentliche Voraussetzung „gleiche Wirksamkeit“ haben Sie mit der TENERE-Studie nicht nachgewiesen. Die weisen Sie übrigens auch nicht mit dem indirekten Vergleich nach, bei dem das Konfidenzintervall noch viel breiter wird.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Paar, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi): Zunächst einmal haben Sie absolut recht, indem Sie die Diskussion zitieren, und es ist auch gut, dass es genau so zitiert worden ist. Das ist von der Expertengruppe diskutiert worden. Ich hatte das Endfazit zitiert, das in dem öffentlichen Statement der EMA steht, und da wird es als gleichwertig zu anderen Therapien gesetzt.

Das Zweite. Sie haben die Konfidenzintervalle genannt. Nach meinem Verständnis – Herr Schinzel muss mich da gleich entweder korrigieren oder hoffentlich bestätigen – sind die Konfidenzintervalle, was die Morbidität betrifft, im indirekten Vergleich eher kleiner geworden. Sie sind vom Punktschätzer

her – ich habe es mir vor zwei, drei Tagen auf einem Slide gemacht – sehr vergleichbar. Indirekte Vergleiche – das hat Herr Hecken auch zu Recht gesagt – kann man aus vielen Gründen ablehnen. Man kann sie einerseits ablehnen, weil Patientenpopulationen möglicherweise nicht vergleichbar sind. Wir sind heute in der Situation, dass hier viele Kliniker und Kollegen sitzen, die sich mit klinischen Studien auskennen. Ich wäre sehr an der Meinung der Kollegen interessiert, ob in diesem Fall die Patientenpopulationen so unterschiedlich sind, dass man den Vergleich nicht werten kann.

Was die gewählte Vergleichstherapie betrifft, haben wir uns sicherlich auf das beschränkt und auch auf das fokussiert, was man uns als zweckmäßige Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss gesetzt hat. Deswegen haben wir das gewählt; nicht weil wir etwas ausschließen wollten, sondern wir sind der zweckmäßigen Vergleichstherapie gefolgt, die uns in einer sehr intensiven und auch guten Beratung durch dieses Haus gesetzt worden ist. Das ist keine Entschuldigung, sondern einfach eine Erklärung für das Vorgehen.

Ich persönlich kann subkutan/intramuskulär nicht kommentieren; da muss ich die Kollegen aus dem Haus fragen, ob sie dazu noch etwas sagen könnten. Aber, wie gesagt, was das Ergebnis der indirekten Vergleiche betrifft, ist der Punktschätzer, was die Morbidität betrifft, mit den direkten Vergleichen vergleichbar, die Intervalle sind eher kleiner. – Herr Schinzel, könnten Sie das ergänzen?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Schinzel, zur Bestätigung oder zum Dementi, bitte schön. Dann wäre ich dankbar, wenn auch ein Kliniker – Herr Professor Paar hat es angesprochen – seine Meinung kundtun könnte.

Herr Schinzel (Sanofi): Zunächst einmal sind die Abstandsmaße, die verwendet worden sind, relative Risiken gewesen. Zur Einlassung von Herrn Kaiser muss man sagen, dass eine Halbierung oder Reduzierung eines Effekts um 50 Prozent einer Erhöhung eines Effekts um 100 Prozent entspricht. Das ist nicht symmetrisch. Symmetrisch ist es auf einer logarithmischen Skala. Ich würde diesem Auditorium gerne mitgeben: Ein Effekt in die eine Richtung von 50 Prozent Reduktion eines Risikos entspricht in der anderen Richtung einer Erhöhung eines Risikos um 100 Prozent.

Der zweite Punkt. Ich möchte kurz zu den Punkten Stellung nehmen, die zu den indirekten Vergleichen angemerkt worden sind. Es stimmt natürlich, dass sich zwischen den beiden placebokontrollierten Teriflunomid-Studien einerseits und auch zu der placebokontrollierten Rebif-Studie andererseits Unterschiede im Design oder auch in der MS-Krankengeschichte ergeben. Es gibt da numerische Unterschiede zwischen den Patientencharakteristika, das ist richtig. Aber ich hätte mir schon gewünscht, dass man sich vielleicht auch von der Ergebnisseite ansieht, wie gut die Ergebnisse aus den beiden placebokontrollierten Teriflunomid-Studien zusammenpassen, wie homogen das ist, und dass man sich von der Ergebnisseite her die Konsistenz anschaut, wie gut der indirekte Vergleich zum direkten Vergleich passt. Wenn man sich darauf eingelassen hätte, hätte man gesehen, dass es Endpunkte gibt, bei denen das nicht so toll aussieht, aber das sind im Grunde genommen Endpunkte, bei denen man sich hätte überlegen können, dass man die Evidenz aus dem indirekten Vergleich unberücksichtigt lässt. Es gibt aber eine größere Zahl von Endpunkten, bei denen das gut passt, bei denen die beiden placebokontrollierten Studien gut zusammenpassen, bei denen die Konsistenz aus direktem und indirektem Vergleich gut ist. In diesen Fällen hätte ich mir eigentlich gewünscht, dass man diese Evidenz mit bewertet.

Es ist in der Tat so, dass das zum Beispiel für die überwiegende Zahl der Wirksamkeitsendpunkte gilt. In den Fällen, in denen diese Konsistenz gegeben ist, werden die Konfidenzintervalle durch Hinzunahme des indirekten Vergleichs deutlich kürzer als im direkten Vergleich allein. Das heißt, die Vergleichbarkeit der Medikamente kann mit sehr viel besserer Präzision beschrieben werden, wenn man

die Evidenz aus dem indirekten Vergleich hinzunimmt. Das hat im Wesentlichen zwei Gründe. Der eine Grund ist, dass die Studien, die in den indirekten Vergleich eingehen, deutlich größer sind als TENERE, das hängt aber auch damit zusammen, dass diese Studien eine längere Laufzeit gehabt haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schinzel. – Als Nächstes habe ich Herrn Professor Wiendl.

Herr Prof. Dr. Wiendl (UKM): Ich spreche als Vertreter der akademischen Neurologie, aber auch als Vertreter von Verbänden und Organisationen, die sich sehr damit auseinandersetzen, Empfehlungen oder Leitlinien herauszugeben, unter anderem als Vorstand im Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose und als ärztlicher Beirat der Patientenorganisation DMSG.

In dieser ganzen Diskussion muss man sagen, wir haben im MS-Feld die Problematik vieler Studien, aber sehr weniger Vergleiche, die man jetzt heranziehen könnte, um wirklich das Niveau der Evidenz zu bekommen, zu sagen, die Therapie mit soundso hohem Konfidenzintervall ist besser, schlechter oder gleich gut. Das trifft uns bei Teriflunomid genauso wie bei vielen anderen Substanzen, die aktuell oder in Zukunft zu besprechen sind. Ich glaube, damit muss man leben, das ist ein methodisches Problem.

Ich will jetzt gar nicht direkte versus indirekte Vergleiche methodisch kommentieren. Fakt ist auf jeden Fall, man hat eine Situation mit einer definitiv wirksamen Substanz in zwei sehr robusten Phase-III-Studien, die mit zwei sehr robusten Endpunkten, nämlich Schubratenreduktion und Behinderungsprogression, in einer Größenordnung liegt, die man aus der Basistherapie kennt. Die Ausreißer nach oben oder unten kennen wir. Von daher würde ich mit der Gesamteinschätzung übereinstimmen, es ist von einer gleichwertigen Wirksamkeit auszugehen.

Zur Interpretation der TENERE-Studie muss man sagen: Vonseiten der Trialists – das sind die MS-Experten, die sich sehr mit methodischen Details auseinandersetzen – ist das eher eine ungewöhnliche Studie. Ich glaube, die Studie wäre überstrapaziert, wenn man sie zu sehr in Richtung der Wirksamkeit interpretiert. Eine gewisse Aussagekraft bietet die Studie aber beim komparativen Nebenwirkungsspektrum. Das geht jetzt wieder in Richtung nicht der Gleichwertigkeit der Wirksamkeit, sondern der Vorteile der Substanz. Da würde man als Trialist jetzt sagen: Die TENERE-Studie überzeugt nicht, was die vergleichende Wirksamkeit angeht, auch weil der Endpunkt nicht entsprechend gewählt wurde, sie kann uns aber einiges im Prinzip zeigen, was das komparative Nebenwirkungsspektrum angeht. Das ist nicht außer Acht zu lassen.

In summa denke ich, man kann jetzt noch relativ lange über die Zahlen spekulieren, man wird keine Antwort finden, ob Teriflunomid theoretisch besser oder schlechter ist, und wird dies auch aus den Vergleichen nicht besser hinbekommen, weil die Studie so nicht existiert.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Als Nächstes habe ich Frau Sommer.

Frau Dr. Sommer (Sanofi): Ich möchte den Punkt adressieren, dass wir bei dem indirekten Vergleich nicht alle Studien verwandt haben. Das zielt darauf ab, dass wir von der Beratung her kommend das Ergebnis hatten, dass wir Teriflunomid entweder gegen Interferon beta-1a oder -1b oder gegen Glatirameracetat vergleichen können. Beide Arzneimitteltherapien seien als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet. Bei Interferon beta-1a unterscheidet man noch einmal eine intramuskulär und eine subkutan gespritzte Form. Diese Empfehlung für den Vergleich entspricht im Prinzip dem Vorgehen bei Fingolimod, ebenfalls in der Indikation MS, wo man ebenfalls dem pharmazeutischen Unterneh-

mer anheimgestellt hat, entweder gegen Interferon beta-1a oder -1b oder gegen Glatirameracetat zu vergleichen. Damals hat sich der pharmazeutische Unternehmer im Prinzip spiegelverkehrt entschieden, gegen Avonex – das ist das intramuskulär gespritzte Präparat – zu vergleichen. Wir haben uns gegen Rebif – das subkutan gespritzte Präparat – verglichen. Das IQWiG ist diesem Vorgehen damals gefolgt. Auch der G-BA ist diesem Vorgehen damals gefolgt und hat nicht gesagt, dass in diesem Vergleich auch Rebif hätte verglichen werden müssen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Malack.

Frau Malack: Ich habe mir ehrlich gesagt die Frage gestellt, wenn Sie sich schon die Mühe machen, gegen einen aktiven Komparator zu vergleichen, warum Sie die primären Endpunkte so gewählt haben, wie Sie sie gewählt haben. Man hätte durchaus eine ganz normale Nichtunterlegenheitsstudie machen können und die Schubrate und die Krankheitsprogression als primäre Endpunkte wählen können, um dann auch dazu die Aussagen treffen zu können, wie es mit der Nichtunterlegenheit aussieht. Dies ist das, was wirklich alle interessiert. Zum anderen stellt sich natürlich die Frage, wenn ich die Gleichwertigkeit nicht nachgewiesen habe, wie aussagekräftig dann Vergleiche bezüglich der Nebenwirkungen sind.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte antworten? – Herr Rosin.

Herr Dr. Rosin (Sanofi): Warum haben wir nicht andere Endpunkte gewählt? Ich möchte mich nicht wiederholen, aber wir haben jetzt schon mehrmals über die beiden Phase-III-Studien gesprochen. Da haben wir diese Endpunkte gewählt. Wir wollten ein komplementäres Studiendesign mit einem direkten Vergleich mit einer möglichst kliniknahen Definition eines primären Endpunkts wählen, um da zu zeigen, dass es eine Überlegenheit gibt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Schinzel noch zur Ergänzung.

Herr Schinzel (Sanofi): Ich würde dazu gerne etwas ergänzen. Es gibt von der EMA Guidelines, wie Studien bei der MS durchgeführt werden sollten. Wenn man die aktuelle Version studiert, so stellt man fest, dass die EMA als primären Ansatz die Überlegenheitsstudie sieht. Sie erwähnt zwar Nichtunterlegenheitsstudien, sagt aber gleichzeitig, dass zum Beispiel bei der Schubrate der Effekt der etablierten Standards relativ gering ist. Wenn Sie eine Nichtunterlegenheitsstudie planen, müssten Sie zwischen dem Effekt von Standard und dem Effekt von Placebo noch die Nichtunterlegenheitsschranke dazwischenschieben. Die EMA argumentiert dann, dass das Studien in einer Größenordnung ergibt, dass man gleich Überlegenheitsstudien machen kann. Das war für uns der Ausgangspunkt, gleich eine Überlegenheitsstudie zu machen. Der kombinierte Endpunkt hat einerseits unsere Erwartungshaltung einer besseren Wirksamkeit repräsentiert, andererseits unsere Erwartungshaltung bezüglich einer besseren Verträglichkeit. Im ersten Punkt sind unsere Erwartungen nicht erfüllt worden. Das hat im Endeffekt dazu geführt, dass wir in diesem kombinierten primären Endpunkt keine Überlegenheit zeigen konnten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Malack.

Frau Malack: Wenn ich den kombinierten Endpunkt richtig verstanden hab, so ist es der Abbruch aufgrund egal welchen Vorkommnisses, also auch aufgrund von Nebenwirkungen. Das ist nicht wirklich ein Nachweis der Wirkung eines Präparats. Daher ist der Vergleich der Wirksamkeit dahin gehend nicht gegeben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Sommer.

Frau Dr. Sommer (Sanofi): Es ging in der TENERE-Studie um Effectiveness, im Endeffekt um die Wirksamkeit im Sinne des praktischen Alltags, nicht nur die klinische Wirksamkeit bezüglich Schüben oder der Verlangsamung der Behinderungsprogression, und es ging auch darum, inwieweit Patienten einfach bei der Therapie bleiben, ob sie therapieadhärent sind, ob sie irgendwann aufhören. Es war nicht nur das Abbrechen der Therapie wegen Nebenwirkungen oder wegen eines Schubes, sondern ein Abbrechen aus jedwedem Grund wurde dort mitaufgenommen. Das heißt, auch die Therapiezufriedenheit ging dort mit ein. Dies ist sehr unterschiedlich zu der Studie, die eben erwähnt wurde, die Vergleichsstudie Fingolimod gegen Avonex, bei der meines Wissens der primäre Endpunkt die Schubratenreduktion war, bei der es um eine Überlegenheit bezüglich der Schubratenreduktion ging, während hier eine Überlegenheit versus des Therapieversagens, des Beendens der Studie aus jedwedem Grund oder definiert als Auftreten eines Schubs gesetzt war.

Herr Hecken (Vorsitzender): Erneute Nachfrage, Frau Malack.

Frau Malack: Wäre es dann nicht zielführender gewesen, als primären Endpunkt die Schubrate zu nehmen und als sekundären Endpunkt, den man auch ausreichend powert, den, den Sie jetzt als primären Endpunkt gewählt haben?

Frau Dr. Sommer (Sanofi): Es wäre jetzt schön, wenn wir die Daten hätten, dass Teriflunomid wirksamer ist als Interferon. Aber ich denke, dass man bei der Datenlage damals einfach gesehen hat, dass wir in einem ähnlichen Bereich sind. Das heißt, wir hätten diese Studie nicht durchzuführen brauchen, weil wir eine Überlegenheit von Teriflunomid gegenüber Interferon beanspruchen. Wir sagen erst einmal: Wir sind auf dem Wirksamkeitsniveau, was die Schubratenreduktion und die Behinderungsprogression angeht, und wir haben Vorteile in der Verträglichkeit, in der Therapieakzeptanz. Das ist die Stärke von Teriflunomid. Wir nehmen nicht in Anspruch, dass wir wirksamer sind als die bestehenden Basistherapeutika.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Paar, dazu.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi): Im Nachhinein, Frau Malack: Ja. Wenn Sie die Frage heute so stellen und man die Ergebnisse dieser Studie kennt, haben Sie recht. Im Nachhinein wäre es auch für den heutigen Tag besser gewesen, wenn das so herum gelaufen wäre. Das war aber damals nicht absehbar. Ich finde sehr gut, wie die Diskussion es jetzt herausgearbeitet hat. Der derzeitige Stand innerhalb der Entwicklung bei uns in der Firma war, dass man – das haben wir hier diskutiert – durch die beiden Phase-III-Studien, die wir hier auch schon zitiert haben, von dieser im Großen und Ganzen vergleichbaren Wirkung gegenüber Interferon ausgegangen ist. Dies wurde gerade auch von klinischer Seite gesagt. Man hat dann versucht, in diesem kombinierten Endpunkt den Vorteil gegenüber Interferon zu zeigen. Aber im Nachhinein wäre eine Trennung natürlich besser gewesen, keine Frage.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wir haben jetzt Herrn Paul.

Herr Prof. Dr. Paul (Charité): Auch ich möchte noch auf die Verträglichkeit und die Nebenwirkungen eingehen. Die TENERE-Studie war gut repräsentativ für ein typisches MS-Klientel, das man mit solchen Medikamenten auch im Alltag behandeln würde, die in der Studie gegeben wurden. Auch die für Rebif berichteten Nebenwirkungen waren sowohl von der Qualität als auch von der Quantität her das, was man aus früheren Studien her kannte und im Übrigen auch aus dem klinischen Alltag kennt. Wenn man sich die Daten einmal ganz genau anschaut, dann sieht man, dass knapp 10 Prozent der

Patienten wegen Rebif-assoziiertes Nebenwirkungen entweder mit der Injektion oder mit grippeartigen Nebenwirkungen aus der Studie herausgegangen sind. Das war sehr viel häufiger, als dass Patienten wegen der typischen Teriflunomid-Nebenwirkungen wie Alopezie oder Diarrhö aus der Studie herausgegangen sind; das darf man nicht außer Acht lassen.

Das Problem des IQWiG-Kommentars aus Sicht des Klinikers, der – das will ich hier einmal sagen – auch tatsächlich Patienten betreut, ist, dass Äpfel mit Birnen verglichen werden. Zur Frage der Verträglichkeit und der Nebenwirkungen werden auf der einen Seite Alopezie und Diarrhö gegen grippeartige Nebenwirkungen, Fatigue und Injektionsreaktionen gegeneinander aufgerechnet, und das entspricht einfach nicht dem klinischen Alltag. Man muss auch berücksichtigen, dass die Studiendaten, die wir haben, in etwa zwei Jahre abdecken, dass aber sehr viele Patienten zum Teil über einen deutlich längeren Zeitraum Interferone spritzen, subkutan oder intramuskulär, und dass sich die Probleme gerade mit den Hautreaktionen über die Zeit summieren, wenn nicht potenzieren, sodass sie in einer Zweijahresstudie gar nicht adäquat abgebildet werden können. Was wir im täglichen Alltag hören, ist, dass viele Patienten sagen: Ich spritze seit fünf Jahren Rebif – oder von mir aus auch Avonex oder ein anderes Präparat –, ich finde nichts mehr an der Haut, wo ich hineinspritzen könnte, jede Spritze kostet mich eine Überwindung.

Jetzt einen kleinen Link zum Thema Adhärenz, weil das vorhin schon anklang. Es gibt eine sehr schöne internationale Arbeit auch mit Beteiligung von deutschen Kollegen. Die haben knapp 3.000 MS-Patienten befragt, das war in der vororalen Ära, also bevor das Gilenya auf den Markt kam, 2011 im *European Journal of Neurology* publiziert. Die haben Patienten gefragt, warum sie die Therapieadhärenz aufgegeben haben bzw. nicht mehr adhären waren. Die Adhärenzrate ist bei chronischen Erkrankungen – das wissen die meisten, denke ich – leider sehr schlecht. Auch bei der Multiplen Sklerose gibt es hohe Nichtadhärenzraten. Wir wissen auch, dass das ein Problem gerade bei Medikamenten ist, die zum Teil Zehntausende Euro Therapiekosten pro Jahr verursachen. Der zweithäufigste Grund, warum Patienten nicht mehr adhären waren, waren eben Probleme mit den Injektionen, das muss man ganz klar sagen, das war zwischen 30 und 40 Prozent, je nachdem, welches Präparat man betrachtet hat.

Jetzt noch einen Schritt weiter. Ich denke, jeder hier im Raum sollte sich selber fragen, wenn er in der Situation wäre, sich zwischen einem Präparat entscheiden zu müssen, dass er dreimal die Woche oder sogar täglich spritzen muss, und einem oralen Präparat, wie er sich dann entscheiden würde. Noch einmal, weil vorhin die Frage aufkam, wie repräsentativ die Studiendaten für die Klientel der MS-Patienten waren, die wir im Alltag mit solchen Medikamenten behandeln würden. Da muss man ganz klar sagen, man würde sicherlich keinen MS-Patienten mit einem EDSS von über 5 mit Teriflunomid behandeln, sicher nur in Ausnahmefällen, weil wir aufgrund dessen, was wir über die Erkrankung wissen, einfach glauben, dass eine frühe antientzündliche, eine frühe immunmodulatorische Therapie, sei es mit Teriflunomid oder anderen Präparaten, der richtige Weg ist – das haben sehr viele Studien gezeigt – und nicht der Einsatz eines solchen Präparates bei Patienten, die erheblich gehbehindert oder vielleicht rollstuhlpflichtig sind. Dies muss man in der Gesamtdiskussion berücksichtigen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Paul. – Herr Lang.

Herr Dr. Lang (Gemeinschaftspraxis Ulm): Ich bin niedergelassener Neurologe aus Ulm, habe in Ulm eine große Praxis mit 600 und mehr Patienten pro Quartal. Ich bin wirklich jemand, der in der Versorgung drinsteckt. Ich wollte die Ausführungen von Herrn Professor Wiendl und Herrn Professor Paul ergänzen. Professor Wiendl hat schon grundsätzlich auf die Studien hingewiesen. Ich möchte

betonen, dass der Punkt der Patientenzufriedenheit, der in der TENERE-Studie herausgekommen ist, etwas ganz Wesentliches für die Langzeitadhärenz ist. Wir haben aus den genannten Gründen, auch des Spritzens, einfach eine bessere Adhärenz. Wir setzen dieses Medikament in den frühen Stadien der Erkrankung ein und hoffen, dass wir langfristig die Patienten auf Therapie halten können. Wir werden den Patienten nicht gerecht, wir werden unserem ärztlichen Anspruch nicht gerecht, wenn wir tatsächlich nur grippeähnliche Symptome oder Injektionsreaktionen gegen Alopezie oder Diarrhö aufwiegen, zumal Alopezie und Diarrhö wohl vorübergehende Dinge sind, wie wir aus der bisherigen Erfahrung, aus der Studie, wissen. Ich denke, die Patientenzufriedenheit bildet sich in der Nutzenbewertungsverordnung ab, weil sie in der Fassung von 2013 klar erwähnt, dass der Nutzen eines Arzneimittels auch die Verringerung von Nebenwirkungen und die Verbesserung der Lebensqualität ist. In der IQWiG-Bewertung ist, wie ich sehe, die Patientenzufriedenheit gar nicht berücksichtigt. Dies ist meines Erachtens falsch. Es muss so sein, dass wir darauf achten, alles zu tun, um die Patienten langfristig unter Therapie zu halten, und das können wir mit einem relativ nebenwirkungsfreien oder einem nebenwirkungsarmen Medikament, wie es Aubagio zu sein scheint, wirklich besser bewerkstelligen, vor allem auf lange Sicht der Therapie. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Lang. – Herr Vöcking, bitte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich habe zunächst eine Frage an Sanofi, die geht aber dann ein Stückchen weiter in Richtung IQWiG. Frau Sommer, Sie hatten eben den Bogen zur Nutzenbewertung von Fingolimod geschlagen. Ich habe der schriftlichen Stellungnahme entnommen, dass Sanofi die Frage der Methodik sehr kritisch sieht, inwieweit man von der Nutzenbewertung von Fingolimod abweicht. Mich würden ein, zwei, drei Punkte interessieren, wo Sie kritische Ansatzpunkte sehen, und mich würde dann eine Erwiderung vom IQWiG interessieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Sommer.

Frau Dr. Sommer (Sanofi): Der erste Punkt. Novartis hat sich bei Fingolimod damals auch beraten lassen. In der Beratung wurde für die dritte Gruppe der Patienten mit einer hochaktiven schubförmigen MS Interferon beta-1a oder -1b oder Glatirameracetat als zweckmäßige Vergleichstherapie gesetzt. Man hat sich dann, da die direkte Evidenz vorlag, entschieden, Avonex als Vergleichstherapie zu wählen, weil man eine Studie für den direkten Vergleich hat, und hat damals nicht Rebif-Daten mit in den Vergleich eingefügt. Das ist für uns schon spiegelbildlich zu unserem Vorgehen; wir hatten auch die Auswahl zwischen zwei Arzneimitteltherapien, Interferon beta-1a oder -1b oder Glatirameracetat, und wir haben uns aus der Gruppe der Interferone das Rebif gewählt, da wir auch da eine direkte Evidenz hatten. Da sehen wir einen Unterschied in der Vorgehensweise.

Auch bei einem anderen Punkt ist mir beim Vorgehen des IQWiG eine Abweichung aufgefallen. Wir haben in der TENERE-Studie auch die Fatigue als einen wichtigen Morbiditätsendpunkt untersucht. Wir haben da keinen Vorteil gegenüber Interferon darstellen können, aber Fatigue ist für uns erst einmal ein Symptom der Multiplen Sklerose, und die Skala, die eingesetzt wurde, ist keine Lebensqualitätsskala. Wir haben das in der Stellungnahme jetzt nicht direkt adressiert. Das IQWiG ist bei der Bewertung des Novartis-Dossiers aber anders vorgegangen. Da hat man Fatigue als Morbiditätsendpunkt und nicht als Lebensqualitätsendpunkt genommen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser dazu.

Herr Dr. Kaiser: Ich kann vielleicht zunächst auf die letzten Punkte eingehen. Zur Fatigue. Sie haben das mit einem anderem Instrument erhoben, und Sie haben das in Ihrer Studie zur gesundheitsbezo-

genen Lebensqualität, verursacht durch das Symptom Fatigue, erhoben, das heißt, Sie haben ein anderes Erhebungsinstrument. Deswegen haben wir das in der Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet und bei Fingolimod eben dem anderen Symptom zugeordnet. Sie haben unterschiedliche Instrumente verwendet.

Frau Dr. Sommer (Sanofi): Es war in beiden Fällen die Fatigue Impact Scale.

Herr Dr. Kaiser: Dann schauen wir uns das beide noch einmal an. – Das andere, was ich sagen wollte, bezieht sich auf das, was Herr Paul eben gesagt hat. Herr Paul hat eben gesagt, es brechen viele Patienten auch wegen der grippalen Effekte ab, nur wenige wegen Alopezie. Wenn man sich die direkt vergleichende Studie anschaut, hat man hier folgende Situation. Sie haben fünf Prozent der Patienten, die unter Interferon wegen grippaler Infekte abbrechen, und drei Prozent der Patienten, die wegen Alopezie abbrechen. Sie haben hier keinen Unterschied wegen dieser beiden Dinge. Sie haben insgesamt keinen Unterschied bezüglich des Behandlungsabbruchs zwischen diesen beiden Therapien. Sie haben also nicht den postulierten Unterschied aus der direkt vergleichenden Studie.

Wenn Sie sagen, das wird mit Fatigue aufgewogen: Wir wiegen hier nichts mit Fatigue auf, weil es bei Fatigue überhaupt keinen Unterschied, keinen Vorteil für eine der beiden Therapien gibt. Vielmehr ist das, was man hier sieht, dass es bestimmte unerwünschte Ereignisse auf der einen Seite gibt und andere unerwünschte Ereignisse auf der anderen Seite.

Zur Frage – da muss ich auf Herrn Schinzel zurückkommen –: Kann man hier tatsächlich von einer ähnlichen Wirksamkeit ausgehen? Sie haben eben gesagt, 50 Prozent ist etwas anderes als 200 Prozent, das kann ich völlig verstehen. Aber genau bei dem Punkt, auf den ich eingegangen bin, Patienten mit mindestens einem Schub, haben Sie folgende Situation: Sie haben maximal 114 oder 115 Prozent, wenn Sie das so wollen, Ergebnis für Teriflunomid, aber 267 Prozent zuungunsten von Teriflunomid. Das habe ich jetzt einfach einmal normiert. Sie drehen einfach die 0,87 um, dann sind Sie bei 115 Prozent, und es bleiben auf der anderen Seite die 267 Prozent. Das heißt, Sie haben hier schon ganz deutlich eine Richtung zuungunsten von Teriflunomid. Leider ist das auch genau derjenige Wirksamkeitsendpunkt, den Sie aus den indirekten Vergleichen überhaupt nicht ableiten können, weil Sie die Daten dazu nicht haben. Dieses Problem können Sie mit den indirekten Vergleichen leider überhaupt nicht adressieren.

Abschließend zu Herrn Paul: „Selber entscheiden“, ich weiß nicht, ob das bei solchen Diskussionen hilft. Jetzt könnte man natürlich auch antworten: Na ja, ich nehme das, was die bestbelegte Therapie ist. – Insofern muss man da zurückhaltend sein, ob die Frage an einzelne Personen, was sie denn selber machen würden, tatsächlich das Ergebnis bestimmen kann, zumal der Gesetzgeber gesagt hat: auf Basis der vorhandenen Evidenz mit einer Wertung dann im Gemeinsamen Bundesausschuss.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kaiser. – Herr Paar sofort dazu.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi): Herr Kaiser, es ist gut, dass wir das jetzt direkt diskutieren. Ihre Saldierung, die im Prinzip zum Ergebnis führt, ist offensichtlich auch durch Effektivität getrieben, oder habe ich das jetzt falsch verstanden? Von den Nebenwirkungen her habe ich es nicht verstanden. Es ist zweimal die Vermeidung „beträchtlicher“ Nebenwirkungen, einmal kommt „beträchtlich“ und „gering“ hinzu. Aber ich habe Ihrem letztem Satz entnommen, Sie saldieren da doch offensichtlich wieder etwas „es könnte auch etwas schlechter sein“ hinein, oder habe ich das falsch verstanden?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Sie sehen in unserer Bewertung, wie wir die Dinge aufgeschrieben haben. Sie haben am Anfang den Begriff „Zahlenspiel“ benutzt. Sie können natürlich noch ein ganz anderes Zahlenspiel benutzen, weil Sie auch in Ihren Dossiers immer sagen, sie folgen der Methodik des IQWiG nicht. Sie haben bei Teriflunomid auch noch einen Nachteil bezüglich Übelkeit und Erbrechen. Das haben wir überhaupt nicht berücksichtigt. Jetzt können Sie natürlich einfach zählen: dreimal Nebenwirkungen zuungunsten von Teriflunomid und zweimal Nebenwirkungen zugunsten von Teriflunomid, damit haben Sie einen geringeren Nutzen von Teriflunomid. Das ist alles nicht sachgerecht. Insgesamt muss man sich doch anschauen: Was steckt eigentlich an Ergebnissen in dieser Studie? Sie sehen keinen Unterschied bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und insgesamt bei der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Sie sehen keinen Unterschied bei den Therapieabbrüchen, Sie sehen auf der einen Seite etwas, Sie sehen auf der anderen Seite etwas. Ihr Postulat im Dossier und auch heute ist: Sie haben eine gleichwertige Wirksamkeit. Wir stellen auf Basis der Daten in Frage, dass Sie das haben. Aber ganz wesentlich ist natürlich, dass wir keinen wesentlichen Unterschied bezüglich Nebenwirkungen sehen. Da sehen wir keinen Vorteil.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ihre Frage ist eindeutig beantwortet worden, Herr Paar?

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi): Ja, sie ist eindeutig beantwortet. Ich denke, es ist gut, dass es jeder noch einmal gehört hat. Es geht hier jetzt nämlich nicht nur um das Saldieren von Nebenwirkungen, sondern – Sie haben es gerade gesagt – Sie sagen, es ist nicht irgendwo die Gleichwertigkeit nachgewiesen. So haben Sie es gerade gesagt, oder ich habe es völlig falsch verstanden?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, wenn Sie es noch einmal relativieren möchten, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe das im Zusammenhang damit gesagt, dass Sie postulieren, dass Sie Gleichwertigkeit haben. Der G-BA entscheidet letztendlich, wie er mit der Situation, dass die Gleichwertigkeit aus unserer Sicht nicht nachgewiesen ist, umgeht. Entscheidend ist für uns – auch das habe ich eben gesagt; das haben Sie jetzt gerade nicht mehr gesagt –, dass wir insgesamt bei den Nebenwirkungen keinen Unterschied sehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Karl.

Herr Karl: Noch einmal zu dem indirekten Vergleich. Wenn ich es richtig verstanden habe, haben Sie die Daten aus dem indirekten Placebo- und Verumvergleich mit TENERE-Daten gepoolt. Was stand da für eine Rationale dahinter, und was kommt heraus, wenn man das separat auswertet, also nur die Daten der für den indirekten Vergleich herangezogen Studien?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Schinzel, bitte.

Herr Schinzel (Sanofi): Die Überlegung bei uns war die folgende: Wenn Sie die TENERE-Studie, weil das von der Fallzahl eine kleinere Studie ist, außen vor lassen, ist doch die Frage: Was würde jeder hier im Raum tun, um sich einen Eindruck zu verschaffen, ob die Wirksamkeiten vergleichbar sind? Was man sich anschauen würde, ist: Wie ist der Nettoeffekt von Teriflunomid im Vergleich zu Placebo in diesen beiden Studien? Und man würde sich anschauen: Wie ist der Nettoeffekt von Rebif im Vergleich zu Placebo? Da gibt es diese eine Studie PRISMS. Dann schaut man sich halt an, wie diese beiden Nettoeffekte nebeneinander dastehen, und kommt dann vielleicht zu der Aussage, das eine hat ein bisschen mehr Effekt, oder das andere hat ein bisschen mehr Effekt. Wenn Sie diese beiden Nettoeffekte miteinander vergleichen, wenn Sie so wollen, verrechnen, sind Sie da, wo auch der indirekte Vergleich endet. Etwas anderes geschieht beim indirekten Vergleich nicht. Es ist kein

Hexenwerk, sondern es ist in der Situation, so wie wir es verwendet haben, die Gegenüberstellung der beiden Nettoeffekte. Der letzte Schritt war dann eben, sich bei dem, was bei dem indirekten Vergleich herauskommt, anzuschauen: Wie konsistent, wie stimmig passt das zu dem Ergebnis von TENERE? Wie ich vorhin schon gesagt habe, ist es so, dass der indirekte Vergleich, weil er auf deutlich mehr Patienten basiert, eben zu kürzeren Konfidenzintervallen kommt. Das heißt, Sie können im indirekten Vergleich die relative Wirksamkeit dieser beiden aktiven Substanzen enger fassen, enger beschreiben, und dann werden die Konfidenzintervalle deutlich kürzer. Um es an der jährlichen Schubrate festzumachen: Das Konfidenzintervall auf der logarithmischen Skala – das ist die, die für relative Risiken relevant ist – schnurrt auf ein Drittel seiner Länge zusammen, enthält immer noch die 1, und das war für uns Anlass, zu sagen: Wir können aus diesem indirekten Vergleich eine Evidenz für eine nahezu vergleichbare Wirksamkeit ziehen.

Es ist schon richtig, was hier wiederholt gesagt wurde. Weder Herr Kaiser noch ich wissen, was herauskäme, wenn wir eine Studie mit 5.000 oder 10.000 Patienten machen würden, welches der beiden Präparate sich am Ende als wirksamer erweisen würde. Das ist offen. Da kann man über Konfidenzintervalle philosophieren. Aber solange die Konfidenzintervalle die 1 enthalten, sind beide Ergebnisse, Vorteil für Teriflunomid oder Vorteil für Rebif, denkbar. Ich finde es schade, dass man die Evidenz aus dem indirekten Vergleich, die es ermöglicht, diese Gleichwertigkeit sehr viel besser oder präziser zu fassen, nicht verwendet hat, weil man Unterschiede in bestimmten die MS-Geschichte betreffenden Charakteristika dieser Studien sieht. Ich finde es eigentlich nicht angemessen, dass man dann so fundamentalistisch sagt: Dieses Zeug gucken wir uns überhaupt nicht an. – Man hätte sich von der Ergebnisseite her durchaus ansehen können: Wie gut passen diese beiden placebokontrollierten Teriflunomid-Studien zusammen, wie gut passt das Ergebnis von direktem und indirektem Vergleich zusammen? In den Fällen, wo das nicht gut zusammenpasst, habe ich volles Verständnis dafür, dass man sagt: Das bringt keine zusätzliche Evidenz. Aber da, wo es gut passt, zum Beispiel bei der jährlichen Schubrate, hätte ich mir schon gewünscht, dass man diese Evidenz mitberücksichtigt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schinzel. – Herr Karl, beantwortet das Ihre Frage? – Ja. Herr Mäurer, bitte.

Herr Prof. Dr. Mäurer (KH Bad Mergentheim): Ich bin mit der Antwort fast ein bisschen spät, weil ich auf Frau Malack wegen des Endpunkts der TENERE-Studie antworten wollte.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wir haben das aber im Wortprotokoll. Das ist schon okay.

Herr Prof. Dr. Mäurer (KH Bad Mergentheim): Alles klar. – Ich habe mich, das muss ich ganz klar sagen, über den Endpunkt „Zeit bis zum Therapieversagen“ gewundert. Das ist ungewöhnlich, das haben wir bisher auch nicht gehabt. Dieser Punkt ist aber, wenn man es genau nimmt, praktisch gar nicht so irrelevant. Ich denke, gerade für den Versorger ist es tatsächlich relevant, ob Patienten die Therapie weiterführen. Dies gilt vor allen Dingen bei uns im Flächenstaat Baden-Württemberg. Die Patienten verlassen häufig die spezialärztliche Versorgung und gehen dann zum Hausarzt. Von daher ist schon relevant, ob die Therapie mit irgendwelchen Medikamenten abgebrochen wird. Sie können etwas noch so Wirksames haben, wenn es nicht genommen wird, kann es auch nicht wirken. Von daher finde ich diesen Endpunkt zur Bewertung eigentlich in Ordnung.

Es ist schade, dass die TENERE-Studie jetzt so im Fokus des Interesses steht. Ich muss mich da Herrn Wiendl anschließen. Die Studie wird das, was Sie versuchen zu beantworten, nie hergeben. Für uns als Praktiker ist es eine Studie, die allenfalls eine Hausnummer liefern kann, dass man sagen kann: Gut, im praktischen Vergleich, mit einem praktisch relevanten Endpunkt, schneidet sie nicht

schlechter ab als das, was wir etabliert haben und was man sicherlich auch zugutehalten muss. Man hat sich mit Rebif 44 µg mehr oder weniger den stärksten Konkurrenten herausgesucht. Es ist anerkanntermaßen so, dass die PRISMS-Studie, die dahintersteht, eine der bestgemachten Studien ist, auch das Patientenbegleitprogramm von Rebif sehr gut ist. Wenn man also dagegen bestehen kann, ist es durchaus von Relevanz in der Praxis. Ich denke, man kann die Studie grundsätzlich dazu nutzen, um die praktische Anwendung von Teriflunomid vorwegzunehmen. Aber sich jetzt so lange über exakte Wirksamkeitsvergleiche mit Konfidenzintervallen zu unterhalten, finde ich fast übertrieben. Auch die Saldierung von Nebenwirkungen ist aus meiner Sicht problematisch, denn mir fehlt da methodisch der Wertigkeitsfaktor. Ich hätte mir eigentlich gewünscht, dass das IQWiG aus der Praxis heraus Nebenwirkungen mit einem Zielgewichtungsfaktor gegeneinander vergleicht. Es letztlich eins zu eins zu vergleichen, da tut sich der Praktiker immer schwer. – Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Auch ich springe jetzt ein ganzes Stück zurück. Ich habe eine Frage an Frau Dr. Sommer, ob ich etwas richtig verstanden habe, und eine Frage bezüglich einer Äußerung an Herrn Dr. Schinzel. Das eine bezieht sich auf die Aussage, die Sie gemacht haben, wenn ich das richtig verstanden habe, dass kein Unterschied bezüglich des Behinderungsprogresses zu sehen wäre. Ich wollte bloß fragen, ob Sie die Studie, in diesem Fall die direkte Vergleichsstudie, als lang genug erachten, um darüber überhaupt eine Aussage zu machen.

An Herrn Dr. Schinzel hätte ich die andere Frage. Es ging jetzt immer hin und her, Frau Gundert-Remy hat es ganz am Anfang schon angesprochen. Es ging um die Frage, ob man etwas dazu sagen kann, dass hier die Wirksamkeit vergleichbar ist. Ob Sie einfach, damit es noch einmal plastischer wird, ebenfalls bezogen auf die direkte Vergleichsstudie – es ist nun einmal der höchste Standard, den wir haben –, da einmal sagen, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass wir sagen, der Behandlungseffekt wäre ähnlich, wenn wir sagen, er ist ähnlich – ich bin immer einmal vorsichtig; keine Gleichheit –, obwohl es nicht der Fall ist, wie hoch da die Fehleinschätzung maximal sein kann, einfach dass man einmal eine Vorstellung hat.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Sommer, bitte.

Frau Dr. Sommer (Sanofi): Ich beginne mit der Frage, inwieweit die TENERE-Studie lange genug lief, um Aussagen zur Behinderungsprogression zu machen. Dazu muss man wissen, dass die Behinderungsprogression bei den Patienten, die in der Studie eingeschlossen waren, sehr langsam voranschreitet und die EMA dort auch vorgibt, dass man normalerweise Zweijahreszeiträume betrachten sollte, um wirklich auswertbare Aussagen zu machen. Wenn Sie ein Patientenkollektiv haben, das sich jetzt sehr schnell schlecht entwickelt, haben Sie da vielleicht die Chance, in einem kürzerem Zeitraum Effekte zu sehen. Die Behinderungsprogression bei Teriflunomid ist in zwei placebokontrollierten Studien signifikant besser oder langsamer verlaufen als bei den placebobehandelten Patienten. Das ist bisher einzigartig, weil bei allen anderen Präparaten, den Interferonpräparaten, das Bild viel unterschiedlicher ist. Alle haben eine Effektivität auf die Schubrate, aber nicht jeder hat wirklich eine Effektivität für die Behinderungsprogression nachgewiesen. Dasselbe gilt auch für Glatirameracetat. Da steht sogar in der Fachinformation, dass keine Effektivität bei der Verlangsamung der Behinderungsprogression nachgewiesen wurde.

Für die konkrete Frage, inwieweit die TENERE-Studie dazu geeignet ist: Es war eine retrospektive Auswertung, es wurde nicht vorher geplant, die Behinderungsprogression zu untersuchen. Nichtsdestotrotz steht dieses Ergebnis erst einmal im Raum. Aber das ist wie bei allen anderen Endpunkten bei

einer Studie auch, die nicht primärer Endpunkt waren. Sie war nicht daraufhin gepowert, und dann müsste man das als Hypothese für die nächste Studie nehmen, die das dann tatsächlich zeigt. Das ist ein weiterer Anhaltspunkt in der Gesamtschau der Daten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Eine Nachfrage, Frau Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich hatte jetzt konkret nach der Dauer gefragt. Nicht geplante Post-hoc-Analyse, okay. Könnte man von der Dauer überhaupt eine Aussage machen, selbst wenn es eine geplante Analyse gewesen wäre? Sie hatten eben auf die placebokontrollierten Vergleiche abgehoben. Das beurteilen wir hier nicht. Könnten Sie von der Studiendauer aus dieser Studie überhaupt irgendeine Aussage machen?

Frau Dr. Sommer (Sanofi): Was ist jetzt ganz konkret für Sie die „Studiendauer“? Die Studiendauer war ja so angelegt, dass der letzte eingeschlossene Patient 48 Wochen behandelt werden sollte, wobei der erste eingeschlossene Patient – jetzt aus dem Kopf heraus – ungefähr 150 Wochen dabei war. Ich kann es so pauschal nicht beantworten.

Frau Dr. Chr. Müller: Also eher vorsichtig.

Frau Dr. Sommer (Sanofi): Nicht vorsichtig. Die Vorgabe der EMA für die MS ist zwei Jahre.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Schinzel.

Herr Schinzel (Sanofi): Wenn ich Sie richtig verstanden habe, interessiert Sie, was bezüglich der indirekten Evidenz herauskommt. War das Ihre Frage?

Frau Dr. Chr. Müller: Nein. Bezüglich, was hier immer wieder angesprochen wurde, der Frage, ob man aus dem direkten Vergleich – nicht dem indirekten Vergleich – irgendeine valide Aussage machen kann, dass die Wirksamkeit in der Größe vergleichbar ist. Es wurde öfter gesagt und auch öfter angesprochen, dass die Studie eine Überlegenheitsstudie war und insofern eigentlich keine Aussage möglich ist. Ich wollte einfach noch einmal fragen, ob Sie sagen können, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, wenn man das maximal zugrunde legt, dass man sagt, da ist eine vergleichbare Wirksamkeit, obwohl da keine ist, einfach in Prozent, also wie hoch die Fehlerwahrscheinlichkeit maximal ist, wenn man aus dieser Studie irgendetwas zu einer Vergleichbarkeit ableitet.

Herr Schinzel (Sanofi): Eine Prognose, wie eine sehr große Studie ausgehen würde, sagen wir, 5.000 gegen 5.000 Fälle auf Grundlage der TENERE-Studie, ist nicht möglich. Da kommen wir auf diesem Sektor nicht weiter. Ich kann es nur wiederholen. Ob eine sehr große Studie mit einem Vorteil für Teriflunomid oder aber für Rebif ausgehen würde, ist völlig offen. Das kann hier im Raume meines Erachtens keiner beantworten. Wir können – das habe ich wiederholt ausgeführt –, wenn wir uns auf den indirekten Vergleich einlassen, den Unterschied zwischen diesen beiden Behandlungen sehr viel enger eingrenzen, als wir das aufgrund der TENERE-Studie alleine können.

Frau Dr. Chr. Müller: Beantwortet meine Frage nicht, aber ich habe mich scheinbar nicht deutlich genug ausgedrückt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Auch ich habe es so genau nicht verstanden, das muss ich ehrlich sagen.

(Frau Dr. Chr. Müller: Wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass ein Fehler erster Art da ist!)

Herr Paar hat es verstanden.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi): Ich habe es, glaube ich, verstanden, ich weiß aber nicht, ob ich es jetzt richtig beantworte. Meine Antwort ist, dass ich das, was Sie mich fragen, statistisch nicht messen kann. Wahrscheinlich ist eine Antwort wie fifty-fifty richtig. Das ist genau das, was Herr Schinzel gerade gesagt hat. Das ist so nicht gedacht und auch nicht geplant gewesen. Es ist allenfalls hypothesengenerierend. Wir haben es jetzt ausgetauscht. Ich habe auch einleitend so formuliert und gesagt, keiner von uns weiß, ob es besser oder schlechter ist. Wir haben jetzt auch ausdiskutiert, dass die indirekten Vergleiche dafür sprechen könnten, wenn man sie sich anschaut, dass es vergleichbar ist. Das ist das, was wir gesagt haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Müller ist damit zufrieden. – Herr Professor Paul.

Herr Prof. Dr. Paul (Charité): Ich möchte zu Herrn Kaiser etwas sagen und an das anknüpfen, was Herr Mäurer sagte. Ich bin nach wie vor der Meinung, dass es nicht statthaft ist, bezüglich der Nebenwirkungen einfach Alopezie und Diarrhö gegen grippeartige Nebenwirkungen und Injektionsreaktionen aufzurechnen, dann, wenn man die Patientenperspektive berücksichtigt. Möglicherweise hat das IQWiG Patientenbefragungen durchgeführt, die klar ergeben haben, dass aus Patientensicht diese Nebenwirkungen als gleichwertig zu betrachten sind. Dann würden mich diese Daten interessieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Die hat es nicht durchgeführt. Insofern werden die Daten nicht vorgelegt.

Herr Prof. Dr. Paul (Charité): Die Rationale des IQWiG war, diese Sachen gleichwertig zu betrachten. Selbst wenn man sagt, dass man eine Gleichwertigkeit annehmen kann, weil wir die Daten aus diesen Studien nur über zwei Jahre haben, lässt das immer noch das unberücksichtigt, was ich eben schon sagte und was aus den Adhärenzstudien hervorgeht, dass nämlich das Problem der Injektionsnebenwirkungen sich mit der Zeit verlängert bzw. potenziert. Das ist in der Gesamtdiskussion bisher überhaupt nicht berücksichtigt worden. Da würde mich auch interessieren, was das IQWiG dazu meint.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wir lassen es einfach so stehen, weil üblicherweise die Anhörungen so laufen, dass wir Fragen stellen und Sie die beantworten, und nicht umgekehrt. Aber das IQWiG wird sicherlich dazu Stellung nehmen, dass wir einen Vorteil in der oralen Darreichungsform sehen. Das habe ich in meiner Einleitung schon gesagt. Die Frage ist nur: Inwieweit kann dieser Vorteil mit Blick auf andere Parameter dann einer sein, der am Ende den Ausschlag gibt? Insofern wird dieser Vorteil nicht wegdiskutiert. Wir haben eben, glaube ich, schon eine Viertelstunde darüber diskutiert, wie schrecklich das alles ist und wie sehr es die Patienten belastet. Ich sage das ohne Häme. Insofern ist es, glaube ich, unangemessen, zu sagen, dass darüber nicht hinreichend gesprochen worden wäre. – Herr Professor Wiendl.

Herr Prof. Dr. Wiendl (UKM): Wir haben jetzt einen relativ breiten Bogen gespannt von am Anfang sehr auf die Wirksamkeit fokussierter Diskussion bis hin zu einer Gesamtwertbetrachtung des Präparats. Ich steige da jetzt einmal ein. Ich bleibe dabei, ich glaube, die Wirksamkeit ist durch zwei sehr robuste Studien und die in zwei Endpunkten sehr konsistente Erreichung von Signifikanzen gegen-

über Placebo hinreichend belegt. Ich persönlich bleibe dabei, dass die TENERE-Studie nicht dazu designt war oder dazu dient, hinsichtlich der Wirksamkeitsunterschiede zu diskutieren. Wenn man jetzt aber den ganzen Rest eines Medikaments betrachtet, so gibt es verschiedene Facetten. Das eine ist die Nebenwirkung. Das ist aber sicher nicht alles. Die Nebenwirkungen kann man noch aufsplitteln in Verträglichkeit versus Sicherheit. In der MS verwenden wir dazu zunehmend einen Begriff, der sich relativ objektivieren lässt, das ist die sogenannte Burden of Therapy. Das ist sozusagen: Was muss der Patient einkaufen, wenn er die und die Wirksamkeit dagegenstellt? Ich glaube, man muss sich darauf einlassen, dass man ein Gesamtportfolio von einem Nebenwirkungsprofil hat, das ist die Tolerabilität, die vielstrapazierten Injektionsnebenwirkungen versus Monitoring versus kurzfristige und langfristige Sicherheit.

Den letzten Aspekt haben wir noch gar nicht betrachtet, nämlich die Sicherheit dieses Medikaments, die aus meiner Sicht in diese Betrachtung schwer einschlägt. Das Teriflunomid kommt zu diesem Zeitpunkt mit Daten von langjährig beobachteten Patienten aus der Phase-II-Studie von inzwischen fast zehn Jahren, und man kann trotz dieses Wirkmechanismus keine Verletzung der Immunkompetenz sehen. Das heißt, für die praktische Anwendung und für den Praktiker hat man jetzt eine Information, die man vor 15 Jahren mit den Interferonen oder dem Glatirameracetat nicht hatte, die man auch vor drei Jahren mit Gilenya nicht hatte, das heißt eine Substanz, die nach bestem Wissen der heutigen Zeit und nach Pharmakovigilanzgesichtspunkten ein hohes Maß an Sicherheit bietet.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Als themenbezogene Patientenvertreterin Frau Fasshauer.

Frau Dr. Fasshauer: Aus Patientensicht erwartet man von einem Präparat natürlich, dass es eine gute Wirksamkeit hat, einfach in der Darreichungsform ist, vertretbare Risiken und Nebenwirkungen hat und dass unter der Therapie ein weitgehend normales Leben auch für MS-Patienten möglich ist. Ich muss schon die Meinung von Herrn Paul unterstützen. Aus Patientenerfahrung ist eine Interferonenebenwirkung schwerwiegender. Man hat durch die Spritzen selbst oft auch über längere Zeiträume, manche auch dauerhaft, grippeartige Nebenwirkungen, die wirklich den Tagesablauf, die Arbeitsfähigkeit beeinträchtigen und Probleme bereiten. Dies jetzt einfach mit der Alopezie zu vergleichen, ist aus Patientensicht meines Erachtens nicht korrekt. Die Patientenerfahrung ist, dass eine reversible Verringerung der Haardichte im Vergleich zu anderen Nebenwirkungen akzeptierbar ist. Ich denke, Lebensqualität spielt bei all diesen Therapien eine große Rolle. Wir müssen wirklich davon ausgehen, was mehrfach von Einzelnen schon angesprochen wurde, dass MS-Haben eine lebenslange Begleitung und Therapie notwendig macht. Ich kenne wenige Patienten, die bisher übliche Therapien mit täglichen, zweitägigen oder dreimal oder einmal pro Woche Injektionen und Behandlungen über Jahrzehnte durchgehalten haben. Ich denke, das muss man im Auge behalten. Hierbei sollte die Gewichtung, was ein unerwünschtes Ereignis und wie schwerwiegend es ist, aus Patientensicht nicht aus dem Auge verloren werden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Fasshauer. – Herr Rasch.

Herr Dr. Rasch (vfa): Wir haben hier uns ein paar Mal über die Nichtunterlegenheit unterhalten. Ich hoffe, sie erlauben mir zum Schluss eine rechtliche Anmerkung. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist in diesem Fall dieselbe wie der Komparator in der Zulassungsstudie. Es gibt für diese Fälle einen Passus in der Begründung für die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, in der steht, dass in solchen Fällen die Nichtunterlegenheit belegt ist. Auch wenn ich kein Jurist bin, würde ich von der rechtlichen Seite die Sachlage aus meiner Sicht relativ eindeutig ansehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Karl.

Herr Karl: Wir haben in der Zwischenzeit auf dem Felde der MS mehrere als Basistherapeutika zugelassene Substanzen, denen gemeinsam ist, dass sie, wenn ich das so sagen darf, alle nicht ganz durchschlagend schubprophylaktisch und progredienzreduzierend helfen. Hier bestehen weiterhin Entwicklungsbedürfnisse. Aber in einer solchen Situation, wenn nicht unbedingt eine Eskalation angebracht ist, wird man im täglichen Behandlungsfeld häufiger an einen Wechsel des Basistherapeutikums denken. Gibt es Daten zum Wechsel zwischen den einzelnen Basistherapeutika unter Berücksichtigung des Teriflunomids?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Rosin.

Herr Dr. Rosin (Sanofi): Konkrete Daten gibt es bisher nicht. Es gab Studien mit gleichzeitiger Anwendung von Copaxone und auch Interferon, aber Daten in der Form, wie Sie sie jetzt beschreiben, gibt es bisher nicht. Wir hoffen natürlich, dass die demnächst durch Register zugänglich gemacht werden, sodass man dann vielleicht besser etwas dazu sagen kann. Ich weiß nicht, ob die klinischen Kollegen dazu etwas sagen können. Möglicherweise haben sie schon Erfahrungen dazu gemacht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Lang. Da haben wir schon einen klinischen Kollegen, der kann etwas dazu sagen.

Herr Dr. Lang (Gemeinschaftspraxis Ulm): Ich wollte etwas zu Frau Fasshauer sagen. Alopezie klingt so furchtbar nach Haarausfall und Glatze. Das ist es natürlich nicht, sondern es ist eine Haarausdünnung, die vorübergehend und nur für sechs Monate gilt. Es ist völlig richtig, dass das mit den grippeähnlichen Symptomen und mit Problemen an der Haut nicht vergleichbar ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Könnten Sie, Herr Lang, freundlicherweise auf das eingehen, was Herr Karl gesagt hat. Haben Sie irgendeine Erfahrung gemacht, dass es zu Therapiewechseln mit Blick auf die erhöhte und verbesserte Compliance gekommen ist, einfach so vom Bauchgefühl her? Wir haben gehört, es gibt keine offiziellen belastbaren Daten. Aber es wurde auf die Kliniker verwiesen.

Herr Dr. Lang (Praxis Ulm): Wie soll es die bisher geben? Wir haben in meiner Praxis bisher zwischen 20 und 30 Patienten neu eingestellt und umgestellt und haben da natürlich bisher einige Erfahrungen gesammelt, aber noch keine Langzeiterfahrungen. Das Medikament ist noch nicht lange auf dem Markt. Aber Herr Mäurer wollte noch etwas sagen.

Herr Prof. Dr. Mäurer (KH Bad Mergentheim): Was ich an der Substanz – Herr Rosin hat es angeschnitten – interessant finde, ist die Studie zur Kombinationstherapie. Es ist im MS-Feld immer wieder genannt worden, ob man nicht kombinieren könne und damit größere Erfolge habe. Das Ganze ist allerdings nicht verfolgt worden. Zumindest gibt es für die Substanz Teriflunomid sehr schöne Studien zur Kombination mit Interferon. Ich denke, ein Wechsel von Teriflunomid auf ein Interferon könnte, weil sich beide Effekte addieren, eine sehr interessante Option für die Zukunft darstellen. Bei den anderen Umstellungen hat man immer den Vorteil, dass man das Präparat über Eliminationsverfahren komplett aus dem Körper entfernen kann. Im Kontext dessen, was wir haben, eignet sich diese Substanz eigentlich super zum einen, um für die Zukunft Kombis anzudenken – bitte finanziell nicht in den Boden fallen, wenn man das hört –, aber zumindest ist es extrem interessant, auch den Wechsel innerhalb der Basistherapie mit dieser Substanz zu machen. Die Erfahrung wird es zeigen, es eignet sich in diesem Feld sehr gut.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wobei bei den Kombis der Compliancevorteil verlorengehe. Möglicherweise würde die Wirksamkeit erhöht. Ich formuliere jetzt einmal katholisch, ohne wissenschaftlichen Anspruch: Das, was Sie jetzt als Monstranz vor sich hertragen, wäre dann weg.

Herr Prof. Dr. Mäurer (KH Bad Mergentheim): Ja, gut, wenn Sie Teriflunomid einsetzen, bleibt es drin, und Sie können das Interferon draufsetzen, dann haben Sie eine Kombi, ohne dass Sie es nehmen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Nahnauer, bitte.

Frau Dr. Nahnauer: Genau dieser Satz zur Kombi fiel auch mir gerade ein, denn dann wäre tatsächlich auch der Vorteil weg.

Abseits von Alopezie und Diarrhö haben wir noch ein paar andere Nebenwirkungen. Einer von zehn hat Infektionen, was bei dieser Substanz nicht so überraschend ist, einer von zehn bekommt Parästhesien, etwas, was mich eigentlich zum Nachdenken anregt, weil Neuropathien ein Teil des Krankheitsbildes der MS sind, wenn ich mich so richtig erinnere. Können Sie dazu etwas sagen? Es ist immerhin einer von zehn.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi): Die Fachinformation gibt das wieder, was wir aus den Studien kennen, darüber hinaus kann ich im Moment nichts sagen. Ich kann nur sagen, ich hatte kurz vor der heutigen Anhörung auf die BfArM-Seite geschaut, denn heute kann man die Nebenwirkungen direkt nachschauen, und bei der Neuropathie sind es bisher ein oder zwei Meldungen. Darüber hinaus kann ich nichts sagen. Das Einzige, was ich sagen kann: Bisher ist es erfreulicherweise – das meine ich wirklich ernst – für Patienten und irgendwo auch für uns nicht unterschiedlich zu dem, was wir aus Phase III kennen.

Herr Dr. Rosin (Sanofi): Vielleicht kann ich kurz die Zahlen korrigieren. Unter Teriflunomid sind es 2,2 Prozent Neuropathien, Mononeuropathien oder Polyneuropathien, und unter Placebo – es ist gut, dass man auch placebokontrollierte Studien durchführt – sind es 0,6 Prozent. Es ist richtig, es sind mehr, aber es ist kein dramatischer Anstieg.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Lang.

Herr Dr. Lang (Gemeinschaftspraxis Ulm): Ich wollte zu der Neuropathie Stellung beziehen. In der TENERE-Studie waren es 1,9 Prozent und in der TOWER-Studie 2,5 Prozent, also nicht einer von zehn, das ist absolut übertrieben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Sommer.

Frau Dr. Sommer (Sanofi): Gerade die Neuropathien sind Nebenwirkungen, die natürlich sorgfältig gemonitort werden müssen. Die Erfahrung besteht aber auch, wenn wirklich eine Neuropathie unter Teriflunomid neu auftritt, dass das Absetzen von Teriflunomid normalerweise zu einer Rückbildung der Neuropathie führen kann.

Ich wollte noch etwas zu den Infektionen sagen. Infektionen sind in den Studien häufige Nebenwirkungen sowohl unter Placebo als auch unter Teriflunomid gewesen. Sie traten unter Teriflunomid nicht häufiger auf als unter Placebo.

(Frau Dr. Nahnauer: Was erstaunt!)

– Frau Nahnauer sagte gerade: „Was erstaunt!“ Ich nehme an, dass sie annimmt, dass es mehr Infektionen sind, weil Teriflunomid selektiv immunsuppressiv wirkt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wir hatten einen Zwischenruf von Frau Nahnauer an Frau Sommer, in dem Frau Nahnauer zum Ausdruck gebracht hat: „Was erstaunt!“ Darauf reagiert jetzt Herr Paar. Damit wir alle im Wortprotokoll an der Diskussion teilnehmen können.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi): Mit dem „Was erstaunt!“ haben Sie recht. Auch mich hat es erstaunt. Aber es sind gut gemonitorte Studien. Das war in der Tat so. Es gibt dort keinen Unterschied. Sie sind placebokontrolliert. Es gibt auch eine sehr schöne Studie – die mich persönlich sehr überzeugt hat –, die die Impfantwort unter Teriflunomid testet. Auch da haben Sie eine völlig normale Impfantwort. Es ist in der Tat keine Immunsuppression, so wie wir sie sonst kennen. Deswegen teile ich Ihr Erstaunen, aber in diesem Fall ist es eine gute Nachricht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wiendl.

Herr Prof. Dr. Wiendl (UKM): Ich wollte etwas zu dem Stichwort Immunkompetenz sagen, weil wir wissenschaftlich dazu relativ viel arbeiten und weil es bei dieser Form der Therapie eine Gretchenfrage ist. Herr Paar hat es gesagt, man bezeichnet es – das mit gutem Recht – als selektives Immunsuppressivum. Wenn Sie sich selber fragen: Was ist das Kriterium eines Immunsuppressivums?, dann ist es nicht nur der Wirkmechanismus, sondern auch der klinische Effekt, dass man immunkompromittiert ist. Das heißt, man würde erwarten, Sie haben eine Erhöhung der Infektneigung und eine Erhöhung von sekundären Malignomen. Beides ist interessanterweise nicht der Fall. Man kann das wirkmechanistisch erklären, weil Teriflunomid einen Teil, ein gewisses Delta, der Immunantwort abkapp. Zum besseren Verständnis erkläre ich es einmal plastisch: Wenn Sie eine Pyramide haben, dann nehmen Sie die Spitze des Eisbergs herunter. Das ist sehr relevant für die Autoimmunantwort, aber es ist nicht so relevant für den Rest der gesamten Immunität. Das ist der Grund, warum auch Impfreaktionen leicht quantitativ beeinflusst sind, aber in ihrer Qualität, sprich, in dem, was man nach WHO-Gradierung als signifikanten Impferfolg bezeichnet, intakt bleiben. Es ist im Übrigen ein wesentlicher Vorteil auch gegenüber anderen Substanzen zum Zeitpunkt der Zulassung, dass man sowohl gegen Neoantigene als auch gegen Memoryantigene, also Gedächtnisantigene, eine Reaktion intakt hält und dass beides in Studien demonstriert wurde.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich möchte für mich zum Abschluss zwei Punkte ansprechen. Das eine betrifft die Wertigkeit von Nebenwirkungen. Ich finde es interessant, dass an mancher Stelle sehr klar mit Daten argumentiert wird. Ich konnte zum Beispiel die Haltung bezüglich Infektionen gerade sehr gut nachvollziehen, indem Sie auf Daten hinweisen und sagen, es gibt in den Studien keinen Unterschied bzw. keinen statistisch signifikanten Unterschied. Allerdings sehe ich in der TENERE-Studie natürlich auch, es gibt Therapieabbrüche wegen Influenzasymptomen in einer ähnlichen Häufigkeit wie Therapieabbrüche wegen Alopezie. Deswegen würde auch ich sagen, Alopezie ist nicht so wichtig. Erst einmal sieht man das in der Studie. Dass Sie eine Adhärenzstudie mit 3.000 Patienten, so wie Sie das zu Interferon haben, noch nicht haben, ist doch völlig klar: weil die Substanz neu auf den Markt kommt. Man kann doch nicht solch eine einseitige Betrachtung machen.

Wenn man sich die Einstufungen dieser Nebenwirkungen in den Studien anschaut, so sind sie fast durchweg mild oder moderat. Aber das gilt für alles, das gilt für die Influenzasymptome, und das gilt für die Alopezie. Sie sehen also bei der Einstufung in der konkreten direkt vergleichenden Studie kei-

nen Unterschied bezüglich der Wertigkeit. Dies vielleicht zur Einschätzung der Wertigkeit. Ich denke, es wäre tatsächlich sachgerecht, nicht nur da, wo es passt, mit Daten zu argumentieren, sondern sich die Daten aus der direkten vergleichenden Studie dann auch zu diesem Sachverhalt anzuschauen.

Ich will noch kurz auf die Frage, die eben aufgetaucht war, des Vergleichs zu Fingolimod eingehen. Sie haben, Frau Sommer, zu Recht gesagt, der G-BA hat zu den drei verschiedenen Wirkstoffgruppen beraten. Ich denke, die Beratung betraf eben auch die Wirkstoffgruppe. Sie haben einen Unterschied zu Fingolimod ausgemacht. Das ist – so sage ich jetzt erst einmal – formal richtig, denn wir haben gesagt, es ist in Ordnung, die eine subkutan oder intramuskulär, je nachdem, was gewählt wurde, zu nehmen, aber auch weil es keine Auswirkungen auf das Ergebnis hatte. Das gilt für Sie für den direkten Vergleich genauso. Wir haben beschrieben, es ist möglicherweise problematisch, ein Präparat auszuwählen. Dies hat aber für den indirekten Vergleich überhaupt keine Bedeutung, weil sie sowieso nur die eine Studie haben. Im Gegensatz zu Ihnen hat der Hersteller von Fingolimod beim indirekten Vergleich für andere Fragestellungen trotz dieser Festlegung allumfassend nach der Wirkstoffgruppe gesucht und sich gerade nicht auf das Präparat beschränkt. Das ist ein ganz wesentlicher inhaltlicher Unterschied. Wir haben nicht Unvollständigkeit beim direkten Vergleich konstatiert, sondern wir haben Unvollständigkeit beim indirekten Vergleich konstatiert, und da ist der Hersteller von Fingolimod anders vorgegangen als Sie.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Sommer dazu.

Frau Dr. Sommer (Sanofi): Ich muss ganz spezifisch dazu passen. Ich würde mir das gerne anschauen. Für mich würde sich dann die Frage ergeben: Hat sich Novartis auch die Daten von Betaferon angeschaut, also über das Interferon beta-1a hinaus, und es als gesamte Wirkstoffgruppe betrachtet?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser dazu.

Herr Dr. Kaiser: Soweit ich weiß, ja, aber das ist für diese Frage letztendlich nicht entscheidend, weil sie sich nicht – das ist die entscheidende Frage – auf ein Präparat beschränkt haben. Der G-BA legt auf Wirkstoffebene fest und nicht auf Präparatebene.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. Sie schauen sich das noch einmal an. – Frau Nahnauer, ich hatte Sie noch auf der Liste. Dann würde ich gerne einen Cut machen, denn ich glaube, wir drehen uns langsam im Kreis.

Frau Dr. Nahnauer: Ich habe eine Frage noch zu den Impfungen. Wie ich das in der Fachinformation lese, beziehen Sie sich auf Grippeimpfstoffe, zu denen Sie eine Antwort erhalten. Hier heißt es: die auf eine Seroprotektion schließen lassen. Sagen wir einmal so: Wir schließen auch bei Immungesunden immer auf eine Seroprotektion, und bei Grippeimpfstoffen wissen wir gar nicht so genau, wie es geht. Lebendimpfstoffe werden ausgeschlossen. Haben Sie noch andere Impfstoffe untersucht?

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi): Ich habe mich genau auf die Fachinformation bezogen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Weitere Fragen sehe ich keine mehr. Dann würde ich vorschlagen, aus Sicht des pU, Herr Paar, noch einmal den Stand der Diskussion heute zusammenzufassen. und dann können wir die Anhörung schließen.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi): Das können wir wirklich kurz machen. Vielen Dank für die Anhörung. Ich denke, alle Punkte sind genau so, wie Sie es einleitend gesagt haben, diskutiert worden. Da ist nichts offen geblieben. Wir können uns dafür einfach nur bedanken.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für Ihre Mühe, für das Hierherkommen, für die Geduld. Wir werden im Licht der Anhörung dann die Entscheidung zu treffen haben und dabei selbstverständlich auch rechtlich das im Kopf haben, was Herr Rasch vorgetragen hat, was wir ohnehin im Kopf haben. Vor diesem Hintergrund können Sie sicher sein, dass wir die Dinge noch einmal ganz sorgfältig wägen.

Danke schön. Die Anhörung ist beendet. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 15.30 Uhr