



Mündliche Anhörung

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

hier: Ublituximab (D-1036)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. Juni 2024
von 11:59 Uhr bis 13:00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma **Neuraxpharm Arzneimittel GmbH:**

Herr Dr. Krampe

Herr Prof. Dr. Schmitt

Herr Reindl

Herr Berkemeier

Angemeldeter Teilnehmender der **Neurologischen Abteilung des St. Josef-Hospital/Ruhr-Universität Bochum:**

Herr Prof. Dr. Gold

Angemeldeter Teilnehmender des **Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS):**

Herr Prof. Dr. Mäurer

Angemeldeter Teilnehmender des **Neuromed-Campus Hohenlind (MS-Regional-Zentrum):**

Herr Prof. Dr. Nelles

Angemeldeter Teilnehmender der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Lempert

Angemeldete Teilnehmende des **Pharma Deutschland e. V.** (ehemals BAH):

Herr Boden

Herr Liebenhoff

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

Frau Osowski

Frau Giesl

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

Frau Dr. Henke

Frau Dr. Pfeiffer

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

Herr Peterlik

Frau Ohler

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 11:59 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben wieder Montag, Anhörungstag, und fahren jetzt fort mit Ublituximab, Markteinführung, zur Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose.

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 25. April 2024, zu der Stellung genommen haben: zum einen die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Neurologie und das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose, Herr Professor Dr. Gold von der Neurologischen Abteilung des St. Josef Hospital der Ruhr-Universität Bochum. Als Verbände haben Stellung genommen der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und der Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller. Als sonstige pharmazeutische Unternehmen haben Merck Healthcare Germany, Novartis Pharma und Sanofi-Aventis Deutschland eine Stellungnahme abgegeben. Selbstverständlich hat sich auch der pharmazeutische Unternehmer Neuraxpharm Arzneimittel GmbH positioniert.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Neuraxpharm Arzneimittel GmbH müssten anwesend sein Herr Dr. Krampe, Herr Professor Schmitt, Herr Reindl und Herr Berkemeier, für die Ruhr-Universität Bochum Herr Professor Dr. Gold, für das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose Herr Professor Dr. Mäurer, der Facharzt für Neurologie Herr Professor Nelles, für die Deutsche Gesellschaft für Neurologie Herr Professor Dr. Berthele, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Lempert, für den Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller Herr Boden

(Herr Boden, BAH: Nicht irritiert sein, der BAH ist seit letzter Woche Pharma Deutschland. Der Umtrag im Vereinsregister hat stattgefunden.)

und Herr Liebenhoff von Pharma Deutschland. – Merken Sie, so gehen diese Systemumbrüche. – Dann für Merck Healthcare Germany Frau Osowski – sie fehlt – und Frau Giesl, für Sanofi-Aventis Deutschland Frau Dr. Henke und Frau Dr. Pfeiffer, für Novartis Pharma Herr Peterlik und Frau Ohler sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit zur Einführung. Dann kommt unsere Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das für den pU? – Herr Krampe, Sie haben das Wort. Bitte schön.

Herr Dr. Krampe (Neuraxpharm): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit zur Einführung. Bevor ich anfrage, würde ich Ihnen gerne unser Team vorstellen. Herr Professor Schmitt verantwortet als Neurologe in unserer Medizin die Indikation der Multiplen Sklerose. Herr Berkemeier und Herr Reindl sind für die Themen Marktzugang und Erstattung tätig und verantwortlich für die Erstellung des Nutzendossiers. Mein Name ist Olaf Krampe, ich leite den Bereich Market Access bei Neuraxpharm.

Zu Beginn möchte ich gerne auf einige Besonderheiten eingehen, die möglicherweise von Relevanz für die heutige Diskussion sind. Mit Ublituximab steht seit Januar der zweite i.v.-verabreichte CD20-Antikörper zur Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose RMS zur Verfügung. Die Zulassung erfolgte bereits im Mai des letzten Jahres. Der Wirkstoff wurde durch TG Therapeutics entwickelt und im August 2023 von uns einlizenziert. Neuraxpharm ist seit fast 40 Jahren auf die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Erkrankungen des ZNS spezialisiert. Als Mittelständler mit Hauptsitz im Rheinland sind wir seit langem auf die wirtschaftliche Versorgung mit etablierten Therapien fokussiert. Mit Ublituximab gehen

wir als Unternehmen einen großen Schritt und sind stolz darauf, Patientinnen und Patienten mit MS nun eine innovative und hochwirksame Therapie anbieten zu können.

Warum sage ich Ihnen das? Ublituximab ist unser erstes AMNOG-Verfahren. Wir haben uns die jüngeren Verfahren im gleichen Anwendungsgebiet genau angeschaut, Ocrelizumab beispielsweise, Ozanimod und zuletzt Mitte 2022 Ponesimod. Das Design der Zulassungsstudien von Ponesimod und Ublituximab ist nahezu identisch. Es handelt sich um zwei hochwertige RCTs mit einer Studiendauer von zwei Jahren, ULTIMATE I und ULTIMATE II. Das Anwendungsgebiet ist gleich. Auch in der Leitlinie konnten wir in Bezug auf das Therapieschema oder Anhaltspunkte für eine hochaktive Erkrankung gegenüber dem letzten Verfahren zu Ponesimod keine Änderungen feststellen. Daher haben wir die Daten analog aufbereitet und dachten, damit sachgerecht vorzugehen.

Wir haben vor diesem Hintergrund auch auf die Beratung verzichtet, weil wir keinen Anhaltspunkt für eine Änderung des Standes des medizinischen Wissens sahen. Zwei Wochen vor Dossiereinreichung, das heißt Mitte Januar dieses Jahres, erfolgte dann die Veröffentlichung des Beschlusses für Dimethylfumarat bei Patienten ab 13 Jahren. Die Einteilung der Patientenpopulation ist darin konsistent zur bisherigen Spruchpraxis. Wir sahen dies als Bestätigung unserer Vorgehensweise und haben Ende Januar unser Dossier eingereicht.

Die Einteilung der Patientenpopulation sowie die Definition der zVT in der Nutzenbewertung weichen nun aber von der bisherigen Spruchpraxis in der RMS ab. Gerne würde ich dazu an Herrn Reindl übergeben, um unser Vorgehen im Dossier sowie die Daten, die wir mit der Stellungnahme nachgereicht haben, kurz zu erläutern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Herr Reindl.

Herr Reindl (Neuraxpharm): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Sehr geehrte Damen und Herren! Wie Sie wissen, wurde bisher im Anwendungsgebiet RMS zwischen zwei Patientenpopulationen unterschieden. Für therapienaive Patienten sowie vorbehandelte Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist, wurde zuletzt unter anderem Teriflunomid als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert. Das ist der Komparator der Zulassungsstudien von Ublituximab ULTIMATE I und II. Für vorbehandelte Patienten mit hochaktiver Erkrankung war Teriflunomid dagegen auch bisher nicht Teil der zVT. Da es nach wie vor keine evidenzbasierte Definition für eine hochaktive Erkrankung gibt, haben wir für das Dossier die identische Definition wie im letzten Verfahren im Anwendungsgebiet angewendet. Das war Ponesimod mit Beschluss im Mai 2022.

Der Anteil von vorbehandelten Patienten mit hochaktiver Erkrankung liegt dabei mit 6,4 Prozent weit unter 20 Prozent. Dementsprechend haben wir die gepoolten Ergebnisse der Gesamtpopulationen beider Studien im Dossier dargestellt, um den Zusatznutzen in der bisherigen Population therapienaiver sowie vorbehandelter Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist, darzulegen. Für dieses Anwendungsgebiet zeigt sich eine Reduktion der jährlichen Schubrate um circa 54 Prozent gegenüber Teriflunomid auf 0,084 unter Ublituximab. Das ist mehr als eine Halbierung. Patienten müssen bei einer Therapie mit Ublituximab nur circa alle zwölf Jahre mit einem Schub rechnen. Das bedeutet praktisch einen Stillstand der Erkrankung.

Darüber hinaus zeigen sich weitere signifikante und klinisch relevante Vorteile in der Morbidität, bei Behinderung und Fatigue sowie in einer Vielzahl von Skalen zur Lebensqualität. Mit der Dossierbewertung von Ublituximab wurde die Einteilung der Patientenpopulationen geändert. Teriflunomid ist nunmehr ausschließlich für therapienaive Patienten ohne Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf Teil der zVT. Herr Krampe erwähnte bereits, dass diese Änderung für uns überraschend war. Aus unserer Sicht liegen keine Änderungen am Stand der medizinischen Erkenntnisse vor, die eine Änderung der

bisher konsistent angewendeten Einteilung der Anwendungsgebiete erforderlich machen würden.

Zwar fanden seit dem letzten Verfahren 2022 Überarbeitungen in der Leitlinie statt, diese betreffen jedoch nach unserem Verständnis weder die Aktivität der Erkrankung noch das diesbezüglich empfohlene Therapieschema. Auch in den jüngsten Beschlüssen zu Dimethylfumarat bei Kindern und Jugendlichen aus dem Januar und erneut aus dem Mai dieses Jahres entspricht die Einteilung der Patientenpopulationen dem bisherigen Vorgehen und nicht der Einteilung, wie sie in der IQWiG-Bewertung für Ublituximab vorgenommen wurde.

Unabhängig davon haben wir mit der Stellungnahme sämtliche Daten für die neue Teilpopulation therapienaive Patienten ohne Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf zur Verfügung gestellt. Die Operationalisierung dieser Patienten in klinischen Studien ist dabei leider nicht ganz trivial. Anders als bei vorbehandelten Patienten beziehen sich die in der Leitlinie genannten Anhaltspunkte für einen wahrscheinlich hochaktiven Verlauf auf den Krankheitsbeginn und werden in klinischen Studien regelhaft nicht vollumfänglich erfasst. So liegt zum Beispiel üblicherweise der EDSS zum Zeitpunkt des Screenings vor, das jedoch Jahre nach Erstdiagnose erfolgen kann. Dementsprechend haben wir uns am Vorgehen des IQWiG im Rahmen der vergleichenden Nutzenbewertung zur hochaktiven RMS von 2023 orientiert und die Kriterien der Leitlinie für das Auftreten von Schüben und/oder MRT-Aktivität herangezogen.

Die Ergebnisse sind dabei konsistent zur Gesamtpopulation. Die jährliche Schubrate wird gegenüber Teriflunomid um fast 60 Prozent reduziert und liegt mit einem Absolutwert von 0,035 so niedrig, dass rechnerisch unter Ublituximab nur alle 30 Jahre ein Schub zu erwarten ist. Auch zeigen sich konsistente, statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile in mehreren Skalen zur Lebensqualität. Wir halten die Einteilung der Patientengruppen im Sinne der vergangenen RMS-Verfahren weiterhin für sachgerecht und sehen einen beträchtlichen Zusatznutzen für Ublituximab. Die konsistenten Ergebnisse der nachgereichten Teilpopulation bestätigen aus unserer Sicht die Robustheit der Vorteile von Ublituximab.

Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass Sie uns die Möglichkeit gegeben haben, unsere wichtigsten Punkte noch einmal aufzuführen. Wir sind jetzt offen, Ihre Fragen zu beantworten, und freuen uns, mit Ihnen in den Dialog einzusteigen und darüber zu diskutieren. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Krampe, herzlichen Dank, Herr Reindl, für diese Einführung. Meine erste Frage richtet sich an die Kliniker ganz allgemein, jenseits der vorgelegten Studien und der nachgereichten Unterlagen, über die wir sicher noch sprechen werden: Wie beurteilen Sie den aktuellen Stellenwert von Ublituximab in der Versorgung? Welche Patientinnen und Patienten werden in der Praxis, in Ihrer Versorgungspraxis nach Ihren Erfahrungen mit diesem Wirkstoff behandelt? Das wäre zunächst für uns interessant. Herr Professor Gold hat sich gemeldet. Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Gold (Ruhr-Universität Bochum): Danke, Herr Professor Hecken. Ich mache es kurz. Auch nach mehr als 30 Jahren, die ich in der MS-Therapie bin, erlebt man Paradigmenwechsel. Einer davon ist, dass man für die Langzeitstabilität unserer Patientinnen und Patienten schon früh hochaktive Präparate einsetzt – dazu ist das Ublituximab zu rechnen –, gleichzeitig primär, selbst bei relativ schwachem Krankheitsverlauf, daneben die Indikation bei hochaktivem Krankheitsverlauf als eine der letzten Therapeutika mit guter Hoffnung auf Stabilisierung. Es entspricht dem Fortschritt der Zeit und ist in den Leitlinien so wiedergegeben worden. In den Hochschulambulanzen kannte man noch vor 30 Jahren keine Patienten über 55 Jahre mit MS. Mittlerweile sehen wir etwa ein Viertel der Patienten jenseits der 60 Jahre noch in sehr gutem Zustand. Deshalb würde ich sagen, das ist eine zeitgerechte Entwicklung. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Professor Nelles, bitte.

Herr Prof. Dr. Nelles (Neuromed-Campus Hohenlind): Die Anti-CD20-Therapien haben die Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose revolutioniert. Wir sehen unter diesen Therapien praktisch keine Schübe mehr. Wir haben seit den letzten fünf Jahren Erfahrung mit zwei weiteren Anti-CD20-Therapien, nämlich Ocrelizumab und Ofatumumab. Insbesondere für Patienten mit hochaktiver Erkrankung ist das die wesentliche Stabilisierung, die wir erreichen können. Nun haben wir in den Praxen, gerade in den ambulanten Zentren der MS-Zentren, die Problematik, dass wir aufwendige Therapien mit besonderen Ressourcen bereitstellen müssen. Die Ressourcen müssen wir zunehmend sorgfältig aussuchen und schonen. Deshalb ist die Applikationsform und Dauer bei uns von entscheidender Bedeutung. Ublituximab hat hier den wesentlichen Vorteil, dass die Anwendung nur zweimal pro Jahr erfolgt und zum Zeitpunkt der Anwendung eine relativ kurze Behandlungsdauer ermöglicht. Das ist ein Innovationsschub, den wir hier sehen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Nelles. – Herr Professor Berthele, bitte.

Herr Prof. Dr. Berthele (DGN): Vielen Dank. Ich spreche für die Leitliniengruppe. Eben wurde erwähnt, dass wir die Substanz in die Wirksamkeitskategorie 3 zu den anderen B-Zell-Therapeutika eingeordnet haben. Ich glaube, das Hauptproblem ist das Abbilden unserer Erkrankungsgruppen. Es ist schon gefallen, dass wir in der Entscheidung, welches Medikament man zur Anwendung bringen will, den vormaligen Verlauf der Erkrankung gut kennen will und gut kennen muss. Das ist etwas, was sich in den Phase-III-Studien relativ schwer widerspiegelt. Insofern ist es von unserer Seite so, dass die Kategorisierung, die jetzt neu vorgenommen wurde, sehr unserem Leitlinien-Algorithmus entspricht. Umgekehrt entsteht das Dilemma, dass sich diese Patienten in der tatsächlich behandelten Population der Phase-III-Studie sehr schwer identifizieren lassen. Das ist ein wenig das Spannungsfeld, in dem wir uns dabei befinden. Ich glaube, von der Anwendung und von der Potenz der Substanz gibt es unter uns Klinikern wenig Diskussion: hochpotent, ein gutes Medikament, aber wie gesagt, die Bewertung und die Frage, welche Population man nehmen kann, ist tatsächlich schwierig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Berthele. – Herr Professor Lempert von der AkdÄ.

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Im Anschluss an Herrn Berthele ist gerade die Frage, warum kein Komparator aus der Wirksamkeitskategorie 3 gewählt wurde. Es verwundert keinen MS-Spezialisten, dass diese aktuelle Substanz besser als Teriflunomid ist, was gemeinhin als eher schwach wirksame Substanz gilt und deshalb von der Leitlinie in der Wirksamkeitskategorie 3 angesiedelt wurde. Wenn Ublituximab zeigen will, dass es nicht einfach ein Me-Too-Präparat ist, dann muss es gegen gleichwertige Gegner antreten. Es ist auch die klinische Entscheidung, welchen der CD20-Antikörper man bei Patienten mit einer hochaktiven Erkrankung einsetzt. Das heißt, die wesentlichere Fragestellung 2 ist mit den bisherigen Daten nicht zu beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Lempert. Jetzt hat sich Herr Professor Schmitt vom pharmazeutischen Unternehmer gemeldet. Bitte schön, Herr Schmitt.

Herr Prof. Dr. Schmitt (Neuraxpharm): Ich wollte gerade auf diesen Kommentar kurz eingehen. Man muss bedenken, dass ein Studienprogramm wie das für Ublituximab vor sieben bis acht Jahren konzipiert wurde. Das heißt, zu diesem Zeitpunkt gab es keinen anderen Anti-CD20, den man irgendwie in dieses Studiendesign hätte aufnehmen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Schmitt. – Herr Nelles, bitte.

Herr Prof. Dr. Nelles (Neuromed-Campus Hohenlind): Vielleicht zu dem Kommentar von Herrn Lempert: Es ist nicht ganz richtig, dass Teriflunomid eine schwache Vergleichstherapie ist. Wir haben gerade kürzlich in der Phase-III-Studie im Vergleich zu Evobrutinib, ebenfalls eine hochwirksame neue Substanz aus der Gruppe der BTK-Inhibitoren, gesehen, wie wirksam auch Teriflunomid in klinischen Studien sein kann. Das ist eine Substanz, die durchaus ein gewisses Potenzial hat. Man kann nicht sagen, dass das eine schwache Vergleichstherapie ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann schaue ich in die Runde. Bänke, Patientenvertretung? Wer möchte? – Frau Preukschat vom IQWiG.

Frau Dr. Preukschat (IQWiG): Ich würde als erstes gerne alle auf den gleichen Stand bringen, welche Daten der pharmazeutische Unternehmer in seiner Stellungnahme nachgereicht hat und inwiefern das unsere Kritik adressiert. Wir hatten in der Dossierbewertung die Situation, dass wir für die Fragestellung 1, therapienaive Patienten, keine Hinweise auf schweren Krankheitsverlauf, keine geeigneten Daten hatten. Wir haben dann gesehen, es gibt schon eine Subgruppenanalyse für die Therapienaiven, und haben versucht, abzuschätzen, ob wir vielleicht ersatzweise diese Subgruppenanalyse heranziehen können. Das heißt, wir haben anhand des Kriteriums EDSS mit dem Wert 3 geschaut, ob man hier Pi mal Daumen sagen kann, ob die alle einen schweren Krankheitsverlauf haben bzw. nicht.

Auf Seite 20 der Dossierbewertung – darauf möchte ich noch einmal verweisen – haben wir umfangreich beschrieben, dass das nur eine Annäherung war und keinesfalls ein Vorschlag unsererseits, wie wir diese Population, die in Fragestellung 1 fällt, optimal operationalisieren würden. Der pharmazeutische Unternehmer hat das jetzt gemacht. Er hat sich dieser nicht ganz einfachen Aufgabe gestellt, eine Population zu operationalisieren. Er hat sich dabei sehr eng an den Kriterien in der Leitlinie im Statement 27 orientiert, wo verschiedene Kriterien dafür beschrieben sind, dass Patienten als wahrscheinlich hochaktiv einzustufen sind. Er hat diese Kriterien genommen, um eine Gegenmenge zu bilden, die dann nicht hochaktiv ist, bzw. das Übertragen auf die Frage, ob sie einen schweren Krankheitsverlauf haben. Er hat sich bei der Teilpopulation, die uns der pharmazeutische Unternehmer jetzt vorgelegt hat, an dem Auftreten der Schübe orientiert, die übrigens rund ein Drittel der ursprünglichen Gesamtpopulation umfasst.

In dieser Teilpopulation wurden Patienten eingeschlossen, die < 3 Schübe in den letzten zwei Jahren vor Screening hatten und weniger als zwei Schübe im Jahr vor Screening sowie zudem weniger als zwei gadoliniumanreichernde Läsionen zu Studienbeginn hatten. Den EDSS hat er begründet herausgelassen. Das können wir nachvollziehen. Insgesamt ist das für uns eine hinreichende Operationalisierung einer geeigneten Teilpopulation für diese Fragestellung 1. Das heißt, unsere Einschätzung ist derzeit, vorbehaltlich dessen, was im G-BA noch diskutiert wird, dass wir auf der Basis dieser Daten eine Nachbewertung vornehmen können.

Eine kleine Unsicherheit gibt es dennoch. Wir haben gesehen, dass in dieser Population, die eigentlich therapienaiv ist, doch fast 20 Prozent Patienten sind, die vorbehandelt sind, und zwar im Rahmen einer klinischen Studie vorbehandelt. Die haben zum größten Teil Laquinimod bekommen. Bevor ich weitere Punkte adressiere, würde ich als Erstes den pharmazeutischen Unternehmer fragen: Ist bekannt, wie lange diese Vorbehandlung erfolgte? Gibt es Daten dazu, inwieweit das potenziell ein Effektmodifikator ist? Wie gesagt, es sind fast 20 Prozent. Unsere 80 Prozent-Grenze wird nicht gerissen, dennoch ist diese Vorbehandlung, die erfolgt ist, eine potenzielle Unsicherheit für uns. Soweit erst einmal meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. Ich nehme an, Herr Reindl, Sie haben sich dazu gemeldet. – Frau Duszka, Sie sind nach Frau Preukschat an der Reihe. Herr Reindl, bitte.

Herr Reindl (Neuraxpharm): Vielen Dank für die Frage. Bei den genannten Patienten handelt es sich um Patienten, die vor Einschluss in die ULTIMATE-Studien im Rahmen anderer klinischer Prüfungen eine Therapie erhalten haben. Sie haben das Laquinimod genannt. Das stellt unseres Erachtens keine vollständige und adäquate Vortherapie im Sinne der Definition der infrage kommenden Teilpopulation dar, da es sich zum Beispiel um nicht zulassungskonforme Dosierungen oder Wirkstoffe mit nicht etablierter Wirksamkeit im Anwendungsgebiet gehandelt haben könnte. Sie haben selber gesagt, dass eine geringe Anzahl an Patienten mit einer Vortherapie verblieben ist. Der diesbezügliche Anteil der Patienten mit einer derartigen Therapie an allen Patienten lag bei circa 17 Prozent und damit deutlich unter 20 Prozent, sodass die Ergebnisse der Teilpopulation in jedem Fall bewertet werden können. Die neue Teilpopulation sehen wir, wie gesagt, als sachgerecht ausgewertet an. Die Ergebnisse der Teilpopulation zeigen im Übrigen konsistent zur Gesamtpopulation deutliche Vorteile bei den Schüben und bei der Lebensqualität und bestätigen den beträchtlichen Zusatznutzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Gold, Sie haben sich auch dazu gemeldet.

Herr Prof. Dr. Gold (Ruhr-Universität Bochum): Ich wollte kurz aus der wissenschaftlichen Sicht noch etwas zu Laquinimod sagen. Als die Zulassungsstudien liefen, waren wir das klinische Labor, um Wirkparameter zu untersuchen. Das wurde vor etwa zehn Jahren publiziert, Stasiolek und Gold, und wir haben gefunden, dass es in der damaligen Dosis eigentlich unterdosiert war, dass allerdings mit höheren Dosierungen kardiovaskuläre Nebenwirkungen, Vaskulitis entstanden sind und dass die Wirkung maximal drei bis vier Monate nach Absetzen angehalten hat; also ein eher schwach wirksames Medikament, das sicherlich jetzt Jahre später keine Folgen mehr hätte, um vielleicht eine Kontamination von Ublituximab zu erreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Gold. – Frau Preukschat, damit zurück an Sie.

Frau Dr. Preukschat (IQWiG): Vielen Dank. Wir werden diese Unsicherheit noch einmal diskutieren und überlegen, wie wir das gegebenenfalls in der Bewertung berücksichtigen. Ich würde gerne noch andere Punkte ansprechen. Wie gesagt, wir haben jetzt eine geeignete Teilpopulation, mit der wir die Frage beantworten können, ob Ublituximab bei therapienaiven und relativ gering betroffenen Patienten besser als Teriflunomid wirkt. Ich denke, das ist eine interessante Fragestellung. Diese Daten haben wir jetzt, und ohne der Bewertung vorzugreifen, möchte ich einige Punkte ansprechen. Es ist richtig, was der pharmazeutische Unternehmer gesagt hat, dass der Effekt in Bezug auf die Schubrate dem der Gesamtpopulation entspricht. Das heißt, wir haben eine Situation, in der die Schubrate in beiden Armen jetzt erwartungsgemäß deutlich niedriger ist als in der Gesamtpopulation, sogar mehr als halbiert. Aber der Effekt bleibt letztlich der gleiche. Das heißt, die geringe Betroffenheit und die Therapienaivität der Patienten ist hier kein Effektmodifikator.

Andere Endpunkte schauen wir uns im Detail noch an. Auf den ersten Blick taucht hier schon das Problem auf, dass wir, was die Endpunkte zu Nebenwirkungen angeht, in dieser Teilpopulation teilweise ein Power-Problem haben, die wie gesagt rund ein Drittel der Gesamtpopulation betrifft.

Was ich aber ansprechen muss, und das hängt damit zusammen, dass uns an einer Stelle noch wichtige Daten fehlen, ist, dass wir in dieser Teilpopulation die Konstellation haben, dass wir eine Effektmodifikation nach dem Geschlecht haben. Das heißt, wir sehen hier signifikante Interaktionen nach Geschlecht, sowohl bei der Schubrate als auch bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Das heißt, die Frauen zeigen auf der einen Seite eine wesentlich geringere Verbesserung in der Schubrate und auf der anderen Seite deutlich mehr SUE. Um diese Bewertung in Gänze durchführen zu können, fehlen uns für die Männer noch Angaben zur jährlichen Schubrate und auch ein Effektschätzer. Es ist für die

Bewertung wirklich zwingend notwendig, dass wir diesen bekommen. Wir haben schon überlegt, was der Grund ist, warum wir den nicht bekommen haben. Falls das Problem ist, dass hier irgendwie das Regressionsmodell nicht konvergiert, möchten wir dringend vorschlagen, zu prüfen, ob es nicht doch irgendwie noch Auswege gäbe und sonst notfalls auch das Relative Risiko vorzulegen.

Das soweit dazu und ergänzend noch der Nachtrag: Es fehlen uns auch Angaben zu Therapie- und Studienabbruchern für diese neue Teilpopulation. Die hätten wir gerne auch noch. Was die beschriebene Effektmodifikation angeht, würde mich interessieren, ob die Kliniker etwas derartiges, also eine geringere Wirksamkeit bei den Schüben, aber mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei dieser Patientengruppe, die uns interessiert, also therapienaiv, gering betroffen, schon gesehen haben, vielleicht auch bei anderen CD20-Antikörpern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Preukschat. – Zuerst Herr Reindl vom pharmazeutischen Unternehmer zu den Wünschen, die Frau Preukschat geäußert hat, Geschlechtereffektschätzer etc. pp.

Herr Reindl (Neuraxpharm): Es ist korrekt, was Sie gesagt haben. Wir betrachten eine Teilpopulation, die nur noch 30 Prozent der ursprünglichen Population umfasst. Da haben wir einen Powerverlust, nicht nur bei der Safety, sondern auch bei der Wirksamkeit. Es ist auch richtig, dass die Effektschätzer für die Subgruppe männlich in der Teilpopulation nicht berechnet werden konnten. Das ist augenscheinlich zumindest zum Teil auf die hohe Wirksamkeit von Ublituximab zurückzuführen, die dazu führt, dass sich kaum Schubereignisse ereigneten. Zudem muss man sagen, dass die Studie nicht dahin gehend gepowert war, geschlechtsspezifische Unterschiede nachzuweisen, aber aus der Anzahl der Schübe – es sind 4 versus 23 – kann man, denke ich, schlussfolgern, dass auch Männer deutlich von einer Therapie mit Ublituximab profitieren. Zudem zeigten sich keine Signale bei sonstigen Endpunkten, die auf einen Unterschied in der Wirksamkeit oder bei anderen Sicherheitsendpunkten zwischen Männern und Frauen hindeuten würden. Wir sehen daher den erheblichen Zusatznutzen für Ublituximab hinsichtlich Schübe unabhängig vom Geschlecht gegeben, und das Relative Risiko können wir gerne nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Jetzt die Kliniker. Ist das plausibel, die unterschiedliche Wirksamkeit bei Männern und Frauen? Schlechtere Wirksamkeit mehr SUE? – Herr Professor Gold.

Herr Prof. Dr. Gold (Ruhr-Universität Bochum): Ich habe gerade versucht, in meinem Gedächtnis zu kramen. Das ist mir bisher noch nie vorgekommen. Es gab einmal, das ist schon sehr lange her, in den progredienten Studien bei Interferon beta-1a Unterschiede bei Männern und Frauen. Im Allgemeinen hat das die nächste Studie schon widerlegt, wenn so etwas aufgetreten ist. Das erreicht oft scheinbar Signifikanz, ist aber in der Realität keinesfalls relevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Gold. – Herr Professor Nelles, bitte.

Herr Prof. Dr. Nelles (Neuromed-Campus Hohenlind): Aus der Erfahrung unserer bisher mit Anti-CD20-Therapien behandelten Patienten sehen wir keinen geschlechtsspezifischen Unterschied. Definitiv nicht. Die Wirksamkeit ist eigentlich über diese Patientenpopulationen gleichmäßig vorhanden. Wir können auch keinen wirklichen Unterschied bei den Patienten erkennen, die wir schon früh im Sinne dieses sich zunehmend durchsetzenden Behandlungskonzeptes „Hit, hard and early“ behandelt haben. Vielleicht muss man noch einmal genau in die Altersverteilung sehen, denn es gibt bei Patientinnen in der Postmenopause möglicherweise einen Einfluss auf die Krankheitsaktivität. Das könnte ein Effekt sein, aber aus der klinischen Erfahrung können wir das jedenfalls nicht bestätigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ich sehe dazu keine Wortmeldung mehr. Dann gebe ich jetzt Frau Duszka vom GKV-Spitzenverband das Wort.

Frau Duszka (GKV): Ich habe zwei Fragen. Die erste richtet sich an die klinischen Stellungnehmenden, um auf die Therapieentscheidung zurückzukommen. Wonach wird bei Patientinnen und Patienten, die bisher noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, in der Praxis entschieden, ob ein Arzneimittel aus der Wirksamkeitskategorie 1 oder 2 bzw. 3 eingesetzt wird?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Duszka. Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Gold, danach Herr Professor Nelles.

Herr Prof. Dr. Gold (Ruhr-Universität Bochum): Nur kurz: Herr Berthele vertritt die Leitliniengruppe. Es gibt ganz konzise Anmerkungen, wann die Zeichen für einen hochaktiven Verlauf schlecht stehen, auch bei Unbehandelten, wenn sie eine hohe Schubfrequenz hatten, wenn sie starke Residuen haben, viele Kernspinkriterien, wobei wir die Brücke gemessen an vielen Daten, vor allem aus dem skandinavischen Bereich, immer eher in Richtung CD20 überschreiten, weil das die Langzeitversicherung ist, dass die Patienten auch nach einem Jahrzehnt nur geringe Behinderungen haben. Das heißt, die Leitlinien sind eine Maßgabe. Es gibt durchaus Patienten, bei denen man sagt, wir können einmal Gruppe 1 oder 2 probieren, aber wir halten ein wachsames Auge darauf. Der internationale Trend geht dazu, früh Anti-CD20 einzusetzen, um sowohl die Progression unabhängig von der Krankheitsaktivität, genannt PIRA (*progression independent of relapse activity*), und spätere stärkere Behinderung mit Übergang in die Prognose zu vermeiden, weil wir leider machtlos sind, wenn diese Fälle auftreten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Gold. – Jetzt Herr Professor Nelles, dann Herr Professor Berthele. Herr Nelles, bitte.

Herr Prof. Dr. Nelles (Neuromed-Campus Hohenlind): Viel gibt es dem nicht hinzuzufügen. Wir haben die Schwierigkeit, bei diesem Zeitpunkt T0 zu entscheiden, ob das eine Erkrankung ist, die potenziell schlecht laufen kann. Wir haben noch keine wirklich guten anderen Biomarker, Blutttests oder andere Indikatoren, die uns dabei helfen. Deshalb müssen wir uns auf das klinische Bild verlassen. Aber wenn ein Schub schwerwiegend ist, wenn die motorischen Funktionen verloren gegangen sind, Paresen, Gleichgewichtsstörung, Ataxie oder vielleicht das Rückenmark schon betroffen ist, sind das ergänzend zu den Kriterien, die Herr Gold eben genannt hat, Faktoren, die uns definitiv schon frühzeitig für eine Kategorie-3-Therapie entscheiden lassen würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Nelles. – Frau Faßhauer, ich habe Sie als Fragestellerin aufgenommen. Herr Professor Berthele, bitte.

Herr Prof. Dr. Berthele (DGN): Ich will es jetzt nicht wiederholen. Das Problem, vor dem wir im Moment stehen, ist, glaube ich, dass wir versucht haben, zu operationalisieren, welcher Patient sich gut eignet. Dazu hat die Leitlinie eine Vorgabe gemacht. Das ist, glaube ich, ein iterativer Prozess, bei dem man bestimmte Kriterien etwas strenger oder vielleicht auch weniger strenger halten muss. Insofern ist es eine Vorgabe, aber das ist gerade das Problem der Übertragung in Studiensettings, in denen wir das nicht wissen. Vieles basiert in dieser Entscheidung auf dem kurzfristigen Verlauf, der der Therapieentscheidung vorausging. Das macht die Entscheidung aus, ob man hochaktiv behandelt oder in die anderen Kategorien einsteigt, für die es immer, denke ich, noch einen Stellenwert gibt, weil wir nicht alle Patienten, die wir haben, grundsätzlich hochaktiv behandeln können. Ich glaube, das ist auch in der langfristigen Sicherheit etwas, wo wir schauen müssen, was dabei herauskommt. Die Idee war, gewisse Kriterien zu formulieren, die schon mehrmals zur Sprache kamen. Das ist, denke ich, weiterhin der Punkt, an dem diese Entscheidung zu treffen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Berthele. – Frau Duszka, ist der erste Teil Ihrer Frage beantwortet?

Frau Duszka (GKV): Ja, er ist beantwortet, danke. Die zweite Frage richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer. Auch in den jetzt von Ihnen nachgereichten Auswertungen

für die Teilpopulation A1 gab es mehr Abbrüche wegen UE im Ublituximab-Arm als im Teriflunomid-Arm. Welche UE waren das konkret?

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

Herr Reindl (Neuraxpharm): Das kann ich gerne übernehmen. Das Ereignis hat sich genauso wie in der Gesamtpopulation auch in der Teilpopulation ergeben. Das haben wir gesehen. Zu den einzelnen Ereignissen haben wir die Tabellen im Anhang nachgeliefert. Die sind dort zu entnehmen. Die können wir gleich noch einmal nachreichen und berichten. An sich haben sich aber – und das war schon im EPAR diskutiert – hinsichtlich der Häufigkeit bestimmter Gründe basierend auf der Gesamtpopulation keine Auffälligkeiten gezeigt. Man muss berücksichtigen, dass wir hier die Situation einer klinischen Prüfung haben, bei der naturgemäß mit einer erhöhten Sensibilität gegenüber der Prüfsubstanz zu rechnen ist. Vor dem Hintergrund der erreichbaren langfristigen Freiheit von Krankheitsschüben und den sonstigen Vorteilen hinsichtlich Lebensqualität sehen wir hierdurch keine bedeutsame Herabstufung des Zusatznutzens gegenüber Teriflunomid.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Reindl. – Frau Duszka?

Frau Duszka (GKV): Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann habe ich jetzt Frau Faßhauer und dann Frau Mai. Bitte schön, Frau Faßhauer, PatV.

Frau Dr. Faßhauer (PatV): Mir ging es darum, dass schwerwiegende Infektionen bei Ublituximab bei 5 Prozent, bei Teriflunomid bei 2,9 Prozent lagen. Es ging mir um die drei Todesfälle, die beschrieben werden, also Lungenentzündung, Salpingitis nach Eileiterschwangerschaft und Enzephalitis nach Maserninfektion. Das sind doch sehr schwerwiegende Komplikationen, die aufgetreten sind, auch dass der sekundäre Endpunkt, die Behinderungsprogression unbeeinflusst von den Behandlungen sowohl mit Ublituximab als auch mit Teriflunomid war. Ich hätte gerne eine Antwort zu den unerwünschten Ereignissen und ob das hier richtig aufgenommen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ich habe jetzt Herrn Berkemeier und Herrn Schmitt dazu. Es haben sich auch Herr Professor Lempert von der AkdÄ und Herr Professor Nelles vom Neuromed Campus dazu gemeldet. Wir beginnen mit dem pU. Bitte schön, Herr Berkemeier und Herr Professor Schmitt.

Herr Berkemeier (Neuraxpharm): Ich will nur kurz die verschiedenen Fragen zur Sicherheit, zum Thema Behinderungsprogression und sekundärer Endpunkt aufnehmen. Herr Schmitt hat sich schon gemeldet. Ich denke, er wird erst etwas zu den Fragen zur Sicherheit sagen und dann Herr Reindl zu den Ergebnissen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmitt, bitte.

Herr Prof. Dr. Schmitt (Neuraxpharm): Ich wollte zunächst auf die Todesfälle eingehen, weil das immer ein wichtiger Punkt ist, den sich auch der pU sehr genau anschaut und analysiert. Das tun natürlich auch die Behörden. Unter Ublituximab gibt es diese drei Todesfälle in den ULTIMATE I- und -II-Daten. Wenn man sich diese genauer anschaut, sind sie aber sehr unterschiedlich. Der eine Fall ist, wie angemerkt wurde, eine Post-Masern-Enzephalitis. Es ist eine ungewöhnliche Konstellation, dass eine MS-Patientin, 32 Jahre alt, nach vier Wochen vorausgehend eine Masernerkrankung hatte und dann eine Masern-Enzephalitis. Das ist sehr tragisch und dann sehr fulminant verlaufen. Hier hat aber auch der Investigator keinen Zusammenhang vermerkt.

In der Fachinformation steht und im Praxisalltag ist bekannt, dass man sich gerade bei den Anti-CD20 den Immunstatus der Patienten sehr genau anschauen muss. Das heißt, in der Fachformation und auch im Praxisalltag schaut man nach, ob die empfohlenen Standardimpfungen erfolgt sind. In diesem tragischen Fall hat man im Serum nachweisen können, dass es keine Antikörperbildung gab. Das heißt, diese Patientin ist nicht geimpft

gewesen. Das zeigt die Bedeutung, dass der Immunstatus regelmäßig und vor Therapiebeginn überprüft wird, auch was das Infektionsrisiko anbetrifft. Im Praxisalltag findet sich das wieder, dass man bei einer akuten Infektion beispielsweise nicht therapiert und das verschiebt.

Ein anderer Fall, der hier beschrieben wurde, ist eine Patientin, die eine ektope Schwangerschaft, das heißt eine Eileiterschwangerschaft, hatte. Das ist erkannt und behandelt worden. Sie wurde operiert. Leider ist diese Patientin nicht im postoperativen Setting zeitnah bei Beschwerden wieder in die Klinik gekommen, sodass sich im Bauchraum ein Abszess entwickelte und die Patientin fulminant diesen tragischen Verlauf hatte. Das ist der zweite Fall, also völlig anders als die Konstellation mit der Masern-Enzephalitis.

Der dritte Fall, der beschrieben ist, ist ein männlicher Patient, 36 Jahre alt, der vorbestehend eine chronische Sinusitis hatte, wo wir im Nachhinein nicht genau wissen, ob eine akute Infektion vorlag. Hier hat der Investigator einen möglichen Zusammenhang gesehen. Es ist angeschaut worden, aber insgesamt muss man sagen, dass es sehr wenige Fälle sind. Das Infektionsgeschehen und die Risiken lassen sich im Praxisalltag – dazu kann ich gern an die Kliniker verweisen, die das kommentieren können – sehr gut händeln.

Man muss an der Stelle betonen, dass das Nebenwirkungsprofil grundsätzlich von den Zytopenien, den Lymphopenien, getrieben, dies aber gleichzeitig ein Nachweis der biologischen Wirksamkeit ist. Wenn ich eine Therapie mit B-Zell-Depletion vornehme, führt dies automatisch zu diesen Lymphopenien, aber im Gegenzug – das wurde mehrfach betont – sieht man eine unglaublich gute Wirksamkeit. Das heißt, wir haben diese jährlichen Schubraten unter 0,1 in den ULTIMATE I und II. Das heißt, es braucht im Durchschnitt über zehn Jahre, bis überhaupt ein neuer Schub zu sehen ist. Auch andere Disease Activity Marker wie die MRT-Marker zeigen, dass wir hier einen Stillstand der Erkrankung haben. In der Zusammenschau mit dem Nebenwirkungsprofil ist das für die Patienten ein Meilenstein im Vergleich zu dem, was ich noch als junger Neurologe erlebt habe. Aber ich verweise gerne noch einmal an die Kliniker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt hat sich Herr Reindl noch gemeldet. Danach habe ich Herrn Professor Lempert und Herrn Nelles.

Herr Reindl (Neuraxpharm): Zur Behinderungsprogression: Es ist so, dass sich durch die Behandlung mit hochwirksamen Therapien wie Ublituximab erst einmal weniger Schübe ereignen und damit auch seltener eine Behinderungsprogression. Das ist ein Punkt, der generell für Studien zu modernen, hochaktiven, krankheitsmodifizierenden Therapien gilt. Die Studie war zudem nicht dahin gehend gepowert, einen Unterschied hinsichtlich einer Behinderungsprogression nachzuweisen. Wir sehen aber in allen Endpunkten zur Behinderungsprogression mindestens numerische Vorteile und einen statistisch signifikanten Vorteil in der Gesamtpopulation bei einer Verbesserung der Behinderung. Diese Ergebnisse sind in Anbetracht der deutlichen Reduktion der Schubraten unseres Erachtens eine plausible Entwicklung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Reindl. – Jetzt Herr Professor Lempert, AkdÄ.

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Wir hatten Schwierigkeiten, die erwähnten 19 COVID-Todesfälle zuzuordnen. Wenn man genau hinschaut, entstammen die einem Ublituximab-Safety-Update von Patienten, die an Phase-III-Studien teilgenommen haben, 974 Teilnehmer. Nur gut die Hälfte von denen war in den ULTIMATE-Studien. Uns wurde nicht klar, wie viele Patienten in den ULTIMATE-Studien tatsächlich eine tödliche COVID-Infektion erlitten haben. Wie viele waren das vergleichsweise unter Teriflunomid? Ublituximab wird auch für andere Indikationen geprüft: Lymphome, fortgeschrittene B-Zell-Lymphome. Da hat man primär eine ältere und durch die Grunderkrankung immunkompromittierte Klientel, sodass dort von vornherein mit COVID-Todesfällen zu

rechnen ist. In einer MS-Klientel bis 55 Jahre ist unter 546 eigentlich keiner oder einer, maximal zwei Todesfälle zu erwarten. Das heißt, es wäre sehr wichtig und aufschlussreich, zu wissen, ob es auch in diesen MS-Studien in dieser vergleichsweise jungen Population mit Patienten ohne immunsuppressive Grunderkrankung zu Todesfällen kam und wie sich das mit der Teriflunomid-Gruppe vergleicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Professor Schmitt hat sich dazu gemeldet.

Herr Prof. Dr. Schmitt (Neuraxpharm): Ja, das nehme ich gerne auf. Dieser wichtige Punkt ist sowohl vonseiten des pU als auch von den Behörden genau angeschaut worden. Fakt ist, dass während der randomisierten kontrollierten Phase der ULTIMATE I und II nur ganz zum Schluss eine leichte Überlappung zu der Pandemie entstand, sodass in den ULTIMATE I- und II-Daten keine wesentlichen Unterschiede und auch keine Todesfälle während dieser Phase beobachtet wurden. Die Todesfälle, die im Safety Update erwähnt sind – Alle Patienten sind nach dem Abschluss der ULTIMATE I und II in eine Open-Label-Extension, also in ein Real-World-Setting, wenn man so will, übergegangen, und die sind voll in die Pandemie hineingekommen. Dort gab es dann auch keinen Teriflunomid-Arm mehr. Alle Patienten, die auf Ublituximab waren, haben das fortgesetzt, und der Gruppe, die Teriflunomid bekam, ist angeboten worden, Ublituximab zu bekommen. Das heißt, es gab keinen Vergleich mehr. Dann sind die voll in diese Pandemie hineingerauscht. Das ist das, woran wir uns noch mit Schrecken erinnern, die vielen fatalen Outcomes unter Covid, als noch kein Impfschutz bestand. Das ist in diesem Zusammenhang zu sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lempert, haben Sie eine Nachfrage?

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Es ist sehr aufschlussreich, dass die Kernphase der Studie vor der Covid-Pandemie war. Dennoch ist es für die Verlängerungsphase wichtig, zu wissen, ob das diese jungen MS-Patienten waren, die in dieser Altersgruppe an Covid gestorben sind und eigentlich nicht an Covid hätten sterben sollen. Oder waren das schwerkranke Lymphompatienten? Ich glaube, es ist wichtig, das noch einmal aufzuarbeiten, damit man schaut, auch wenn es jetzt keinen Direktvergleich mit Teriflunomid mehr geben kann, ob gegenüber dem epidemiologisch zu Erwartenden eine erhöhte Covid-Sterblichkeit war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schmitt.

Herr Prof. Dr. Schmitt (Neuraxpharm): Das würde, glaube ich, an der Stelle zu weit führen. Es gab umfangreiche Analysen, wo man praktisch Vergleiche zu den epidemiologischen Daten herführen würde, aber das können wir gerne nachreichen. Ich glaube, das führt an der Stelle zu weit. Aber die Analysen haben diesbezüglich bisher keine Auffälligkeiten gezeigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, aber es wäre trotzdem spannend zu schauen. Der entscheidende Punkt ist die Sterblichkeit, wie sie sich jetzt, sage ich einmal, in der jeweiligen Altersgruppe mit der entsprechenden Vorbelastung epidemiologisch jenseits der Behandlung hier darstellt. Es wäre gut, wenn Sie noch etwas hätten oder uns vielleicht noch helfen könnten. Herr Nelles, bitte.

Herr Prof. Dr. Nelles (Neuromed-Campus Hohenlind): Ich würde gerne noch einmal auf den berechtigten Punkt von Frau Faßhauer zum Risiko Infektionserkrankung eingehen. Das ist bei uns in der ärztlichen Behandlung immer der primäre Fokus. Wenn die B-Zellen, diese wichtige Gruppe von Immunzellen, praktisch depletiert, das heißt, komplett entfernt werden, ergibt sich dadurch ein Risiko. Die B-Zellen sind die Zellen, aus denen letztlich die Antikörper hervorgehen. Tatsächlich hat die Erfahrung seit 2017 gezeigt – das sind immerhin sieben Jahre, einschließlich fast drei Jahre Pandemie –, dass wir dieses Infektionsrisiko bei den B-Zell-depletierten MS-Patientinnen und -Patienten sehr gut kontrollieren können. Da müsste ich jetzt im Detail einsteigen, aber die Beobachtung ist so, dass diese behandelten Patienten während der Wintermonate nicht deutlich häufiger an schweren Erkrankungen, auch nicht an Influenza oder an Erkältungserkrankungen, leiden.

Zur Wahrheit gehört auch, dass Teriflunomid, nur weil es in Bezug auf Infektionskrankheiten ein anderes Profil hat, nicht frei von Nebenwirkungen ist. Der Haarausfall oder die Haarverdünnung, die bei jeder sechsten Behandlung etwa auftritt, ist noch das kleinste Problem. Wir können diese Substanz nicht bei Frauen mit Kinderwunsch anwenden, und das ist eine große Gruppe von Patienten. Es gibt häufig Probleme in Bezug auf den Stoffwechsel, also auf die Leberwerterhöhung. Es gibt noch eine ganze Reihe anderer Nebenwirkungen. Das gilt übrigens auch für einen Teil der gesamten Kategorie-1-Spektrum-Medikation. Da gibt es häufiger akute Nebenwirkungen, die praktisch mit jeder Einnahme auftreten, die wir bei den Anti-CD20-Therapien überhaupt nicht sehen. Deshalb wird die Verträglichkeit bei den Patienten sehr viel positiver wahrgenommen als bei den Kategorie-1-Substanzen, insbesondere beim Teriflunomid.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Nelles. – Herr Professor Berthele.

Herr Prof. Dr. Berthele (DGN): Ich wollte darauf hinweisen, dass wir jetzt über Klasseneffekte sprechen, also das Verträglichkeitsprofil von Ublituximab. Das wird sich in dem Rahmen bewegen, würde ich erwarten, auch nach der eigenen Erfahrung, wie wir es von anderen B-Zell-Therapien kennen. Insofern bleibt die grundsätzliche Diskussion. Wann erwarten wir Nebenwirkungen? Früh in der Therapie? Oder ist es etwas, was solche Studien überhaupt abdecken? Herr Nelles hat die sieben Jahre Verlaufsdaten besprochen. Die Frage ist, ob das das richtige Intervall ist, so etwas zu beurteilen. Ich glaube, hier ist entscheidend zu wissen, welche Hinweise wir haben, dass sich Ublituximab von anderen B-Zell-Therapeutika unterscheidet, was naturgemäß relativ schwer zu beantworten ist. Aber ich glaube, das wäre aus Sicht dessen, was heute zu diskutieren wäre, der wichtigere Punkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Berthele. – Frau Faßhauer, Frage beantwortet?

Frau Dr. Faßhauer (PatV): Zu den Todesfällen, ja. Aber zur Behinderungsprogression würde ich gerne noch einmal nachfragen, dass da nicht viel passiert ist. Wir merken es ja. Ich meine, das ist das Problem vieler verlaufsbeeinflussender Medikationen bei MS, dass die Schubrate reduziert, zum Teil deutlich reduziert, die Inflammation beeinflusst wird, aber die neurodegenerativen Prozesse, sicher auch wieder eine Gruppenwirkung der CD20-Antikörper, nicht genauso gut beeinflusst werden. Das kann man nicht damit erklären, dass wir lange Erfahrungen haben und dass unter dem Strich für uns MS-Betroffene die Wirkung, was die Behinderung angeht, nicht unbedingt positiv ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Schmitt, Sie haben sich dazu gemeldet.

Herr Prof. Dr. Schmitt (Neuraxpharm): Nein, das hatte ich nicht. Herr Reindl wollte etwas dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Herr Reindl.

Herr Reindl (Neuraxpharm): Wie schon gesagt, können wir so weit bestätigen, dass sich durch die geringen Schübe insgesamt seltener Progressionsereignisse ergeben, und die numerisch vorteilhaften Ergebnisse, die wir in den Studien gesehen haben, sind eine plausible Erklärung und basieren auf der reduzierten Schubrate. Zum signifikanten Ergebnis bei der Verbesserung der Behinderungsprogression könnte man noch ergänzen, dass das darauf zurückzuführen ist, dass die Patienten aufgrund der guten Schubvermeidung mehr Zeit haben, sich zu erholen. Deshalb sehen wir hier schon einen Vorteil.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Faßhauer, das nehmen wir so zur Kenntnis?

Frau Dr. Faßhauer (PatV): Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. Dann habe ich Frau Mai.

Frau Dr. Mai (PatV): Ich würde Herrn Nelles vorlassen. Ich glaube, Ihre Hand ist noch oben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, sie war noch oben.

Herr Prof. Dr. Nelles (Neuromed-Campus Hohenlind): Wenn ich darf, würde ich noch kurz auf den Punkt von Frau Faßhauer zur Behinderungsprogression eingehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Prof. Dr. Nelles (Neuromed-Campus Hohenlind): Der Punkt ist richtig. Ich glaube, Frau Faßhauer, dann braucht man wesentlich längere Beobachtungszeiten. In den Neunziger- und frühen 2000-er Jahren hatten wir in der MS-Population Schubfrequenzen von einer bis zwei pro Jahr. Inzwischen sind wir deutlich geringer. Mithilfe dieser Substanz – das haben wir eben angesprochen – reden wir über Schübe von einmal pro acht bis zehn Jahren. Um Effekte auf die Behinderungsprogression zu beobachten, braucht man mehr Zeit. Wahrscheinlich ist es aber so, dass auch die Behinderungsprogression unabhängig von den Schüben stattfindet. Das ist im Moment das große Thema, aber man wird nicht mit einer Substanz alles gleichmäßig gut behandeln können, das heißt, auf der einen Seite die Entzündungsaktivität stark zu minimieren und auf der anderen Seite die Zellen so zu schützen, dass sie keiner Degeneration ausgesetzt sind. Ich glaube, dazu brauchen wir noch ganz andere Wirkstoffe, die vielleicht ergänzend in Kombination eingesetzt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Nelles. – Frau Mai.

Frau Dr. Mai (PatV): Ich möchte noch einmal die Brücke zu Frau Preukschat schlagen, und zwar bezüglich der Unterschiede Männer und Frauen. Frau Preukschat hat ausgeführt, dass es Unterschiede in den SUE gab. Die Kliniker hatten es bisher zur Wirksamkeit gesagt. Ich möchte Sie fragen, ob Sie zum Nebenwirkungsprofil der hochpotenten CD20-Antikörper etwas Erfahrung haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer kann dazu etwas sagen, insbesondere mit dem Fokus, ob es geschlechtsspezifische Unterschiede gibt? Eben haben wir die Menopause als mögliche Problematik gehört. – Herr Professor Gold, bitte.

Herr Prof. Dr. Gold (Ruhr-Universität Bochum): Wir wissen, dass die Frauen-zu-Männer-Disparität bezüglich MS leider immer mehr zu Ungunsten der Frauen steigt, drei- bis viermal mehr Frauen als Männer mit schubförmiger MS. Früher waren es 1,6-mal mehr. Das heißt, wir bekommen automatisch immer mehr Frauen und damit auch einen relativ höheren Anteil von CD20-behandelten jungen Frauen mit MS. Mir sind keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bei sicherlich Hunderten von Patienten an großen Kliniken aufgefallen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Ich sehe noch einmal Herrn Nelles.

Herr Prof. Dr. Nelles (Neuromed-Campus Hohenlind): Nein, Herr Vorsitzender. Das war eine alte Wortmeldung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Hand ist noch oben. – Frau Mai?

Frau Dr. Mai (PatV): Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. Herr Berkemeier?

Herr Berkemeier (Neuraxpharm): Ja?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Haben Sie sich gemeldet?

Herr Berkemeier (Neuraxpharm): Nein, das war vor einigen Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Alles klar. Es gibt keine Fragen mehr. Dann gebe ich dem pU die Möglichkeit, zusammenzufassen, was aus seiner Sicht in den letzten 57 Minuten wesentlich war. Herr Krampe, bitte schön.

Herr Dr. Krampe (Neuraxpharm): Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. Ich fasse mich kurz. Wir haben in den letzten Jahren eine Vielzahl neuer Therapien in der MS gesehen. Als Ausdruck der akuten entzündlichen Krankheitsaktivität stellt die Schubaktivität dabei den zentralen Parameter zur Bestimmung der Wirksamkeit eines Präparates dar. Mit Ublituximab haben wir einen Wirkstoff, der die jährliche Schubrate auf einen Wert von 0 oder 0,1 mehr als halbiert. Rechnerisch kann man unter Ublituximab damit mehr als zehn Jahre Schubfreiheit erwarten. Außerdem zeigen sich signifikante und klinisch relevante Vorteile in der Lebensqualität. Diese Vorteile heben sich hinsichtlich Art und Ausmaß durchaus von vielen neuen Therapien in der RMS ab.

Die heute diskutierte Thematik der Einteilung des Anwendungsgebietes hat dazu geführt, dass vom IQWiG bisher kein Zusatznutzen festgestellt werden konnte. Wir denken weiterhin, dass eine Bewertung von Ublituximab anhand der von uns im Dossier vorgelegten Datenkonsistenz zur bisherigen Spruchpraxis möglich ist. Die nachgereichten Ergebnisse der neu definierten Teilpopulation bestätigen darüber hinaus die Ergebnisse der Gesamtpopulation. Es zeigt sich auch in der neuen Teilpopulation aus unserer Sicht ein beträchtlicher Zusatznutzen für Ublituximab. Wir hoffen daher, dass die überzeugende Evidenz der Zulassungsstudien im Rahmen der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden wird. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Krampe. Danke an Sie und Ihr Team. Vielen Dank an die Kliniker, die unsere Fragen beantwortet haben. Wir werden das diskutieren. Damit schließe ich diese Anhörung und wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Ich unterbreche die Sitzung bis 13:30 Uhr. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 13:00 Uhr