

**Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat,
Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab,
Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod und
Teriflunomid zur Behandlung Erwachsener
mit hochaktiver schubförmig remittierender
multipler Sklerose**

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The top segment is a dark blue bar containing the text 'DOKUMENTATION DER ANHÖRUNG ZUM VORBERICHT'.

DOKUMENTATION DER ANHÖRUNG ZUM VORBERICHT

Projekt: A20-60

Version: 1.0

Stand: 30.08.2023

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod und Teriflunomid zur Behandlung Erwachsener mit hochaktiver schubförmig remittierender multipler Sklerose

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

16.07.2020

Interne Projektnummer

A20-60

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	iii
1 Dokumentation der Anhörung	1
2 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll	2
2.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung	2
2.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen keine Vertreterin bzw. kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat	2
2.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung	3
2.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung	3
2.4.1 Begrüßung und Einleitung	3
2.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Studienlage im Anwendungsgebiet der hochaktiven schubförmig-remittierenden multiplen Sklerose (RRMS) trotz vollständiger und angemessener Vorbehandlung	4
2.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Berichtslücken durch fehlende Übermittlung von Daten zu Teilpopulationen / Forschungslücken zu Therapiestrategien.....	5
2.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Durchführung versorgungsnaher, randomisierter Studien.....	19
2.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Definition der Population: hochaktive RRMS trotz vollständiger und angemessener Vorbehandlung	25
2.4.6 Tagesordnungspunkt 5: Verschiedenes	27
Anhang A Dokumentation der Stellungnahmen	30

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ASV	ambulante spezialfachärztliche Versorgung
BBMSE	Bundesbeirat MS-Erkrankter
COVID	Corona-Virus Erkrankung
DMSG	Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KKNMS	Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose
PIRA	Progression independent of Relapse Activity
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PRO	patientenberichteter Endpunkt (Patient-reported Outcome)
MRT	Magnetresonanztomografie
MS	Multiple Sklerose
PASS	Post-Authorisation Safety Study
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized controlled Trial)
RRMS	Schubförmig-remittierende multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple Sclerosis)
S1P-Modulatoren	Sphingosin-1-Phosphat-Modulatoren
TOP	Tagesordnungspunkt
TU	Technische Universität

1 Dokumentation der Anhörung

Am 12.04.2023 wurde der Vorbericht in der Version 1.0 vom 06.04.2023 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 11.05.2023 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 11 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang A abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 29.06.2023 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung befindet sich in Kapitel 2.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten wesentlichen Aspekte befindet sich im Kapitel „Kommentare“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

2.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma / privat
Arntz, Andrea	Bundesbeirat MS-Erkrankter (BBMSE) der Deutschen multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) Bundesverband e. V.
Böhm, Doris	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Fieke, Hanna	Biogen GmbH
Flacke, Jan-Paul	Roche Pharma AG
Gehmacher, Bettina	Biogen GmbH
Giesl, Nicole	Merck Healthcare Germany GmbH
Janke, Kirsten	IQWiG
Kaiser, Thomas	IQWiG (Moderation)
Klemann, Rainer	Protokollant (Sitzungsprotokollarischer Dienst des Landtags NRW)
Köhler, Michael	IQWiG
Kugler, Joachim	privat
Lambertz, Lisa	Novartis Pharma GmbH
Marx, Almuth	Novartis Pharma GmbH
Mäurer, Mathias	Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose e. V. (KKNMS)
Osowski, Ulrike	Merck Healthcare Germany GmbH
Paul, Friedemann	Experimental and Clinical Research Center (ECRC) - Kooperation mit dem Max Delbrück Zentrum (MDC) und Charité - Universitätsmedizin Berlin
Pospiech, Barbara	Bundesbeirat MS-Erkrankter (BBMSE) der Deutschen multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) Bundesverband e. V.
Preukschat, Daniela	IQWiG
Schürmann, Christoph	IQWiG
Sibbe, Mirjam	Roche Pharma AG
Siebel, Christian	IQWiG
Wille, Hans	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

2.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen keine Vertreterin bzw. kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat

In der folgenden Tabelle werden Stellungnahmen genannt, zu denen trotz Einladung kein Stellungnehmender oder Vertreter zur wissenschaftlichen Erörterung erschienen ist.

Organisation / Institution / Firma / Privatperson
Leitlinienkommission Multiple Sklerose
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

2.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	Studienlage im Anwendungsgebiet der hochaktiven schubförmig-remittierenden multiplen Sklerose (RRMS) trotz vollständiger und angemessener Vorbehandlung
TOP 2	Berichtslücken durch fehlende Übermittlung von Daten zu Teilpopulationen / Forschungslücken zu Therapiestrategien
TOP 3	Durchführung versorgungsnaher, randomisierter Studien
TOP 4	Definition der Population: hochaktive RRMS trotz vollständiger und angemessener Vorbehandlung
TOP 5	Verschiedenes

2.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 29.06.2023, 13:00 bis 14:30 Uhr

Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),
Im Mediapark 8, 50670 Köln

Moderation: Thomas Kaiser

2.4.1 Begrüßung und Einleitung

Moderator Thomas Kaiser: Wenn alle so weit startklar sind, dann starten wir auch. Willkommen zur Erörterung des Vorberichts zum Thema „Multiple Sklerose: Netzwerk-Metaanalyse, Vergleich verschiedener Wirkstoffe untereinander“! Es freut mich sehr, dass Sie alle die Zeit gefunden haben, hier hinzukommen, und dass Sie entsprechend in der Vorbereitung auch Stellung genommen haben zu dem Vorbericht, der auf einen Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses zurückgeht. Ich denke, dass wir heute konstruktiv die verschiedenen Punkte, die wir aus Ihren Stellungnahmen mitgenommen haben als Diskussionspunkte, diskutieren sollten und werden.

Lassen Sie mich zwei, drei Vorabbemerkungen machen, insbesondere für diejenigen, die noch nicht an einer solchen Erörterung teilgenommen haben. Wir – und das ist schon mal die erste wichtige Information, die Sie auch vorab bekommen haben – zeichnen diese Erörterung auf mit dem Ziel, danach ein Wortprotokoll zu erstellen. Sie haben sich mit Ihrer Anreise und Ihrem weiterhin auf dem Stuhl sitzen bereit erklärt, dem zuzustimmen. Aber natürlich haben Sie jetzt noch mal Gelegenheit, den Raum zu verlassen, wenn Sie dem nicht zustimmen wollen. – Aber ich sehe, dass es dafür keinen Bedarf gibt.

Weil wir das aufzeichnen und gleichzeitig aber auch einen Stenografen – herzlich willkommen auch an Sie – haben, möchten wir Sie bitten, um es ihm einfacher zu machen, bei jeder Wortmeldung vorab Ihren Namen zu sagen, damit auf jeden Fall Ihr Redebeitrag auch Ihnen zugeordnet werden kann.

Ich habe ganz am Anfang schon gesagt, dass Gegenstand die Erörterung des Vorberichts ist. Gegenstand ist nicht die Erörterung der Punkte, die wir im Berichtsplan schon diskutiert und besprochen haben. Jetzt mag es natürlich noch mal eine Klarstellungsfrage oder so was geben. Aber vom Grundsatz haben wir das ja da gemacht.

Wir werden einige Fragen stellen. Natürlich können Sie auch Ihre Punkte einbringen und gegebenenfalls auch noch mal unter „Verschiedenes“ Weiteres ergänzen. Wir haben ja eine Tagesordnung versendet.

Was vielleicht auch noch ein wichtiger Punkt ist: Wir haben natürlich Ihre Stellungnahmen, Ihre teilweise ausführlichen Stellungnahmen, gelesen. Sie müssen sie also nicht wiederholen, sondern das gucken wir uns an und haben das auch schon in großen Teilen – sonst hätten wir die Erörterung ja auch nicht vorbereiten können – angeschaut. Es geht also tatsächlich um die Punkte, die wir dann hier diskutieren wollen.

Haben Sie so weit zum Ablauf noch Fragen? – Das scheint nicht der Fall zu sein. Dann steigen wir in die Tagesordnung ein mit dem

2.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Studienlage im Anwendungsgebiet der hochaktiven schubförmig-remittierenden multiplen Sklerose (RRMS) trotz vollständiger und angemessener Vorbehandlung

Michael Köhler vom IQWiG.

Michael Köhler: Sehr gerne. – Wir haben anhand der im Vorbericht vorliegenden Daten gesehen, dass es kaum direkt vergleichende Untersuchungen zu den Fragestellungen unseres Berichts gibt. Zudem konnten ausschließlich Daten aus Studien berücksichtigt werden, die schon zur Zulassung der entsprechenden Wirkstoffe eingereicht wurden. Das führt insgesamt dazu, dass die Studienlage für die geplanten Untersuchungen unzureichend war.

In den Stellungnahmen wurde vereinzelt auf weitere randomisierte kontrollierte Studien und andere klinische Studien hingewiesen, die nach Zulassungserteilung der Wirkstoffe derzeit wohl zumindest zum Teil noch laufen. Auf Basis dieser Hinweise blieb aber zum Teil unklar, um welche Studien es sich dabei im Einzelnen konkret handelt.

Daher ist von unserer Seite aus die Frage an die Stellungnehmenden, ob ihnen randomisierte Studien bekannt sind, aus denen jetzt bereits Daten zur Zielpopulation der Bewertung vorliegen, oder ob diese in absehbarer Zeit zu erwarten sind, die wir bisher nicht berücksichtigt haben. Dazu zählen ausdrücklich auch randomisierte Studien, die auf Basis von Registern durchgeführt wurden.

Konkret die Frage an Novartis, die in ihrer Stellungnahme auf drei laufende RCTs verwiesen haben, diese aber nicht konkret benannt haben: Könnten Sie uns Auskunft geben, um welche Studien es sich dabei konkret handelt und ob dazu bereits Ergebnisse vorliegen?

Moderator Thomas Kaiser: Frau Marx und Frau Lambertz sind explizit angesprochen worden.

Lisa Lambertz: Lisa Lambertz, Novartis. – Die drei von uns angesprochenen RCTs sind die STHENOS, die SOSTOS und die NEOS. Die befinden sich momentan alle noch in der Durchführung. Bis 2025 bis 2029 laufen die noch. Die entsprechen hinsichtlich ihrer Definition von Hochaktivität und Vorbehandlung nicht der Zielpopulation. Dabei handelt es sich einmal um eine pädiatrische Studie, einmal um eine Eskalationsstudie und einmal um eine Studie im Direktvergleich auch zur Erstlinientherapie.

Darüber hinaus hatten wir noch weitere klinische Studien in unserer Stellungnahme benannt. Das sind zwölf weitere Studien, die aber alle keine randomisierten kontrollierten verblindeten Studien sind.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. – Michael, hast du dazu noch eine Nachfrage?

Michael Köhler: Konkret eigentlich nicht. Denn das heißt ja, wenn ich Sie richtig verstanden habe, dass vor 2029 oder 2025, war das, glaube ich, im frühesten Fall, auch keine Daten zu erwarten sind. Das heißt, das ist dann auch nichts, was wir noch berücksichtigen könnten.

Lisa Lambertz: Korrekt, ja.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. – Weitere laufende, kurzfristig mit Ergebnissen zu erwartende vergleichende Studien im Bereich der vorliegenden Fragestellung der hochaktiven Erkrankung nach Vorbehandlung? – Das scheint nicht der Fall zu sein. Dann, Michael, gerne weiter.

Michael Köhler: Ich fahre dann fort mit dem

2.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Berichtslücken durch fehlende Übermittlung von Daten zu Teilpopulationen / Forschungslücken zu Therapiestrategien

Zunächst mal das Thema „Berichtslücken durch fehlende Übermittlung von Daten zu Teilpopulationen“: Wir haben ja im Vorbericht beschrieben, dass die Populationen der vorliegenden Studien nicht auf die Population der vorliegenden Bewertung gemäß G-BA-Auftrag beschränkt waren, was für uns der Grund war, bei den Herstellern jeweils Zusatzanalysen für die relevante Teilpopulation anzufragen. Das haben wir nicht von allen Herstellern bekommen. So wurden für die Wirkstoffe Dimethylfumarat und Ocrelizumab gar keine Auswertungen übermittelt. Die Begründungen der Hersteller wurden im Vorbericht bereits kommentiert.

Wir haben jetzt mit den Stellungnahmen zur Kenntnis genommen, dass auch damit keine Auswertungen zu diesen Wirkstoffen übermittelt werden. Wir möchten aber trotzdem den Herstellern von Dimethylfumarat und Ocrelizumab nochmals Gelegenheit geben, zu kommentieren, warum sie keine Daten übermitteln möchten, wenn sie sich dazu äußern möchten.

Mirjam Sibbe: Mirjam Sibbe, Roche Pharma AG. – Ja, genau; ich möchte mich gern dazu äußern. Aus unserer Sicht stellt es sich anders dar. Dem IQWiG, also Ihnen, lagen alle Informationen vor, um eine Ähnlichkeitsprüfung machen zu können. Diese Informationen lagen aus der Nutzenbewertung vor. Das sehen wir als ersten Schritt an. Wir würden darum bitten, dass das durchgeführt wird und entsprechend dann auch im Bericht diese Aussage zur Nichtlieferung gestrichen wird.

Moderator Thomas Kaiser: Kirsten.

Kirsten Janke: Kirsten Janke vom IQWiG. – Dazu möchte ich gerne anmerken, dass wir ja auch im Rahmen der Datenanfrage, die wir für unseren Vorbericht durchgeführt haben, bereits zu diesem Aspekt korrespondiert haben. Wir haben im Rahmen dieser Anfrage, wie wir das auch im Vorbericht beschrieben haben, ja schon zurückgemeldet, dass aus unserer Sicht keine ausreichende Ähnlichkeit dieser Population, auf die Sie sich beziehen, aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Ocrelizumab gegeben ist. Das haben wir Ihnen auch so zurückgemeldet und haben Ihnen daraufhin auch noch mal die Möglichkeit gegeben bzw. auf die Möglichkeit hingewiesen, entsprechende Auswertungen zu liefern. Deswegen besteht aus unserer Sicht eine inhaltliche Unvollständigkeit der Datenübermittlungen, die wir auch im Abschlussbericht so beschreiben werden.

Moderator Thomas Kaiser: Möchten Sie dazu noch mal kommentieren?

Mirjam Sibbe: Ja. Danke. Noch mal ein Kommentar dazu: Ich meine, da wiederhole ich mich dann vielleicht. Aber jetzt im Vorbericht wird ja klar, dass Sie im Rahmen der Erstellung des Vorberichts diese Ähnlichkeitsprüfung durchgeführt haben. Und dafür wäre unser Wunsch eben, dass da auch die Information, die Sie von uns haben, die eben vollumfänglich im Rahmen der Nutzenbewertung ja dargelegt wurde, zu der Teilpopulation hochaktiver MS-Patienten dann auch mitberücksichtigt wird. – Danke.

Moderator Thomas Kaiser: Kirsten.

Kirsten Janke: Wir haben Ihnen ja bereits in der Korrespondenz zur Datenanfrage zurückgemeldet, dass keine ausreichende Ähnlichkeit besteht. Daher verstehe ich jetzt Ihren Verweis nicht. Wir haben diese Situation auch sehr, sehr klar im Vorbericht beschrieben im Rahmen der Informationsbeschaffung in den entsprechenden Abschnitten des Berichts. Daher

kann ich jetzt nicht ganz nachvollziehen, dass diese Begründung jetzt hier noch mal wiederholt wird.

Moderator Thomas Kaiser: Wenn ich vielleicht noch einen Punkt ergänzen darf: Frau Sibbe, als Sie Ihren ersten Beitrag gemacht haben, haben Sie beschrieben, dass Sie das so sehen. Das nehmen wir zur Kenntnis. Letztendlich führen wir aber das Projekt durch. Wir beurteilen die Daten. Wir beurteilen deren Angemessenheit. Wir haben begründet, warum wir das bei Ihnen anfragen. Es steht Ihnen frei, das anders zu sehen. Nur müssen Sie dann eben damit klarkommen, dass wir eine inhaltliche Unvollständigkeit beschreiben. Und es ist schlicht und einfach die Entscheidung Ihres Unternehmens, ob Sie das in Kauf nehmen oder nicht.

Mirjam Sibbe: Wie gesagt, steht für uns erst mal dieser erste Schritt „Ähnlichkeitsprüfung“. Für uns haben Sie das formal nicht vorher angefragt, sondern formal war das Part der Prüfungen, die jetzt im Vorbericht beschrieben werden. Und deswegen passen da offenbar unsere beiden Sichtweisen nicht übereinander.

Moderator Thomas Kaiser: Gut. Dann hätte ich noch mal eine konkrete Nachfrage, nachdem wir dann hoffentlich jetzt geklärt haben, dass diese Dinge ja inhaltlich geprüft wurden und dass Ihnen das auch mitgeteilt worden ist. Sind Sie bereit, im Nachgang innerhalb von fünf Tagen die Daten zu liefern?

Mirjam Sibbe: Das kann ich jetzt so nicht beantworten. Das müssen wir dann intern noch mal prüfen. Da würden wir noch mal auf Sie zurückkommen.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. Dann tatsächlich bitte mit einer Frist auch der Datenlieferung innerhalb von fünf Tagen. – Gut.

Gibt es sonst noch etwas zu dem Tagesordnungspunkt? – Herr Mäurer. – Ich habe Sie auch gesehen. Gleich. Es kam nur gerade so der Arm hoch.

Mathias Mäurer: Mathias Mäurer, KKNMS. – Ich weiß nicht, ob es hier hingehört. Aber wenn wir über Lücken sprechen, würde mich ja grundsätzlich noch mal interessieren: Es sind ja viele Daten unterwegs, die ja vielleicht auch für die vergleichende Nutzenbewertung gar nicht so uninteressant sind, also das Thema „Real World Evidence“. Mich würde einfach noch mal aus Ihrem Mund interessieren, warum Sie das komplett ausschließen und eigentlich nur auf die randomisierten Studien gucken. Klar, die haben natürlich die bessere Datenqualität. Auf der anderen Seite ist das, was jetzt publiziert worden ist, ja im Wesentlichen das, was wir auch schon durch die Studien wussten. Also im Endeffekt: Es war ja viel unterwegs, durchaus auch mit gar nicht so schlechter Datenqualität. Warum diese, sagen wir mal, komplette Ausblendung dieser Daten? Nur als Frage, also gar nicht als Wertung.

Moderator Thomas Kaiser: Michael, wenn du dazu was sagen möchtest.

Michael Köhler: Ja, direkt dazu. Zum Ersten, Herr Mäurer, zum Punkt „Real World Evidence“: Es ist natürlich so, dass wir versorgungsnahe Studien, wenn sie denn randomisiert sind, durchaus eingeschlossen hätten. Identifiziert haben wir die erst mal nicht. Die liegen für die Zielpopulation anscheinend dann nicht vor. Was jetzt nicht randomisierte Studien angeht, wäre das natürlich an hohe Hürden geknüpft. Das ist grundsätzlich nur dann denkbar, wenn wir in solchen Studien auch tatsächlich Effekte sehen, die eine Größenordnung haben, die ausschließt, dass der Effekt, den man da sieht, ausschließlich durch die Verzerrung zustande kommt, die solchen Studien immer inhärent ist. Wir sind da sehr skeptisch, weil wir solche Effektgrößen schon in den randomisierten Studien, die wir eingeschlossen haben, nämlich nicht sehen. Insofern: Wir wären schon daran interessiert, wenn es so eine Studie gäbe, die solche dramatischen Effekte zeigen würde. Aber wir sehen das derzeit nicht. Es sei denn, Sie könnten uns jetzt vielleicht eine nennen.

Moderator Thomas Kaiser: Herr Mäurer.

Mathias Mäurer: Ja, ich kann Ihnen jetzt wahrscheinlich ... Ich könnte Ihnen Studien nennen, die vielleicht in Betracht gezogen werden.

Ist denn nicht die schiere Masse an Daten dann eventuell in der Lage, diese Verzerrungen auszuräumen? Ich bin kein Mathematiker oder Statistiker. Aber im Endeffekt ist das ja teilweise auch einfach durch die Populationsgrößen dann vielleicht zu lösen, dieses Verzerrungspotenzial.

Moderator Thomas Kaiser: Da meldet sich Herr Schürmann, der jetzt wahrscheinlich zwischen Verzerrung und Präzision unterscheiden wird.

Christoph Schürmann: Christoph Schürmann, IQWiG. – Das Problem mit den Studien, die nicht die Qualitätsebene der randomisierten erreichen, ist, dass wir grundsätzlich da ein hohes Verzerrungspotenzial attestieren müssen oder davon ausgehen müssen, also eigentlich noch mal ein Niveau oberhalb des Verzerrungspotenzials, das wir üblicherweise schon vergeben oder bewerten, wenn es um die RCTs geht. Und die Tatsache, dass eine ganze Menge mehr Daten dann dazukommen, heißt ja nicht, dass die Daten dadurch besser werden. Sie behalten ja ihre inhärente Unsicherheit. Dementsprechend kann es nicht dazu führen, dass sie unsere Ergebnisse dadurch substantiell verbessern oder verändern könnten.

Moderator Thomas Kaiser: Herr Kugler, ich habe Sie gesehen. Wenn ich vielleicht nur einen Kommentar noch dazu machen darf: Es ist ja auch in den Berichten, wenn Sie sich auch die Methoden ansehen, angelegt. Wenn Sie jetzt eine Studie übermittle hätten, die ist nicht randomisiert, perfekt, großer Effekt, dann kann das durchaus eine Rolle spielen. Letztendlich ist uns aber keine Studie genannt worden.

Ich kann mich auch an Diskussionen erinnern, jetzt mal außerhalb dieses Vorberichts, durchaus zu anderen Verfahren beim G-BA. Was da vorgelegt worden ist, hat eben zu großen Teilen auch die Probleme, die Sebastian Schneeweiss – das ist jemand, der im Bereich der USA sehr viel mit solchen nicht randomisierten Daten arbeitet – als ein Problem beschrieben hat, warum diese Daten für Gesundheitssystementscheidungen häufig eben noch keine valide Grundlage sind, nämlich, weil sie methodisch nicht ausreichend gut gemacht sind. Insbesondere das Thema, nicht systematisch Confounder zu berücksichtigen, sondern überhaupt Confounder zu identifizieren, die in diesem Bereich relevant sind, und auch sicherzustellen, dass die in den Datensätzen sind, ist derzeit ein ganz großes Problem. Deswegen ist die bloße Existenz einer solchen Studie noch nicht ein Hinweis darauf, dass man daraus etwas ableiten sollte.

Wenn Sie jetzt diese eine oder zwei aus Ihrer Sicht hochwertigen nicht randomisierten Studien nennen können, dann machen Sie das gerne. Dann schauen wir uns das im Nachgang an und werden dann prüfen, ob sich daraus irgendeine andere Schlussfolgerung ergibt. Ich muss sagen, dass ich skeptisch bin. Es ist ja auch in einer Stellungnahme eine Methodenarbeit, glaube ich, von Jenkins beschrieben worden. Was da herangezogen worden ist an nicht randomisierten Studien – er hat so verschiedene Aspekte untersucht –, das ist wirklich Kraut und Rüben und berücksichtigt auch einen Zeitraum von 1993 bis 2012, glaube ich, wo gänzlich unterschiedliche Ausgangssituationen und klinische Situationen waren, also wo wirklich gar nichts Vergleichbares war.

Aber wir sind da offen, uns diese Daten anzuschauen. Aber übermittelt worden ist letztendlich nichts. – Jetzt aber Herr Kugler.

Joachim Kugler: Joachim Kugler, TU Dresden. – Ich möchte in ein ähnliches Horn stoßen, was die Real World Data angeht. In den randomisierten kontrollierten Studien wird die Adhärenz zumeist überschätzt. Das ergibt sich aus der Natur der Patientenrekrutierung. Wenn man dann Real World Data anschaut und einfach mal schaut, wie die Adhärenz im deutschen Versorgungssystem aussieht ... Das haben wir mal gemacht mit den Injectables. Das dauert natürlich immer ein paar Jahre, bis Sie das abschätzen können. Aber bei den Injectables finden Sie dann eine Zweijahresdauer, also die Behandlung über zwei Jahre, bei 35 %. Das heißt, zwei Drittel erreichen das Therapieziel nicht. Das ist die Kontrollgruppe, die wir haben, weil viele dieser Studien mit Injectables verglichen wurden. Das heißt, das sind praktisch zwei Drittel Placebos. Da ist also gar nichts passiert. Ich will nur die Datengrundlage ... Wir brauchen Real World Data, damit wir zumindest die Adhärenz ... Das ist ein Verdünnungseffekt, den wir da haben. Sie haben ja zumeist rausgefunden, dass sich jetzt auch gar kein Effekt darstellt. Einen Nichteffekt verdünnen, ist natürlich etwas schwierig. Aber das scheint mir generell ein Problem zu sein. Darum habe ich mich ein bisschen geärgert, dass Sie da so apodiktisch die

Real World Data in toto ausschließen. Ich denke, man muss ein bisschen die Versorgungsforschung in den relevanten Teilen mitberücksichtigen – Stichwort „Adhärenz“.

Moderator Thomas Kaiser: Wenn ich darauf auch kurz antworten darf: Sie haben jetzt ja so einen Spezialpunkt der Wissensgenerierung aus diesen versorgungsnahen Daten beschrieben. Ich komme gleich noch mal zu dem Punkt. „Real World“ ist ein Begriff – das ist im „Journal of Clinical Epidemiology“ Anfang letzten Jahres auch beschrieben worden von einer Gruppe –, den man als Kampfbegriff verlassen sollte. Denn Real World Evidence ist randomisiert oder nicht randomisiert, je nachdem, wie man es durchführt, und dahinter stecken ganz viele verschiedene Studienformen. Aber das ist egal. Das lassen wir gerade mal nebensächlich sein. Jedenfalls haben Sie sich hier in der Stellungnahme um einen Spezialpunkt bemüht bzw. den ja geäußert. Und die Frage ist, welche Relevanz dieser Spezialpunkt zum Beispiel hat. Lassen wir jetzt mal dahingestellt, dass die Anwendungshäufigkeit, also die Adhärenz, der Injectables in der Vergleichsgruppe in den Studien höher ist als in der Versorgung. Aber in allen Studien für alle zu vergleichenden Substanzen, wenn das in der Vergleichsgruppe war, ist die Frage, ob das irgendeine Verzerrung in der Analyse zum Vergleich der anderen Wirkstoffe bringt. Und das ist nicht der Fall.

Was Sie eigentlich damit aufmachen, ist die Frage, ob, wenn man die Injectables selber untersucht hätte, das ein Übertragbarkeitsproblem ist. Das ist im Grunde genommen die Frage, die Sie hiermit gestellt haben. Hier sind wir aber bei der Frage des Effekts von unterschiedlichen Substanzen in der Eskalationstherapie. Und da spielt der Punkt, den Sie genannt haben, tatsächlich auch methodisch aus meiner Sicht keine Rolle.

Joachim Kugler: Wenn die Non-Adhärenz in beiden Gruppen ähnlich ist.

Moderator Thomas Kaiser: Genau.

Joachim Kugler: Das müsste man aber eigentlich zeigen.

Moderator Thomas Kaiser: Ja. Oder man geht halt davon aus, dass es in der Studie so ist. Denn Sie haben es im Grunde genommen ja auch allgemein gezeigt. Sie haben gesagt: In den Studien ist es höher.

Joachim Kugler: Gut.

Moderator Thomas Kaiser: Okay. – Also jetzt hier noch mal der Aufruf: Gibt es irgendeine Leuchtturmstudie, oder auch zwei, nicht randomisiert mit versorgungsnahen Daten zum Vergleich der hier infrage stehenden Substanzen? Es müssen nicht alle zehn untersucht worden sein, verglichen worden sein, sondern es können natürlich auch Teilvergleiche existieren. Dann schauen wir uns das gerne an, ob sie von ausreichender Qualität sind und

einen ausreichend großen Effekt zeigen, sodass man das interpretieren kann. Gibt es das? – Gut. Das ist ... Ja. Jetzt doch. Herr Mäurer.

Mathias Mäurer: Ich würde mich natürlich gerne darum bemühen, dass wir Ihnen so was zur Verfügung stellen. Sie haben ja schon ein bisschen die Qualitätskriterien genannt. Ich meine, wahrscheinlich gucken Sie auch viel auf das, was von der Pharmaindustrie gesponsert und gemacht wird. Oder gucken Sie auch auf Studien von Universitäten, die ja auch mit viel Mühe durchgeführt worden sind? Das ist vollkommen egal?

Moderator Thomas Kaiser: Ja, klar.

Mathias Mäurer: Dürften wir diese Frage noch mal ventilieren, einfach auch in unserem Kreis?

Moderator Thomas Kaiser: Ventilieren Sie das gerne, und ...

Mathias Mäurer: Eine Woche oder so Abstand und noch mal auf Sie zukommen?

Moderator Thomas Kaiser: Gerne. Auch wie die Firma Roche bitte innerhalb der nächsten fünf Tage dann entsprechende Zitate liefern.

Mathias Mäurer: Aber ich darf zumindest festhalten, dass Sie schon auch, wenn es um Register geht und um Real-World-Daten, eine sehr, sehr hohe Datenqualität einfordern?

Moderator Thomas Kaiser: Ja. Natürlich. Es ist übrigens auch in einer Stellungnahme beschrieben: Registerbasierte RCT sind ja aufwendig. Da muss man eine hohe Datenqualität haben. Sollen wir nicht einfach Beobachtungsdaten nehmen? – Ja, sorry! Das ist aber ein Abgesang an Datenqualität. Das kann es nicht sein. Wenn die Datenqualität schlecht ist, dann kann man, egal ob es randomisiert oder nicht randomisiert ist, nichts interpretieren.

Mathias Mäurer: Ich möchte Sie da absolut sekundieren. Wir würden uns absolut wünschen, dass wir höchstmögliche Datenqualität in den deutschen Registern hätten – was, glaube ich, im Moment total nicht der Fall ist.

Moderator Thomas Kaiser: Ganz am Anfang hatte sich auch noch Frau Gehmacher gemeldet. Denn es ging ja auch noch um die andere Substanz ohne Daten. Bitte sehr.

Bettina Gehmacher: Vielen Dank. Bettina Gehmacher, Firma Biogen. – Wir haben keine Daten für das Dimethylfumarat eingereicht, weil wir tatsächlich der Auffassung sind, dass Dimethylfumarat nicht für die hochaktiven Patienten in der Versorgung verwendet wird und daher auch keine hochaktive Therapie ist. Wir haben uns das angeschaut, und wir haben es auch zusammen mit Frau Janke einmal besprochen. Tatsächlich ist es so, dass der Anteil der Patienten, der für diese Analyse infrage kommen würde, sehr gering ist. Und – Herr Köhler hat es vorher ja auch noch mal erwähnt – man bräuchte eine ausreichende Gruppengröße. In den

beiden genannten oder angefragten Studiensätzen wären das weniger als 6 % der Patienten gewesen. Wenn man dem Methodenpapier folgt, wären das ja wieder weniger als 20 % der eingeschlossenen Patienten. Somit wären Aussagen, die man über diese Patientenpopulation in der hochaktiven Therapie machen könnte, nicht aussagekräftig. Das ist die Begründung, weshalb wir keine Daten noch mal eingereicht haben.

Moderator Thomas Kaiser: Da sind direkt zwei Arme hochgegangen. Erst Kirsten Janke und dann Christoph Schürmann vom IQWiG.

Kirsten Janke: Vielleicht einmal zur Korrespondenz, die wir im Rahmen der Datenanfrage auch hatten, noch mal: Da würde ich gern richtigstellen, dass Sie das natürlich zurückgemeldet haben, dass wir aber auch zurückgemeldet haben, dass Dimethylfumarat zunächst einmal für diese Patientenpopulation zugelassen ist und dass wir das als vom Auftrag umfasst ansehen. Wir haben Ihnen dann auch ähnlich, wie es auch bei Roche der Fall war, noch mal Gelegenheit gegeben oder noch mal auf die Gelegenheit hingewiesen, uns die entsprechenden Auswertungen vorzulegen. Damit besteht auch hier eine Unvollständigkeit der übermittelten Auswertungen, die wir auch im Abschlussbericht entsprechend beschreiben werden.

Ich denke, zur Populationsgröße wollte bestimmt Herr Schürmann noch was sagen.

Christoph Schürmann: Genau. Ich hänge mich da direkt ran. Relevant für unsere Auswertung ist ja nicht, wie groß Ihre eigentliche komplette Population ist, sondern die Population, die uns zur Verfügung gestellt wurde. Darum ist nicht der prozentuale Anteil für uns relevant, sondern höchstens der absolute. Wenn Sie sagen, in der Teilpopulation, die uns interessiert, haben Sie nur zwei Patienten, dann müssen wir da nicht weiter diskutieren. Aber wenn Ihre genannten 6 % einer mir jetzt gerade unbekanntes Gesamtpopulation – sagen wir mal, irgendwie 1.000 – dann doch 60 darstellen würden, wäre das ja durchaus eine Population, die uns interessieren würde und die wir auch auswerten würden.

Moderator Thomas Kaiser: Da gehen noch mal zwei Arme hoch. Michael Köhler.

Michael Köhler: Um es kurz zu ergänzen: Wenn ich das richtig im Kopf habe, dann beträgt die Größe der relevanten Teilpopulationen in den beiden Studien, um die es hier geht, jeweils ca. 70 bis 75 Patienten. Das wäre also durchaus eine interessante Populationsgröße, über die wir hier reden.

Moderator Thomas Kaiser: Und dann noch mal Kirsten Janke.

Kirsten Janke: Vielleicht auch noch zur Ergänzung zur Populationsgröße: Das haben wir auch im Vorbericht entsprechend kommentiert und beschrieben. Wir haben da als Mindestgröße für die Übermittlung von Teilpopulationen auch zehn Patienten pro Studienarm angesetzt,

sodass das hier auch überschritten ist. Und das war eben auch eine Rückmeldung, die wir im Rahmen der Datenanfrage auch schon gegeben haben.

Moderator Thomas Kaiser: Gut. – Dann will ich Ihnen auch die Gelegenheit geben, die sowohl der Firma Roche eben gegeben wurde als auch, sage ich mal, ganz allgemein – primär Herr Mäurer wird sich jetzt darum kümmern –, vielleicht in den nächsten fünf Tagen doch noch etwas zu übermitteln. Können Sie sich dazu schon positionieren?

Bettina Gehmacher: Wir müssen da auch noch mal intern Rücksprache halten, und wir würden uns dann noch mal bei Ihnen, Frau Janke, melden.

Moderator Thomas Kaiser: Gut. Wunderbar. – Sind wir dann mit dem TOP 2 durch? Oder gibt es noch Punkte dazu?

Michael Köhler: Wir sind mit dem TOP 2 noch nicht ganz durch. Wir haben noch einen Unterpunkt 2 b. Bisher haben wir ja über die Berichtslücken, die wir hatten, gesprochen. Jetzt geht es konkret um Forschungslücken insgesamt, und zwar zu einzelnen Therapiestrategien.

In einigen Stellungnahmen, die bei uns eingegangen sind, wurden die spezifischen Fragestellungen, die wir im Bericht aufgemacht hatten, zu unterschiedlichen Therapiestrategien thematisiert. Es ging dabei insbesondere um die Fragestellungen zu Deeskalationsstrategien. Die Untersuchung solcher Therapiestrategien hat aus unserer Sicht für Betroffene eine hohe Relevanz. Wir sehen aber, dass es in diesem Feld nur sehr vereinzelt Studien gibt, jedenfalls aber keine systematische Forschung zum Nutzen von Deeskalationen.

Wir möchten die Anwesenden deswegen fragen, was aus ihrer Sicht die Gründe dafür sind, dass solche Studien bisher nur vereinzelt durchgeführt werden, ob dazu zukünftig Studien geplant sind und gegebenenfalls auch, wie das zu beheben wäre.

Moderator Thomas Kaiser: Wer möchte sich dazu äußern, zu diesen wichtigen Fragestellungen, was wir auch in dem umfangreichen Betroffenenentreffen gespiegelt bekommen haben? – Herr Mäurer.

Mathias Mäurer: Ich finde auch, dass das eine wahnsinnig relevante Fragestellung ist. Aber sie ist natürlich jetzt nicht so, dass Sie da unbedingt Fördermittel abgreifen, wenn Sie so eine Studie einreichen. Das ist einfach so. Wer interessiert sich dafür, eine Substanz abzusetzen? Meistens geht es ja doch immer um proaktive Therapiemaßnahmen.

Jetzt gibt es ja eine ganz gute Studie – Corboy et al. –, die ja gerade publiziert worden ist, diese DISCOMS-Studie, 138 Patienten in jedem Arm über 55 Jahre, letztlich verglichen vom Absetzen her. Die, die abgesetzt worden sind, haben ein bisschen mehr MRT-Aktivität; aber insgesamt

ist es gutgegangen. Das hat natürlich die strategische Situation bestärkt, wie wir es ehe wahrscheinlich in der Praxis machen würden.

Jetzt fehlen uns natürlich Strategien für die hochaktiven Patienten. Und das ist natürlich immer ein extremes Risiko. Sie wollen als Arzt ja nicht derjenige sein, der dann schuld ist, dass der mit einem Schub dann irgendwie in der Klinik liegt. Und das kann natürlich bei hochaktiven Patienten gerade beim Absetzen von Präparaten, die ja auch vielleicht mit Rebound-Effekten zusammenhängen – „S1P-Modulatoren“ als Stichwort –, auch der Fall sein. Sie tragen da also nicht nur das Problem der Finanzierung, sondern natürlich auch das Problem der ärztlichen Verantwortung vor sich her.

Es ist in der Tat gar nicht so einfach, ohne eine kompetente vielleicht auch Unterstützung von außen solche Studien aufzulegen. Ich bin aber bei Ihnen, dass das eigentlich ganz relevante Fragestellungen sind.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. – Friedemann Paul.

Friedemann Paul: Paul, Charité Berlin. – Absolut. Ich stimme Ihnen zu, Herr Mäurer. Trotzdem, denke ich, muss hier – das ist jetzt nicht ein Teil dieses Projektes – aber prinzipiell auch die Möglichkeit bestehen, dass wir auch nach langjähriger Immuntherapie hochaktiver Patienten uns mal Gedanken machen, wann wir da beenden, absetzen, die Intervalle strecken, deeskalieren, wie auch immer man das terminologisch nennen möchte. Dafür brauchen wir auch Strategien – und idealerweise dann natürlich auch mit einer Finanzierung. Dass wir die über öffentliche Mittel/die Industrie so nicht bekommen werden, das ist eben leider so.

Moderator Thomas Kaiser: Ja, gerne, Frau Arntz.

Andrea Arntz: Andrea Arntz, Betroffenenvertreterin der DMSG. – Ja, das ist das Kernstück der Diskussion. Für uns ist natürlich ganz klar, dass es wahnsinnig wichtig ist, eine Deeskalationsstrategie zu entwickeln und zu haben. Die Patienten gehen da erst mal rein in die Therapie, und keiner kann ihnen sagen, wann die aufhört. Sie werden alt damit. Die MS ist eine lebenslange Erkrankung. Es ist aber eine nicht potenziell tödliche Erkrankung; sehr selten kommt das nur vor. Aus dem Grunde müssen wir vor allen Dingen sichere Therapien haben und auch verträgliche. Also, das geht wirklich gar nicht.

Was Sie sagen, Herr Mäurer, ist genau der Punkt, den wir auch sehr oft beobachten, dass Ärzte natürlich ... Jetzt gibt es dieses Potenzial der Medikamente. Wir sind natürlich auch alle froh darüber, dass wir die Medikamente haben. Das soll jetzt hier nicht falsch überkommen. Aber man verschanzt sich als Arzt auch gerne hinter der Möglichkeit der Verschreibung der Medikamente. Das geht sehr zulasten der sprechenden Medizin. Wenn wir viel bessere Daten hätten, wie es den Patienten geht, wie die Lebensqualität gerade ist, und nicht nur die Schubanzahl bewerten ... Denn die ist oft gar nicht so relevant für das wirkliche Ergehen der

Patienten. Wenn es da irgendwie, was weiß ich, gesetzliche Regelungen gäbe oder Verpflichtungen der Hersteller, das zu untersuchen oder vielleicht auch in einen Topf einzuzahlen oder auch in vergleichenden Studien an andere Töpfe gehen zu können, an andere Datentöpfe ... Darin sehen wir so viel Potenzial. Es ist natürlich klar, dass uns auch bewusst ist, dass das sehr schwierig ist. Aber wir Patientenvertreter sagen, dass es wirklich ganz, ganz massiv wichtig ist, dass es erst mal Deeskalationsstrategien gibt und eine valide Datenbasis dafür, sodass wirklich gut zu bewerten ist, wie dieses Medikament, das genommen werden soll, in die Therapielandschaft wirklich einzuordnen ist.

Moderator Thomas Kaiser: Herr Mäurer, ich habe Sie gesehen und kann auch gut verstehen, dass Sie zu dem Satz „hinter der Therapie verschanzen“ gerne was sagen möchten. Bevor ich Sie drannehme, Herr Mäurer ...

(Zuruf von Andrea Arntz)

– Nein, das ist ja manchmal ... Ich meine, dazu dient das jetzt hier ja auch. Natürlich geht es ganz primär um den Vorbericht. Aber von Herrn Köhler ist ja auch die Frage gestellt worden, wie wir es eigentlich vielleicht schaffen, hier auch bei der Frage von Deeskalationsstrategien weiterzukommen. Das ist erst mal so ein Austausch, der hier auch entstehen kann. Insofern kann, mal auf einen Punkt zu bringen, was Ihr Gefühl, Ihre Sichtweise dazu ist, ja auch dazu führen, dass da vielleicht noch mal andere Diskussionen losgestoßen werden.

Sie haben auf einen Punkt in Ihrer Äußerung gerade auch noch aufmerksam gemacht, nämlich auf einen anderen Punkt der Berichtslücke, den wir noch gar nicht angesprochen haben, nämlich darauf, dass wir zu ganz wichtigen Punkten wie zum Beispiel Lebensqualität, aber auch zum Beispiel zu einem Leitsymptom wie Fatigue praktisch nichts wissen. Und das ist ein richtiges Problem. Das ist aber noch mal ein anderer Punkt.

Bevor ich Sie drannehme, Herr Mäurer, möchte ich gerne die beiden Äußerungen von Ihnen beiden gerade mal zusammenbringen. Ich verstehe, dass in der Behandlungssituation, wo das Wissen über Deeskalationsstrategien einfach unzureichend ist – also: was ist die Folge, an welcher Stelle, in welcher Situation, welches Risiko geht man ein? –, die Entscheidung, und zwar, ich sage jetzt mal, für beide sehr, sehr schwierig ist oder sein kann, sowohl für den Therapeuten oder die Therapeutin als auch für die betroffene Person.

So ganz teile ich nicht die Einschätzung der Schwierigkeit einer Studiendurchführung, gerade weil ich die Bereitschaft aus meiner Sicht oder aus unserer Sicht gesehen habe und jetzt gerade ja auch noch mal durchgeklungen ist, dass der Bedarf an dem Wissen dazu ja da ist, das heißt, prinzipiell auch eine Bereitschaft zu einer Rekrutierung zu einer solchen Studie vorhanden sein müsste.

Das müsste man dann natürlich entsprechend kommunikativ begleiten, auch von einer Betroffenenorganisation wie der DMSG – jetzt mal jenseits der Fragen von Finanzierung und Durchführung. Aber das wäre natürlich ein ganz wesentlicher Erfolgsfaktor für eine solche Studie. Denn wenn man das aufsetzt und dann nicht rekrutieren kann, hat man gar nichts gewonnen, sondern eher das Gegenteil dadurch erreicht.

Vielleicht ist das so ein Gedanke, den man dann doch noch mal angehen kann. Über die Töpfe muss man dann noch mal reden. Registerbasierte RCTs pragmatisch, würde ich da vorschlagen. – Herr Mäurer.

Mathias Mäurer: Ich habe mich jetzt gar nicht so über das Verschanzen aufgeregt. Es gibt in der Tat wenig Wissen im Moment darüber. Ich kann Ihnen sagen, dass wir uns schon große Gedanken darüber machen. Wir haben im Moment eigentlich vor allen Dingen die Diskussion über Komorbiditäten und letztlich auch Alter und was das bedeutet und dass man ... Ich glaube, der einzelne Arzt, der sich gut mit MS auskennt, ist jederzeit bereit, diesen Weg auch zu gehen für den Patienten und das auch aufzuhören.

Aber jetzt komme ich noch mal zurück. Wir haben ja eben gehört, was gefordert ist. Wir wollen ja, wenn wir solche Studien machen und auch Aussagen für die Versorgung treffen, eine hohe Datenqualität. Das heißt, wir müssen in so einer Situation ja nicht nur wirklich die Lebensqualität der Patienten messen. Wir müssen eine relativ gute MRT-Surveillance haben, weil wir ja auch sehen müssen, was da kurzfristig passiert, wenn wir das absetzen. Wir müssen die Klinik gut untersuchen. Das heißt, wir brauchen EDSS Physicians. Und das machen Sie jetzt mal eben in der Versorgungsrealität. Wenn wir also die Datenqualität haben wollen, die Sie gerade skizziert haben – ich bin ja sehr froh darüber, dass Sie das so haben wollen –, dann kann ich einfach sagen: Das ist in der Realität ohne einen finanzkräftigen Sponsor – leider ist es so – nicht möglich, weil es viele, viele Hundert Millionen Euro wahrscheinlich kosten würde, um genau diese eine Fragestellung zu beantworten: Wie kann ich denn von der B-Zell-depletierenden Therapie dann wieder runterkommen, wenn der gut läuft?

Also, wenn das Geld da ist ... An uns soll es nicht liegen. Wir untersuchen das sofort. Denn das ist genau das, was wir uns gerade im Moment fragen. Eigentlich ziehen wir also an einem Strang. Nur, es fehlen die Mittel.

Moderator Thomas Kaiser: Frau Arntz, Sie hatten sich noch mal gemeldet, und dann Michael Köhler.

Andrea Arntz: Ja, genau. Das ist mir natürlich bewusst. Es schwingt da auch ein bisschen mit eine gewisse ... Wie sagt man? Mensch, jetzt fällt mir das Wort nicht ein. Ja, dass man schon ein bisschen frustriert ist, weil man genau weiß, dass ...

Moderator Thomas Kaiser: Resignation.

Andrea Arntz: Genau. Frustration spielt da leider ein bisschen mit rein. Ich habe einfach nur bekräftigen wollen, wie absolut wichtig es wäre, diese Daten zu haben. Es ist schön, dass Sie sagten, dass das ja schon genügt. Aber mir ist natürlich bewusst, dass das eben nicht genügt, aufgrund dieser Hürden vor allen Dingen finanzieller Natur, und dass die Firmen, die Industrie mit dem Geld dazu natürlich daran nicht interessiert ist – was ich natürlich auch verstehe; das ist völlig klar. Aber da ist eben der Punkt, was uns wahnsinnig unzufrieden macht. Aber ich bin ja voll bei Ihnen, dass die Qualität da sein muss.

Und ich weiß das auch. Also, wir haben auch in der DMSG hoch engagierte Ärzte. Um Gottes willen! Es sollte ein Satz sein, der mit Übertreibung etwas anschaulich macht. Mir ist aber sehr wohl bekannt, dass viele Ärzte nicht bereit sind, ein Aussetzen einer Therapie mitzugehen. Das sollte der Idealfall sein. Die engagierten Ärzte, die sich hier auch mit uns in der DMSG engagieren, machen das durchaus so. Aber ich weiß durch den Kontakt mit vielen, vielen Betroffenen, dass es oft sehr anders ist. Da ist die Datenlage natürlich schuld daran, dass ich als Arzt dann so ein Risiko natürlich nicht eingehe – was ich auch verstehe, ganz klar. Aber es ist eben die fehlende Datenlage, die diese missliche Situation schafft.

Ich meine, es geht bei der Onkologie ja auch. Viele Bekannte von mir, die Brustkrebs hatten, wo das längst erledigt ist, werden immer noch gemonitort und wunderbar verfolgt, wie ich mir das für MS-Erkrankte wünschen würde. Bei Krebs achtet man sehr schnell darauf, dass dann auch gesagt wird: So, die Krankheit ist überstanden; jetzt werden Sie auch psychisch bitte dahin gebracht, dass das vorbei ist. – Das ist bei MS eben nicht der Fall. Wir haben eine lebenslange Erkrankung, die Leute werden alle alt damit, und wir greifen in ein Immunsystem ein, wo wir noch gar nicht alles darüber wissen, was wirklich passiert. Es ist für uns wirklich ein Unding, dass man sich da gar keine Gedanken über das Morgen macht, sondern dass es einfach therapiert wird.

Darüber, dass das natürlich auch tolle Effekte bringt, bin ich mir völlig klar. Ich kenne auch viele, die wahnsinnig glücklich zum Beispiel mit Tysabri sind und sich das nicht mehr aus ihrem Leben wegdenken. Natürlich ist mir das alles bekannt, und wir sind auch froh darüber. Aber über das Danach müssen sich ganz dringend Gedanken gemacht werden.

Und es muss verpflichtend sein, dass wir da weiterkommen, valide Daten zu bekommen. Unser MS-Register hat ja den Vorteil, dass es herstellerunabhängig Daten aufnimmt und generiert. Es sind aber einfach zu wenige, weil es nur die MS-zertifizierten Zentren betrifft. Es müsste verpflichtend sein. Das wäre wunderbar. Und wenn man daran denkt, das eventuell noch mit anderen Daten zu kombinieren, dann würde man auf ganz andere Zahlen kommen. Das wäre schon hochinteressant. Klar, da denke ich auch, dass man die anstelle einer Industriestudie benutzen sollte, um weitere Schlüsse zu ziehen, auch in der Deeskalation. Aber mir ist klar, dass das Zukunftsmusik ist – Datenschutz usw., ja. Aber wenn wir hier mal unsere Wünsche nennen dürfen.

Moderator Thomas Kaiser: Ja. Vielen Dank auch noch mal für das ausführliche Plädoyer, was uns, glaube ich, auch noch mal darin bestärkt, diese Fragestellung so prominent aufgegriffen zu haben – eben leider mit dem Ergebnis, dass wir dazu nur sagen konnten, dass man im Grunde genommen praktisch nichts weiß. Aber auch zu beschreiben, dass man für wichtige Fragestellungen eben praktisch noch nichts weiß, ist einfach eine wichtige Information.

Lassen Sie mich eine persönliche Anmerkung ergänzen, weil Sie an einer Stelle gesagt haben, dass die Industrie das nicht finanziert, das verstehen Sie. Das kommt für mich manchmal ein bisschen schnell. Wenn ich mir die, ich sage mal, Zielsetzung ... Ich weiß schon gar nicht, wie man das nennen will, ob das Zielsetzungen sind oder ob das Mission Statements sind oder ob das sonst was ist. Dahinter steckt ganz oft: Wir möchten die Versorgung der Patientinnen und Patienten mit multipler Sklerose verbessern. – Dazu gehört, auch solche Fragestellungen zu untersuchen und nicht nur zu untersuchen, ob das eigene Medikament besser ist als ein anderes.

(Andrea Arntz: Natürlich!)

Die Frage ist, ob man für so eine wichtige Fragestellung, die ja auch erst mal wirkstoffunabhängig untersucht werden könnte, nicht eine gemeinsame Poolfinanzierung der Industrie erreichen kann, um dann eine Investigator-Initiated Studie, und dann möglichst pragmatisch schon mit den notwendigen Informationen, die Herr Mäurer eben beschrieben hat, aber eben auch fokussiert auf diese Fragestellung der Eskalation, also ohne noch links und rechts alles Mögliche zu untersuchen, mal hinzukriegen.

Aber mir ist das manchmal so ein bisschen zu schnell. Denn es passt auch gerade nicht zu den Statements, die an verschiedenen Stellen gesagt werden. Vielleicht bietet ja die Vorberichtserörterung Gelegenheit, so was vielleicht doch noch mal anzudenken, mit einer Poolfinanzierung. – Gut. Jetzt haben wir sofort den ersten Geldgeber.

Jan-Paul Flacke: Flacke, Roche Pharma AG. – Vielen Dank für die Ausführungen. Das ist eine ganz zentrale Fragestellung. Ich möchte an der Stelle nur gern noch mal kommentieren, dass – und ich denke, ich spreche hier für die meisten pharmazeutischen Unternehmer – auch nach Zulassung noch enorme Aufwände in Datengenerierung, in Evidence-Generierung fließen. Roche hat mit PROFILE, CONFIDENCE, MOZART und RETRO allein vier große Real-World-Data-Projekte unterwegs, in denen über 4.000 Patienten im deutschen Versorgungskontext mitunter beobachtet werden. Ich denke, gesamthaft ist auch das DMSG sehr stark industrieunterstützt. Die Projekte sind also schon da. Vielen Dank noch mal für den Hinweis auf die Fragestellung. Ich denke, das ist genau der Punkt, an dem die Köpfe zusammengesteckt werden müssen.

Moderator Thomas Kaiser: Danke für den Hinweis. Dass wir jetzt festgestellt haben, dass es ausschließlich Zulassungsstudien sind, die für diese Fragestellung herangezogen werden bzw. zur Verfügung stehen, heißt ja nicht, dass es keinerlei Forschung gibt. Die hat eben schlicht und einfach eine andere Ausrichtung. Wir stellen ja fest, dass es für die Vergleiche und auch für die Deeskalation als ganz zentrale Versorgungsfragestellungen diese Anstrengungen dann aber in der Größenordnung nicht gibt.

(Jan-Paul Flacke nickt.)

Aber trotzdem danke für den Hinweis, weil das noch mal klarstellt: Die Forschung hört ja nicht auf.

Michael, möchtest du noch, oder hat sich das erledigt?

(Michael Köhler: Nein, danke!)

– Okay. – Dann wäre die Frage, ob wir mit dem Punkt 2 b, Forschungslücken zu Therapiestrategien, damit durch sind. – Und Sie nehmen ja alle die Idee mit, mit dem MS-Register eine pragmatische RCT zu Deeskalation zu machen, mit einer Poolfinanzierung. Das finde ich großartig.

Damit sind wir auch schon beim

2.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Durchführung versorgungsnaher, randomisierter Studien

Das machen uns die Schweden ja in großem Umfang vor. – Michael, möchtest du?

Michael Köhler: Ja, ich hake da direkt ein. Wir haben ja im Vorbericht gefordert, dass die Rahmenbedingungen zur Durchführung von insbesondere registerbasierten RCTs in Deutschland verbessert werden müssten. Das wurde von einigen Stellungnehmenden auch unterstützt. In einer Stellungnahme wurde da das Modell genannt, das in Italien momentan gelebt wird, dass nämlich 5 % des jährlichen Marketingetats der Arzneimittelindustrie für die Finanzierung von solchen Post-Zulassungs-Studien verwendet werden müssen. Auf der anderen Seite wurde von Stellungnehmenden auch darauf hingewiesen, dass gerade bei registerbasierten RCTs die Durchführung vor beträchtlichen Hürden steht.

Wenn man jetzt aus Deutschland weggeht auf die internationale Ebene, dann zeigt sich, dass sich die Durchführung solcher Studien da aber weitgehend etabliert hat und dort gelebt wird und auch fortlaufend weiterentwickelt wird. Herr Kaiser hat bereits das Beispiel Schweden genannt. Man könnte da auch, wenn wir hier über pragmatische Studien reden, die RECOVERY-Studie bei COVID nennen. In Skandinavien ist es so, dass registerbasierte RCTs in verschiedenen Indikationen durchgeführt werden, auch im Bereich multiple Sklerose mittlerweile; die Studie RIFUND-MS wäre da als Beispiel zu nennen. In den USA hat die FDA

mittlerweile eigene Projekte, die sich mit der Durchführung von pragmatischen RCTs beschäftigen.

Da ist mittlerweile also einiges in Bewegung. Deswegen würden wir, wenn man sich diese dynamische Entwicklung anschaut, jetzt mit den Anwesenden gern diskutieren, welche Voraussetzungen in Deutschland konkret geschaffen werden müssten, damit man solche Studien dann auch routinemäßig durchführen kann.

Moderator Thomas Kaiser: Damit wir den Kontext des Vorberichts nicht ganz verlieren: erst mal beschränkt auf die multiple Sklerose.

Michael Köhler: Ja.

Moderator Thomas Kaiser: Herr Mäurer.

Mathias Mäurer: Wie gesagt, der Vergleich mit Schweden: Da gucken wir natürlich auch total neidisch hin, wenn wir das sehen. Die haben wirklich tolle Daten generiert, Und diese Sache mit Rituximab: Das haben wir auch vor 20 Jahren vorgeschlagen, dass man das eigentlich mal machen könnte, weil das ganz gut wirkt. Das hätten wir auch gerne, glaube ich, wissenschaftlich verfolgt vonseiten der Universitäten.

Aber dafür braucht man halt eine gewisse Infrastruktur. Ich möchte daran erinnern, dass Schweden etwas mehr Einwohner hat als Bayern. Deutschland ist natürlich sehr groß. Wir haben ein komplett anderes Gesundheitssystem. Bei uns ist es gespreizt auf viele private Praxen, die letztlich auch bei über 50 % der MS-Patienten die Gesundheitsversorgung übernehmen. Schweden hat eine komplett zentralisierte Gesundheitsversorgung im Bereich der MS. Da werden die Dokumentationsassistenten vom Staat bezahlt. Da gibt es eine komplette Backbone-Struktur, die das erlaubt.

Bei uns habe ich für einen MS-Patienten in der Praxis im Schnitt zehn Minuten. Wenn ich mich dann noch um einen qualitativen Registereintrag kümmern muss und das nicht delegieren kann ... Ich würde es ja gerne tun, weil ich voll hinter dem stehe, was Sie sagen. Aber mir fehlt im Moment jegliche Vorstellung, wie im Hier und Jetzt tatsächlich registerbasierte RCTs generiert werden sollen – obwohl ich absolut bei Ihnen bin, dass ich mir das auch langfristig wünschen würde. Aber ich sehe es im Moment noch nicht.

Moderator Thomas Kaiser: Herr Kugler, Sie hatten sich gemeldet. Bevor ich Sie drannehme, nur ein kurzer Kommentar: Wenn Sie sagen, Ihnen fehlen die Ressourcen für die registerbasierte RCT zur Dokumentation, gilt das aber eigentlich auch für eine qualitativ hochwertige Dokumentation im Register generell. Darüber muss man sich bewusst sein.

Mathias Mäurer: Ich glaube auch, dass die Qualität der deutschen Register durchaus nicht so ist, wie Sie es eben als Wunschvorstellung skizziert haben.

Moderator Thomas Kaiser: Okay.

Mathias Mäurer: Ich meine, wir haben im Moment natürlich die Nationale MS Kohorte vom KKNMS. Die hat sicherlich eine sehr hohe Datenqualität mit den 1.000 Leuten, die verfolgt werden.

Das DMSG-Register ist groß. Aber es ist – wir könnten jetzt ins Detail gehen – von der Datenqualität her nicht geeignet, um da irgendwelche Sachen abzuleiten. Daran können Sie ein bisschen Epidemiologie machen, aber keine versorgungsrelevanten Fragen beantworten. Das würde ich einfach so in den Raum stellen.

Moderator Thomas Kaiser: Gut. – Dann nehme ich Sie jetzt dran, Herr Kugler, nur mit dem Zusatzkommentar: Das DMSG-Register ist das einzige, in dem bisher eine registerbasierte RCT zu einer nicht medikamentösen Fragestellung durchgeführt wird. – Herr Kugler.

Joachim Kugler: Registerforschung: Wenn man das aus ... Ich bin ja nun Professor für Public Health. Es hat ja eine lange Tradition, dass man fordert, in Deutschland mehr Register einzurichten. Aus eigener Erfahrung kann ich sagen – und da können Sie sicher beipflichten mit dem MS-Register –: Die Euphorie ist anfangs groß. Dann wird ein Dreijahresprojekt daraus. Aber ein Register braucht 30 Jahre Förderung und nicht irgendwie eine Initialphase. Weil weder die Universitäten fördern ... Dann muss man in den Landtag gehen. Das haben wir mit dem Diabetesregister für Kinder versucht. Dann ist es im politischen Raum. Dann wird es wieder für drei Jahre gefördert. Also, es ist desolat, die Infrastrukturen.

Wenn ich über das Krebsregister spreche, wo die Regularien besser geregelt sind: Da haben wir in manchen Krebsregistern 50 % Death Certificate only. Das heißt, sie sind nicht gemeldet worden. Die Kultur, dass man bei Registern meldet, ist noch nicht entwickelt. Da müsste man eigentlich bei dem Urschleim anfangen.

Und wenn man den hinter sich hat, dann finde ich die Idee der randomisierten registerbasierten Studien natürlich fabelhaft. Aber ich fürchte, dass wir da noch sehr viel früher anfangen müssen. Und ich kann mir vorstellen, dass die Finanzierung des DMSG-Registers auch nicht einfach ist.

Moderator Thomas Kaiser: Gut. – Friedemann Paul.

Friedemann Paul: Ich würde den Punkt von Herrn Mäurer gern aufgreifen wollen. Es ist in der Tat ein Problem auch der Zeit und der qualitativ hochwertigen Dokumentation. Das hatten wir ja gestern im Kontext der anderen Veranstaltung auch diskutiert. Herr Köhler hat es gerade

gesagt: diese italienische Idee mit 5 % Marketingbudget, oder wie auch immer sich das jetzt genau errechnet, jedenfalls dass man ein Budget generiert aus Marketingeinnahmen oder aus den Erlösen der Pharmaka, die man dann zum Beispiel nutzen kann für das Unterhalten eines Registers, wozu dann ja auch gehört, dass man Leute hat, die die Zeit haben, qualitativ hochwertige Daten, die erhoben werden, einzugeben, egal ob das jetzt rein observationale oder auch registerbasierte RCT-Daten dann am Ende sind.

Dann noch mal zurück zu Ihnen hier von der Firma Roche: Natürlich ist es richtig, dass Sie und auch die anderen Firmen PASS in Phase IV, Anwendungsbeobachtung, wie auch immer diese Studien heißen, machen, jetzt auch machen müssen nach neuen EMA-Regularien. Das ist alles gut. Die Frage ist trotzdem: Wir hatten vorhin über Datenqualität und Qualität der Evidenz gesprochen. Da muss man schon auch kritisch fragen, ob das die Art Studien ist, die das IQWiG akzeptiert bzw. die uns genau diese Datenqualität liefert, die wir eigentlich brauchen. Ich würde das mit Nein beantworten, um das auch mal sehr offen zu sagen, und würde hier schon auch die Industrie fragen wollen, ob sie sich nicht vorstellen kann, anstelle dieser singulären Studien, die jede Firma für sich macht – die unterirdische Evidenz generieren, um es mal auf den Punkt zu bringen, in den meisten Fällen –, Mittel umzuschichten, um – analog zum italienischen Modell oder mit anderen operationalen Schritten, die man sich überlegen könnte – genau Registerforschung zu unterstützen, was damit anfängt, dass die basale Datendokumentation qualitativ hochwertig sein muss – inklusive Query Management, Data Completeness usw. –, und dann aufgesetzt darauf registerbasierte RCTs machen zu können. Dafür würde ich hier an dieser Stelle werben wollen.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank für das erneute Plädoyer. – Möchte sich irgendjemand dazu äußern? Aber es gibt keinen Zwang. – Frau Arntz noch mal.

Andrea Arntz: Klar, die Hürden sind da. Das sehen wir natürlich auch. Das ist alles ganz schwierig. Aber deswegen sollte man sich nicht zurücklehnen und sagen: Es ist jetzt so, und wir wollen es so lassen. – Ich habe dann einfach auch mal so eine Idee. Ich meine, es ist klar; ich weiß auch, wie viel Zeit ein Neurologe für seine Patienten hat. Aber es könnte doch zum Beispiel jeder MS-Patient, der in der Praxis ankommt, einen Fragebogen ausfüllen, wie es ihm gerade geht, was er für Nebenwirkungen hat. Da könnten Dinge abgefragt werden, die kaum ein Arzt erfragt – ich sage mal, Blasenstörung, sexuelle Störung, was in dem ganzen Kontext der Behandlung völlig untergeht. So viele Dinge werden gar nicht erfragt. Es könnten so viele Daten generiert werden. Mir ist natürlich klar, dass die Patienten ... Da müsste Lobbyarbeit betrieben werden, dass sie auch einsehen, wofür es gut ist. Aber das wäre in meinen Augen auch nicht völlig unmöglich und würde keine Minute des Arztes mehr als ... Natürlich seines Personals, das dann diese Daten verarbeiten muss; das ist völlig klar.

Der Grund, warum wir das haben wollen, ist nun so wichtig, dass man, finde ich, nicht einfach sagen kann: Die Hürden! Da müsste man viel früher anfangen. Dann lassen wir es ganz. – Klar,

für die Ideen, wie es gehen soll, bin ich jetzt auch nicht da. Die habe ich jetzt auch nicht in der Tasche. Aber dann lassen Sie uns doch mal früher anfangen und überlegen, mit welchen Schritten man das tun kann.

Moderator Thomas Kaiser: Sie beschreiben den Bedarf. Und dann muss man sich eben darum kümmern, wie man diesen Bedarf möglicherweise decken kann.

Andrea Arntz: Ja. Den wollte ich noch mal nahebringen.

Moderator Thomas Kaiser: Ja. Vielen Dank. – Herr Mäurer hat sich noch mal gemeldet.

Mathias Mäurer: Überhaupt keine Frage. Aber wir machen das durchaus. In zertifizierten MS-Zentren – das verlangt ja die DMSG – und jetzt auch im Rahmen der ASV multiple Sklerose geben wir diese Fragebögen aus. Wir fragen nach Sexualstörungen. Wir fragen nach Lebensqualität.

(Andrea Arntz: Ja!)

Nur: Das ist ja nicht das, was ausreicht.

(Andrea Arntz: Genau!)

Sie müssen die ja auch irgendwie in eine Datenbank eingeben. Da muss sich jemand hinsetzen und die Daten einhacken. Das geht ja nicht automatisiert. Wenn wir eine Datenstruktur hätten, wo das über Tablet direkt an die Datenmanager übertragen würde, vielleicht zentral aufgehängt bei einer Bundesbehörde, wäre das alles überhaupt kein Problem.

Dann kommt aber noch dazu: Alleine mit PROs machen Sie keine Studie, die Herr Kaiser akzeptieren wird.

(Heiterkeit)

Da brauchen Sie schon noch irgendwo Klinik. Das heißt aber, dass Sie auch ein EDSS haben müssen. Sie brauchen irgendwo einen EDSS-Erheber. Der muss zertifiziert sein und ein Rating vornehmen.

Ein EDSS zu erheben, kostet einen Arzt mindestens eine halbe Stunde, wenn Sie das so machen, wie Ludwig Kappos das fordert. Und das ist genau der Punkt, der nicht geklärt ist. Denn wir kriegen für unsere Erstuntersuchung auch bei MS-Patienten, wo wir theoretisch gute Registerdaten generieren können, keinen Pfennig mehr. Das war mal eine Initiation von Krankenkassen, gerade für diesen Erstkontakt auch mit Registereintrag mehr zu bezahlen. Das hat aber nur eine kleine Krankenkasse in Baden-Württemberg gemacht, und das war es dann auch. Wir bräuchten da also die Krankenkassen im Boot.

Moderator Thomas Kaiser: Ich bin gespannt, ob ich im Wortprotokoll den Punkt „Kaiser hebt die rechte Augenbraue“ finde.

(Heiterkeit)

Frau Arntz, wollten Sie noch mal? Muss nicht.

(Mathias Mäurer: Erklären Sie uns die Augenbraue! – Heiterkeit)

– Akzeptiert Herr Kaiser nicht. Als ob es hier um mich ginge! – Aber muss nicht, Frau Arntz. Ist okay. Es ist auch so, dass wir ja noch ein bisschen Zeit haben. Aber wir driften jetzt gerade schon auch einiges ab vom Vorbericht hin zu: Was muss man eigentlich an Forschungskultur, Forschungsstruktur, Forschungsinfrastruktur entwickeln? – Aber Frau Arntz jetzt doch noch mal.

Andrea Arntz: Danke. – Das ist richtig. Das ist mir also bewusst. Sie sagen ja auch, dass die Daten vom MS-Register gut sind. Dass sie das erheben, das weiß ich auch – aber eben nur in den MS-zertifizierten Zentren. Es müsste irgendwie verpflichtend sein, dass auch alle Neurologen, die MS-Patienten behandeln, damit irgendwie arbeiten. Natürlich sehe ich das Problem, dass das viel Zeit kostet und nicht vergütet wird. Da müsste eben politisch vielleicht auch was passieren. Es müssten also die Strukturen geschaffen werden, dass das möglich wird. Da drehen wir uns natürlich im Kreis. Sie sagten ja eben auch, das MS-Register bringe nicht so valide Daten. Aber dem haben Sie ja eigentlich dann gerade doch auch widersprochen. Die sind sehr gut. Es sind eben nur nicht genug, und es ist eben nur in den Zentren. Oder sehe ich das falsch?

Moderator Thomas Kaiser: Herr Mäurer – wobei ich mich ein bisschen zurückhalten würde, über das MS-Register ohne die Vertreter des MS-Registers zu sprechen.

(Mathias Mäurer: Dann lasse ich es!)

– Gut. – Ich glaube, jetzt haben wir uns groß ausgetauscht.

Zwei Hinweise von mir: Das Registergesetz kommt. Man kann dazu Stellung nehmen – das wird wahrscheinlich ja im Herbst kommen – und vielleicht einen oder zwei Punkte adressieren.

Ein bisschen warnen möchte ich vor einer großen Datenmenge, die Personal bindet, ohne dass man sicherstellt, dass man über Digitalisierung Doppeleingaben und so was verhindert. Das ist der große Punkt, glaube ich, an den man ranmuss, dass man Schnittstellen hat. Denn große Datenmengen, die dann auch a) in ihrer Qualität nicht gesichert werden können und b) Personal für Dinge binden, das man eigentlich für was anderes braucht, sind ein Problem. Es

braucht also eine Strukturentwicklung, und es braucht eine Beschränkung auf die wichtigen Informationen.

Gut. Dann sind wir, glaube ich, beim

2.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Definition der Population: hochaktive RRMS trotz vollständiger und angemessener Vorbehandlung

Michael.

Michael Köhler: Wir gehen zu einem ganz anderen Thema, und zwar zur Definition unserer Zielpopulation. Es geht in unserem Bericht ja ausschließlich um Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS trotz vollständiger und angemessener Vorbehandlung. Wir haben schon im Stellungnahmeverfahren zum Berichtsplan Anmerkungen zur Definition bekommen. Wir haben sie im Vorbericht dann auch umfassend gewürdigt. Sie haben auch dazu geführt, dass wir in einem aktualisierten Berichtsplan die Definition dann nochmals angepasst haben.

Jetzt wurde das Thema in den Stellungnahmen zum Vorbericht teilweise erneut aufgebracht. Aus den Ergebnissen des Vorberichts ging ja hervor, dass die Patientenpopulation der vorliegenden Bewertung anhand der Studiendaten, die uns vorliegen, nur sehr eingeschränkt abgrenzbar ist. Aus den Rückmeldungen zu unseren Datenanfragen an die Hersteller ging hervor, dass das zum Teil dadurch bedingt ist, dass einige der Kriterien, die wir angelegt haben, auf Basis der Daten, die in den Studien erhoben werden, so nicht angelegt werden können. Insbesondere fehlen dabei Informationen zum Krankheitsverlauf bereits vor Studieneinschluss, beispielsweise wenn es darum geht, funktionelle Beeinträchtigungen durch Krankheitsschübe festzustellen, oder auch zum Auftreten von Läsionen in der Krankheitsgeschichte.

Vor dem Hintergrund würden wir gern die Hersteller fragen, wie sie gedenken, zu gewährleisten, dass diese erforderlichen Daten, die man braucht, um eine hochaktive vorbehandelte Population abzugrenzen, dann auch erhoben werden, um entsprechende Aussagen treffen zu können.

Moderator Thomas Kaiser: Genau. Das geht auf die Durchführung zukünftiger Studien hin, vielleicht auch, wenn man jetzt gerade mit der Rekrutierung begonnen hat, noch mal ein schnelles Amendment, wie man da möglicherweise strukturiert die notwendigen Informationen zusammenstellen kann. Gibt es da Überlegungen? Ändert sich da irgendetwas? Denn man ist ja mit einer etwas ausführlicheren strukturierten Anamnese ja auch in der Lage – auch für zukünftige Situationen, die wir vielleicht noch gar nicht absehen können, die sich aber durch Forschungsergebnisse ergeben können –, gegebenenfalls diese Studienergebnisse auch noch mal für andere Zwecke zu nutzen. Das geht nicht, wenn man die Informationen nicht hat. Gibt es da Erwägungen? Wer möchte dazu was sagen? – Na, irgendjemand. Nicht,

dass wir reihum gehen. – Gut. Herr Mäurer. Kurz mit dem Blick auf die Industrie, weil die eigentlich gefragt wurde: Ich hoffe, das ist nicht so, dass es keine Überlegungen gibt, sondern Sie überlegen gerade noch. – Machen wir erst mal Herrn Mäurer und dann Sie.

Mathias Mäurer: Klar ging die Frage an die Industrie. Aber ich könnte mir vorstellen, dass deswegen so ein bisschen, ja, Verwirrung ist, jetzt was dazu zu sagen, weil die Richtung der Studien im Moment ja in eine ganz andere geht. Wir haben ja im Moment das Problem, dass dieser eskalative Ansatz in der Diskussion irgendwie schon out ist und dass es vielleicht gar nicht mehr diese Patienten geben soll, die unter der Vortherapie versagen. Alles richtet sich ja im Moment ein bisschen darauf: Wie kriegen wir von vornherein die Patienten identifiziert, wenn sie die Diagnose kriegen, um sie dann zu allozieren? – Wir wollen eigentlich nicht mehr durch ein Versagen der Therapie allozieren. Vielleicht ist das der Grund, warum sich jetzt keiner gemeldet hat, unter Umständen.

Moderator Thomas Kaiser: Friedemann Paul.

Friedemann Paul: Ich würde Ihnen total zustimmen. Und da muss man einfach verweisen auf den Time Lapse zwischen Beauftragung durch den G-BA – das ist ungefähr drei Jahre her – und jetzt, wo die Sachen vorliegen. Da hat sich ja eben zum Thema PIRA und Hit-hard-and-early extrem viel getan, auch gerade durch Registerdaten, unter anderem aus Schweden usw., sodass das ein bisschen hinterherhängt. Trotzdem ist die Frage ja völlig berechtigt, weil sie ja genauso auf diese Fragestellung applikabel ist, die Sie gerade aufbrachten, nämlich dass man sagt: Wie kann ich denn die Patienten identifizieren, die ich möglichst niedrigschwellig, aber sinnhaft zu Diagnosestellung früh im Verlauf der Erkrankung schon mit höher potenten Medikamenten der Wirksamkeitskategorie 2 oder 3 behandle? – Das ist ja in den neuen Leitlinien alles auch noch sehr schwammig und am Ende arbitrary, wenn man so will. Die Fragestellung ist also nach wie vor hoch relevant, vielleicht mit einem ein bisschen anderen Twist, aber nach wie vor hoch relevant. Dann würde ich schon auch erwarten, dass die Industrie sich da Gedanken macht.

Moderator Thomas Kaiser: Ja, das geht ein bisschen, Friedemann, auf den Punkt hin, den ich eben meinte. Wenn man sich strukturiert um die Vorgeschichte kümmert, dann kann man auch auf Situationen vorbereitet sein, die man jetzt vielleicht noch nicht absehen kann. Mir ist auch völlig klar, dass man nicht beliebig Daten sammeln kann, um auf jede Situation vorbereitet zu sein. Aber es gibt ja durchaus absehbare Punkte, Entwicklungen, Informationen, wo man als Unternehmen auch selber gesehen hat, dass sie eigentlich so strukturiert nicht vorliegen. Da geht also im Grunde genommen die Frage hin – wobei mich jetzt schon interessiert: Gibt es keine Eskalationsstudien mehr? Führt die keiner mehr durch? Keine einzige? Ich meine auch neue Präparate. Nichts? Gibt es nicht mehr? – Kann nicht sein. Glaube ich nicht. – Okay. Wir werden es sehen, wenn wir den Folgeauftrag bekommen, wenn die nächsten Substanzen zugelassen werden oder wenn es eine frühe Nutzenbewertung gibt.

Gut. Fünf Minuten sind rum. Gibt es inzwischen vonseiten der Industrie noch mal eine Äußerung dazu, ob und wie Sie möglicherweise die Situation vor Behandlungsbeginn in der Studie strukturierter, systematischer erfassen wollen? – Wunderbar. Das freut mich sehr. Frau Osowski.

Ulrike Osowski: Osowski, Merck. – Ich sage es lieber retrospektiv bzw. kann die Frage nur retrospektiv beantworten. Wir haben sicherlich die Datenerhebung vor Studieneinschluss der Patienten deutlich verändert in den letzten zehn Jahren. Es werden mehr Daten erfasst. Aber wir können natürlich nicht alles antizipieren. Und von daher: Ja, wir machen was.

Moderator Thomas Kaiser: Okay. Wir nehmen Sie beim Wort bei der Aktualisierung. – Gut.

Dann, wenn ich das richtig sehe ... Oder gibt es da noch eine Folgefrage, Michael?

Michael Köhler: Zu dem TOP von mir aus nicht. Wenn sich niemand mehr äußern möchte, dann bliebe uns eigentlich nur noch der TOP „Verschiedenes“.

Moderator Thomas Kaiser: Ja, das stimmt. Dann bliebe uns nur noch der

2.4.6 Tagesordnungspunkt 5: Verschiedenes

Gibt es unter „Verschiedenes“ etwas, was Sie noch ansprechen möchten? Wir haben heute ein sehr breites Feld aufgemacht, auch mit allgemeiner Forschungskultur, was ich aber gut fand. – Wenn das nicht der Fall ist ... Doch, es ist der Fall. Bitte sehr.

Bettina Gehmacher: Sie haben es gerade gesagt. Wir sprechen hier über ein breites Feld. Insofern wollten wir noch mal nachfragen. Denn unser Produkt, das Natalizumab, findet ja in der Bewertung aus methodischen Gründen keine Berücksichtigung. Nichtsdestotrotz ist der Auftrag ja, die Nutzenbewertung unter Beachtung der Zulassung zu machen, und gerade beim Natalizumab lautet das Anwendungsgebiet ja: Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer DMT. – Da haben wir uns schon die Frage gestellt, weshalb gerade dieses Produkt dann nicht im Bericht oder auch in der Auswertung berücksichtigt wird.

Moderator Thomas Kaiser: Oh, ich glaube, dass das nicht berücksichtigt wurde, ist nicht richtig. Aber schauen wir mal. Michael Köhler wird sich äußern.

Michael Köhler: Ja – erst mal die Replik darauf –, natürlich haben wir das berücksichtigt und natürlich entsprechende Datenrecherchen dazu gemacht. Wir haben ja auch bei Ihnen zu Natalizumab die Zulassungsunterlagen angefordert und dann durchgesehen. Angeguckt haben wir uns das also durchaus. Es ist nur so – eigentlich haben Sie die Antwort darauf schon selber geliefert –: Es geht um Zulassungsstatus und Fragestellungen.

Wenn wir uns die großen Studien zu Natalizumab anschauen – insbesondere ist das natürlich die AFFIRM-Studie, um die es da geht –, dann muss man feststellen, dass die zwar natürlich für die Zulassung relevant war, aber nicht für die Fragestellung unseres Berichts. Das ist ein Unterschied. Sie haben eigentlich das Kriterium schon genannt, nämlich die vollständige und angemessene Vorbehandlung. Das ist in der AFFIRM-Studie gerade nicht umgesetzt, weil die sehr, sehr explizit auf therapienaive Patientinnen und Patienten und Patienten, die zumindest längere Zeit nicht mehr therapiert worden sind, angelegt ist. Und das ist genau das Kriterium, das uns dann natürlich fehlt, um sie in unsere Bewertung einzuschließen.

Bei der anderen Zulassungsstudie, der SENTINEL-Studie, ist es letztlich auch wieder die Zulassung. Denn natürlich ist der Zulassungsstatus für uns hier sehr relevant. Aber in der Studie wurde Natalizumab in Kombination mit Interferonen gegeben, wofür es wiederum nicht zugelassen ist. Deswegen konnte auch die Studie natürlich für den Vorbericht oder für unsere Bewertung nicht eingeschlossen werden. Und das ist genau der Grund, warum die Studien dafür jetzt nicht mehr herangezogen wurden.

Moderator Thomas Kaiser: Michael, vielleicht darf ich das noch ergänzen, damit da auch kein falscher Klang reinkommt. – Eigentlich fand ich Ihre Einführung da wirklich präzise, nämlich aus methodischen Gründen. Es geht hier ja nicht um eine formale Sache, sondern wenn Sie Natalizumab in Kombination mit Interferon untersucht haben, ist das schlicht und einfach eine andere Fragestellung als Natalizumab in der Monosituation. Wenn Sie das bei Therapienaiven untersucht haben, ist das eine andere Fragestellung als in der Eskalationstherapie. Man muss also für Natalizumab konstatieren – das hat natürlich schon auch mit der Zulassungshistorie zu tun, also mit der zwischenzeitlichen Rücknahme und der PML und so; aber vom Prinzip her ist es eben so –, dass es tatsächlich in der derzeit zugelassenen Situation und auch Anwendungssituation eigentlich keine guten vergleichenden Studien gibt. Das ist das, was wir festgestellt haben.

Das ist erst mal nur eine neutrale Aussage. Aber Ihre Frage ist damit beantwortet?

Bettina Gehmacher: Ja.

Moderator Thomas Kaiser: Wunderbar. Vielen Dank. – Gibt es sonst noch etwas unter „Verschiedenes“? – Das ist nicht der Fall.

Dann nochmals herzlichen Dank dafür, dass Sie gekommen sind. Herzlichen Dank für die konstruktive Diskussion. Herzlichen Dank für die umfangreichen Datenlieferungen innerhalb der nächsten fünf Tage. Darauf freuen wir uns schon, damit wir noch mal an der einen oder anderen Stelle den Bericht anspecken können.

Ich möchte Sie ermuntern, diese Idee einer Poolfinanzierung für eine Deeskalationsstudie tatsächlich mal mitzunehmen und die Studie möglichst einfach durchzuführen. Vielleicht ist

das ja etwas, was mittel- oder langfristig aus so einer Erörterung auch mal entstehen kann, jenseits des Vorberichts und des Abschlussberichts.

Vielen Dank, gute Heimfahrt und bis bald!

(Beifall)

Anhang A Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A.1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A.1.1 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ).....	A 2
A.1.2 Bundesbeirat MS-Erkrankter (BBMSE) der Deutschen multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) Bundesverband e. V.	A 13
A.1.3 Krankheitsbezogenes Kompetenznetz multiple Sklerose e. V. (KKNMS)	A 19
A.1.4 Leitlinienkommission Multiple Sklerose	A 24
A.1.5 Biogen GmbH.....	A 31
A.1.6 Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	A 43
A.1.7 Merck Healthcare Germany GmbH.....	A 47
A.1.8 Novartis Pharma GmbH	A 66
A.1.9 Roche Pharma AG	A 71
A.1.10 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	A 76
A.2 Stellungnahmen von Privatpersonen	A 80
A.2.1 Kugler, Joachim	A 80

A.1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Autorinnen und Autoren

- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: A20-60

Titel: Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab und Teriflunomid zur Behandlung Erwachsener mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer [REDACTED] www.akdae.de
11.05.2023
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Zielsetzung

Der Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 16.07.2020 lautet „Vergleichende Nutzenbewertung von Alemtuzumab, Dimethylfumarat, Cladribin, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab und Teriflunomid zur Behandlung Erwachsener mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS)“ und weiter in der Konkretisierung „...unter Beachtung der jeweiligen Zulassungen erfolgen bei: Patientinnen und Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz vollständiger und angemessener Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (disease modifying therapy, DMT). Als patientenrelevante Endpunkte sind insbesondere Morbidität, Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Häufigkeit und Schweregrad von Nebenwirkungen zu berücksichtigen.“

Der Auftrag wurde am 19. November 2021 um die „Wirkstoffe Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod“ erweitert, die Auftragskonkretisierung blieb dabei unverändert.

Das IQWiG führt eingangs aus, dass aufgrund der hohen Individualität der Krankheitsverläufe bei der Multiplen Sklerose (MS) verschiedene Therapiestrategien denkbar sind und leitet daraus vier Fragestellungen ab: 1. Eskalationstherapie vs. Basistherapie, 2. Eskalationstherapie mit Möglichkeit der Deeskalation vs. Basistherapie, 3. Eskalationstherapie vs. Eskalationstherapie mit Möglichkeit der Deeskalation und 4. Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb einer Therapiestrategie.

Das IQWiG begrenzt die Fragestellung 1 auf Vergleiche bei solchen Patientinnen und Patienten, bei denen zu Studienbeginn von einer anderen Basistherapie auf diejenige Basistherapie gewechselt wurde, die dann mit einer der Eskalationstherapien verglichen wurde.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Anmerkungen der AkdÄ

Wie das IQWiG ausführt, gehören Eskalationen und Deeskalationen der Therapie je nach dem individuellen Verlauf zum üblichen Vorgehen in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit MS. Allerdings beinhaltet der Auftrag des G-BA nicht den Vergleich von verschiedenen Therapiestrategien, sondern nur von den genannten Wirkstoffen untereinander. Auch ein Vergleich von Eskalationstherapie vs. Basistherapie ist nicht Inhalt des G-BA-Auftrags. Beim Auftrag geht es allein um einen Vergleich der Wirkstoffe Alemtuzumab, Dimethylfumarat (DMF), Cladribin, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Teriflunomid, Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod untereinander bei hochaktiver MS, unabhängig von der Strategie, in der sie eingesetzt werden.

De facto läuft die Bewertung des IQWiG auch auf die Vergleiche der genannten Wirkstoffe untereinander „innerhalb einer Therapiestrategie“ hinaus (lt. Fragestellungen 4, Eskalation auf einen der Wirkstoffe wegen unzureichender Wirkung eines Basismittels), da zu den Fragestellungen 2 und 3 keine Studien zu finden waren und die einzige für Fragestellung 1 gefundene Studie (Alemtuzumab vs. Interferon beta 1a) im Rahmen eines Vergleichs von Wirkstoffen im Sinne der Fragestellung 4 abgehandelt wird. Die Ergebnisse letzteren Vergleichs sind nach Auffassung der AkdÄ aber nicht für das Fazit im Sinne des G-BA-Auftrags relevant, da Alemtuzumab mit Interferon beta und nicht mit einem der vom G-BA genannten Wirkstoffen verglichen wird.

Methodik

Die Definition der hochaktiven RRMS beinhaltet auch solche Verläufe, die nur durch ≥ 9 neue oder vergrößerte Läsionen innerhalb der letzten zwölf Monate charakterisiert waren. Weitere Kriterien waren rein klinisch (≥ 1 Schub in den letzten zwölf Monaten oder ≥ 2 Schübe in den letzten 24 Monaten) sowie klinisch und bildgebend (≥ 1 Schub in den letzten zwölf Monaten und zusätzlich ≥ 3 neue oder vergrößerte T2-Läsionen oder ≥ 1 neue T1-Gadolinium+-Läsion in einem Verlaufs-MRT).

Voraussetzung für zu berücksichtigende Studien war eine vollständige und angemessene Vortherapie in ausreichender und stabiler Dosierung mit Interferon beta, Glatirameracetat, Teriflunomid oder DMF über drei bis sechs Monate. Die Beobachtungsdauer sollte möglichst ≥ 24 Monate betragen. Es sollten nur randomisierte kontrollierte Studien (RCT) berücksichtigt werden.

Neben direkten Vergleichen sollten auch adjustierte indirekte Vergleiche sowie Netzwerk-Metaanalysen von relevanten RCT in die Bewertung eingehen, soweit solche jeweils aus methodischen Gründen (Annahmen von Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz erfüllt) möglich waren. Die Kriterien für diese Annahmen (IQWiG-Vorbericht Seite 64 ff.) erscheinen adäquat.

Es sollten ausschließlich patientenrelevante Endpunkte betrachtet werden, und zwar: Gesamtmortalität; bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate, Patientinnen und Patienten mit Schub); Behinderung (Behinderungsprogression anhand der Expanded Disability Status Scale (EDSS), Schweregrad anhand des Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC), Gehfähigkeit anhand des 6-Minute-Walk-Test); Fatigue; Sehstörungen; gesundheitsbezogene Lebensqualität; schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UE); progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML); schwerwiegende Infektion, Neoplasie oder Autoimmunerkrankung.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Anmerkungen der AkdÄ

Ob rein bildgebende Kriterien für die Diagnose einer hochaktiven RRMS ausreichen, erscheint zweifelhaft (siehe auch unter „weitere klinische Aspekte“). Es war offenbar das Ergebnis der Anhörung zum Berichtsplan, diese mit aufzunehmen. In den (allen?) Zulassungsstudien zu den Wirkstoffen war eine Diagnose allein durch Bildgebung erlaubt/möglich.

Die Anforderungen und Kriterien, welche Studien für die weitere Betrachtung relevant sind (RCT, ausreichende Vortherapie, Dauer, berichtete Endpunkte, ausreichende Daten zur Abgrenzung der Subgruppen mit hochaktiver MS) erscheinen plausibel.

Die Literaturrecherche stützte sich maßgeblich auf die Angaben der pharmazeutischen Unternehmer (pU) und wurde vom IQWiG nur selektiv überprüft, aber nicht in systematischer Form komplett unabhängig durchgeführt. Die Gefahr, relevante Studien nicht erkannt zu haben, erscheint aber gering.

Ergebnisse

Für die zehn zu bewertenden Wirkstoffe gilt (Kriterien für die Studien siehe unten):

- Zu Natalizumab liegt keine relevante Studie vor.
- Direkte randomisierte Vergleiche liegen nur für Teriflunomid vs. Ofatumumab (2) sowie Teriflunomid vs. Ponesimod (1) vor.
- Zu Teriflunomid (2), DMF (2), Cladribin (1) und Fingolimod (1) liegen relevante Studien vs. Placebo vor, zu Ocrelizumab (2), Ozanimod (1) und Alemtuzumab (1) liegen relevante Studien vs. Interferon beta-1a.
- Ocrelizumab, Ozanimod und Alemtuzumab können grundsätzlich über einen adjustierten indirekten Vergleich mit Interferon beta-1a als Brückenkomparator verglichen werden (IQWiG-Vorbericht Abbildung 1, Seite 17).
- Die Wirkstoffe Teriflunomid, Ofatumumab, Ponesimod, DMF, Cladribin und Fingolimod können grundsätzlich im Rahmen einer Netzwerkmetanalyse mit Teriflunomid und Placebo als zwei Knoten (sog. Anker) miteinander verglichen werden, wobei das Netzwerk direkte und indirekte Vergleiche beinhaltet (IQWiG-Vorbericht Abbildung 1, Seite 17).

Da für Ocrelizumab und für DMF von den pU nicht die nötigen Informationen (z. B. zu den bei hochaktiver RRMS interessierenden Subgruppen oder zu Endpunkten) aus den identifizierten Studien bereitgestellt wurden, konnten zu diesen Wirkstoffen keine Aussagen getroffen werden.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Anmerkungen der AkdÄ

Die Entscheidung, Ocrelizumab und DMF von der Bewertung komplett auszuschließen, weil vom pU notwendige Studiendaten zu der zu bewertenden Subgruppe hochaktive MS nicht bereit gestellt wurden, erscheint deshalb richtig.

Die Zulassungsstudien zu Natalizumab auszuschließen, ist somit ebenfalls richtig, da in diesen therapie-naive bzw. seit sechs bis zwölf Monaten therapiefreie Patientinnen und Patienten untersucht wurden.

Die Ergebnisse zur Ähnlichkeit der Studienpopulationen und -charakteristika sind in A9.1 des IQWiG-Vorberichts dargestellt. Die Annahme eines ausreichend ähnlichen Studienpools alle zehn Studien betreffend erscheint nachvollziehbar.

Die Prüfung der Homogenität (betrifft je zwei direkte Vergleiche von Teriflunomid mit Placebo bzw. Ofatumumab und zwei von Fingolimod mit Placebo) ergab nur für die beiden RCT mit Teriflunomid vs. Placebo Hinweise auf Heterogenität (IQWiG-Vorbereicht Tabelle 17, Seite 112), da nur die Endpunkte jährliche Krankheitsschübe und Abbruch wegen UE betrachtet wurden. Eine relevante Verzerrung hierdurch wurde in Sensitivitätsanalysen als unwahrscheinlich bewertet.

Für die Überprüfung der Konsistenz der Ergebnisse von direkten und indirekten Vergleichen innerhalb eines Netzwerks sind sog. geschlossene Schleifen notwendig, die hier im Studienpool nicht vorlagen. Eine Überprüfung der Konsistenz war damit nicht möglich, was die Ergebnissicherheit aller Vergleiche aus der Netzwerk-Metaanalyse herabsetzt.

Ergebnisse für die Wirkstoffvergleiche

Die Ergebnisse für die Vergleiche aller zu bewertender Wirkstoffe untereinander und zu allen untersuchten patientenrelevanten Endpunkten sind in Tabelle 7 des IQWiG-Vorberichts (Seite 33, Landkarte der Beleglage) dargestellt. Es ist zu erkennen, dass im Rahmen der indirekten Vergleiche wie auch der Netzwerk-Metaanalyse mit wenigen Ausnahmen (jeweils kein Anhaltspunkt für Vor- oder Nachteile einer der Wirkstoffe für 1. Fingolimod vs. Ofatumumab bez. jährliche Schubrate, bestätigte Schübe, Behinderungsprogression und SUE sowie 2. Fingolimod vs. Teriflunomid bez. bestätigte Schübe, Behinderungsprogression und SUE) grundsätzlich keine Vergleiche möglich waren, da – aus verschiedenen Gründen – die Datenbasis nicht ausreichend war.

Aussagen zum Vergleich der zu bewertenden Wirkstoffe untereinander waren im Wesentlichen nur für Arzneimittel möglich, für die direkte Vergleiche vorlagen, konkret für Teriflunomid vs. Ozanimod und Teriflunomid vs. Ponesimod – und im Rahmen dieser direkten Vergleiche auch nur für einen Teil der untersuchten patientenrelevanten Endpunkte. Im Detail kommt das IQWiG zu folgenden Schlüssen:

Ofatumumab ist Teriflunomid in den Endpunkten jährliche Schubrate überlegen (Hazard Ratio (HR) 0,46; 95 % Konfidenzintervall (CI) 0,33–0,64; IQWiG-VorberichtTabelle 19, Seite 118) sowie bei der Rate bestätigter Schübe (HR 0,61; 95 % CI 0,64–0,80; IQWiG-VorberichtTabelle 23, Seite 124), der Progression (HR 0,48; 95 % CI 0,27–0,84. IQWiG-Vorbericht Tabelle 27, Seite 129) und der Rate an Abbrüchen wegen UE (HR 0,32; 95 % CI 0,13–0,78; IQWiG-Vorbericht Tabelle 43, Seite 152). Bei den Endpunkten Schwere der Behinderung nach MSFC (mittlere Differenz (MD) –0,01; 95 % CI –0,10 bis 0,07; IQWiG-Vorbericht Tabelle 31, Seite 134), Gehfähigkeit (MD 0,57; 95 % CI –0,35 bis 1,48; IQWiG-Vorbereicht Tabelle 32, Seite 135) und SUE (HR 0,88; 95 % CI 0,51–1,51; IQWiG-Vorbericht Tabelle 40, Seite 146) finden sich keine Unterschiede. Die Ergebnisse sind für die direkten Vergleiche und auch im Rahmen der Netzwerk-Metaanalyse numerisch jeweils weitgehend identisch. Als Ergebnissicherheit ergibt sich jeweils ein Hinweis.

Für alle anderen Endpunkte ist mangels geeigneter Daten keine Aussage möglich.

Für Ponesimod ergibt sich gegenüber Teriflunomid ein Anhaltspunkt für Überlegenheit in dem Endpunkt jährliche Schubrate (HR 0,45; 95 % CI 0,22–0,92; IQWiG-Vorbereicht Tabelle 19, Seite 119) und ein Anhaltspunkt für Unterlegenheit im Endpunkt Abbruch wegen UE (HR 4,77; 95 % CI 1,06–21,52; IQWiG-Vorbericht Tabelle 43, Seite 152). Bei folgenden Endpunkten ergibt sich kein Unterschied: bestätigte Schübe (HR 0,61; 95 % CI 0,35–1,09; IQWiG-Vorbericht Tabelle 23, Seite 124), Progression (HR 0,17; 95 % CI 0,02–1,34; IQWiG-Vorbericht Tabelle 27, Seite 129), Schwere der Behinderung nach MSFC (MD 0,12; 95 % CI –0,02 bis 0,25; IQWiG-Vorbericht Tabelle 31, Seite 134), Gehfähigkeit (MD –0,46; 95 % CI –1,31 bis 0,40; IQWiG-Vorbericht Tabelle 32, Seite 135), Lebensqualität (verschiedene Schwellen, IQWiG-Vorbericht Tabelle 37, Seite 142) und SUE (HR 1,63; 95 % CI 0,41–6,44; IQWiG-Vorbericht Tabelle 40, Seite 146). Die Ergebnisse sind auch hier für die direkten Vergleiche und für die im Rahmen der Netzwerk-Metaanalyse ebenfalls weitgehend identisch. Für alle anderen Endpunkte ist mangels Daten keine Aussage möglich.

Das IQWiG kommt in der Gesamtschau zum Schluss, dass sich bei dem Vergleich von Ofatumumab vs. Teriflunomid ausschließlich Hinweise zum Vorteil von Ofatumumab (in den Endpunkten bestätigte jährliche Krankheitsschübe, Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub, bestätigte Behinderungsprogression, Abbruch wegen UE) ergeben, woraus ein Hinweis auf einen höheren Nutzen von Ofatumumab vs. Teriflunomid resultiert. Für Ponesimod vs. Teriflunomid zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen im Endpunkt bestätigte jährliche Krankheitsschübe, aber auch ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ponesimod im Endpunkt Abbruch wegen UE. In der Gesamtschau wird dies als ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Ponesimod gewertet.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Anmerkungen der AkdÄ

Die Interpretation der statistischen Ergebnisse ist nach Ansicht der AkdÄ plausibel. Die statistische Herangehensweise und Methodik ist standardgemäß. Für eine detailliertere Beurteilung müssten die Primärdaten vorliegen.

In der Gesamtschau bleibt neben den genannten Ergebnissen als Fazit jedoch vor allem die Feststellung, dass für einen umfassenden Vergleich der Wirkstoffe Alemtuzumab, DMF, Cladribin, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Teriflunomid, Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod untereinander zur Therapie von Erwachsenen mit hochaktiver RRMS nur eine unzureichende Datenbasis existiert. Die insgesamt wenigen Ergebnisse beruhen auf Daten zu Teilpopulationen der Zulassungsstudien, die zwischen 3 % und 86 % der Gesamtstudienpopulationen darstellten, für den überwiegenden Teil jedoch nur zwischen 3 % und 30 % (IQWiG-Vorbericht Tabelle 46, Seite 177).

Weitere klinische Aspekte

Anmerkungen der AkdÄ

1) Definition eines hochaktiven Krankheitsverlauf

Es wurde im Vorbericht auf die Anmerkungen aus den verschiedenen Stellungnahmen zum Berichtsplan auf die Definition eines hochaktiven Krankheitsverlaufs eingegangen. Dennoch bleibt die Definition nach Ansicht der AkdÄ unscharf. Zum einen werden Schubraten herangezogen. Hierbei bleibt unberücksichtigt, dass das Erkennen eines Schubes und damit die Schubrate nicht immer sicher funktioniert. Tendenziell ist die Bewertung von Schüben zwischen anamnestischen Schüben durch Patientinnen und Patienten sowie Ärztinnen und Ärzten diskrepant (1).

Weiterhin wird eine erhebliche funktionelle Beeinträchtigung gefordert, ohne dass diese exakt definiert werden kann. Dabei wird als Beispiel der EDSS und funktionelle Systeme verwendet. Hier bleibt anzumerken, dass Symptome wie Kognition vom EDSS systematisch unterbewertet werden, auch wenn sie langfristig einen hohen Einfluss haben.

Im Weiteren wird der hochaktive Krankheitsverlauf anhand von MRT definiert. Hier bleibt anzumerken, dass auch diese Definition problembehaftet ist. Es gibt Empfehlungen zur Durchführung von MRT, die allerdings nicht oder nicht immer eingehalten werden (ein inhaltliches wie fachübergreifendes und somit fast fachpolitisches Problem). Gerade die Betrachtung älterer Studien wie z. B. von Natalizumab beinhalten andere und qualitativ schlechtere MRT-Verfahren als neuere Studien.

Eine allein auf MRT beruhende hochaktive Erkrankung wird durch das Auftreten von mindestens neun neuen MRT-Läsionen innerhalb eines Jahres definiert. In der Begründung wird auf die Fachinformation zu Cladribin und DMF verwiesen. In den Fachinformationen wird explizit hochaktiv als das Vorliegen von mindestens neun Läsionen definiert; allerdings müssen diese nicht zwingend neu sein. Somit ist diese Definition nicht korrekt.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

2) Abgrenzung RRMS und SPMS

Hierzu wird ausgeführt, dass die Diagnose sekundär progrediente Multiple Sklerose (SPMS) hauptsächlich aufgrund des Lebensalters und der Krankheitsdauer gestellt würde. Eine Definition, nach der die Diagnose SPMS aufgrund der Lebensdauer gestellt wird, ist der AkdÄ nicht bekannt. Es ist korrekt, dass ältere Patientinnen und Patienten häufiger eine SPMS haben als jüngere, das beruht aber eher auf der Krankheitsdauer.

Weiterhin wird ausgeführt, dass Patientinnen und Patienten mit Schüben im Rahmen einer SPMS der RRMS zugerechnet werden, "da die Zunahme der Behinderung an unvollständig remittierende Schübe gekoppelt sein könnte". Dieses widerspricht den in den letzten Jahren publizierten Erkenntnissen, dass auch bei Patientinnen und Patienten mit RRMS ein Großteil der Behinderung schubunabhängig erreicht wird (sogenannte PIRA: „Progression Independent of Relapse Activity“) (2).

3) Zuordnung der Wirkstoffe zu Basistherapie und Eskalationstherapie

Für Erwachsene mit hochaktiver RRMS existiert nur eine unzureichende Datenbasis. Die insgesamt wenigen Ergebnisse beruhen auf Daten zu Teilpopulationen der Zulassungsstudien, die zwischen 3 % und 86 % der Gesamtstudienpopulationen darstellten, für den überwiegenden Teil jedoch nur zwischen 3 % und 30 % (IQWiG-Vorbericht Tabelle 46, Seite 177).

Im IQWiG-Vorbericht werden die Wirkstoffe Teriflunomid und DMF den Eskalationstherapien zugerechnet, obwohl ausgeführt wird, dass diese sowohl seitens der Leitlinie als auch der Stellungnahme des Krankheitsbezogenes Kompetenznetz multiple Sklerose e. V. (KKNMS) den Therapien für einen milden Verlauf zugeordnet werden. Auch wenn zu diesem Kritikpunkt vom IQWiG Stellung genommen wird, bleibt die Zuordnung nicht verständlich. Sie wird vom IQWiG damit begründet, dass diese Wirkstoffe von der Zulassung auch Patienten mit einem hochaktiven Verlauf gegeben werden dürften. Wenn man sich darauf bezieht, dann sind auch die Interferone in dieser Indikation zugelassen, denn laut Fachinformation für Interferone sind diese nur für schubförmige MS zugelassen und somit ist eine hochaktive MS nicht ausgeschlossen.

Wenn Teriflunomid und DMF den Eskalationstherapien zugeordnet werden, widerspricht dies der Behandlungsrealität und verschlechtert somit die Aussagekraft des IQWiG-Vorberichts.

Wenn die Wirkstoffe den Eskalationstherapien zugeordnet werden, dann sollten auch die Studien dazu (z. B Teriflunomid vs. Interferon beta-1a (TENERE Studie (3)) gleichwertig einfließen. Dies ist nicht geschehen, d. h. die Einteilung wurde nicht konsequent durchgehalten.

4) Nomenklatur bez. Basistherapie und Eskalationstherapie

Generell ist von dieser Art der Benennung abzuraten, da sie suggeriert, dass zwingend eine Therapie mit einer Basistherapie zu Beginn erfolgen muss. Das ist in der modernen MS-Therapie überholt.

5) Fragestellung

Es werden verschiedene Fragestellungen formuliert. Diese Fragestellungen sind sehr ungenau, denn es ist unklar, wie lange welche Therapie gegeben werden soll und ob ein Aussetzen der Therapie für eine kurze Zeit oder für immer gemeint ist.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

6) Patientenrelevante Endpunkte

Hier wird unter anderem der Parameter „schwerwiegende Neoplasie“ genannt. Es bleibt offen, wie eine „schwerwiegende Neoplasie“ definiert ist.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
1, S. 3, 2. Absatz, 4. Zeile	<u>Anmerkung:</u> „Neu aufgetretene Läsionen...“. Die zweite Satzhälfte ist überflüssig und irreführend, da „nicht zwingend“ eine Minderheit bezeichnet. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Der zweite Satzteil kann weggelassen werden.
1, S. 6, 2. Absatz	<u>Anmerkung:</u> Der Einsatz von DMF und Teriflunomid als Eskalationstherapie entspricht kaum der klinischen Praxis. Diese Einschätzung wird auch in der Leitlinie vertreten (Wirksamkeitsklasse 1) (4).
2, S. 9	<u>Anmerkung:</u> Studien zur Deeskalation wären sicher sehr sinnvoll bei Patienten mit inaktiver MS. Es ist aber unklar, warum eine Deeskalation eine zu untersuchende Therapiestrategie bei hochaktiver MS trotz Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie sein soll. Oder geht es hier um Deeskalation im Anschluss an eine Eskalation, die zu einer Stabilisierung (Inaktivität) der MS führte?
4, S. 13, letzter Absatz	Für Fragestellung 4 hätte auch Teriflunomid als Brückenkomparator verwendet werden können, da dieser Wirkstoff als Basistherapeutikum bzw. Wirkstoff der Wirksamkeitsklasse 1 zählt. Siehe auch Seite 6: "Zu den Basistherapeutika zählten dabei insbesondere Beta-Interferone und Glatirameracetat, aber auch Teriflunomid und Dimethylfumarat." Damit wäre eventuell ein indirekter Vergleich zwischen Ponesimod und Ofatumumab möglich.
4.2.2., S. 20	<u>Anmerkung:</u> Cladribin und Alemtuzumab werden nicht nur einmal jährlich gegeben, sondern Alemtuzumab im ersten Jahr an fünf Tagen, im zweiten Jahr an drei Tagen. Cladribin an bis zu zehn Tagen im ersten Jahr. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> ...da diese Wirkstoffe sogenannte Intervalltherapien darstellen, die nur zu bestimmten Zeiten im Jahr gegeben werden und deren Wirkung über den Zeitpunkt der Gabe hinausreicht.
5, S. 49	<u>Anmerkung:</u> Das IQWiG kommentiert die bis heute dürftige Studienlage im Hinblick auf Direktvergleiche zwischen den Therapeutika und schlägt pragmatische, insbesondere registerbasierte RCT vor. Dazu fordert das IQWiG die Finanzierung der hochpreisigen Studienmedikation. Die AkdÄ befürwortet ausdrücklich diesen Vorschlag und fordert ein langfristig angelegtes Programm zum Vergleich der MS-Therapie, das aus Bundesmitteln finanziert wird und nicht nur die Kosten der Medikation übernimmt, sondern auch die Koordination und methodische Begleitung der

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	Studien finanziert. Auch viele andere therapeutische Fragestellungen können nicht allein mit den von den pU gesponserten Zulassungsstudien beantwortet werden, sondern brauchen eine industrieunabhängige Finanzierung. Als Vorbild kann das italienische Modell dienen, das seit 2005 unabhängige Studien durch eine Abgabe der Arzneimittelindustrie von 5 % des jährlichen Marketingetats finanziert (5).
A3.1.1 S. 72–73	<u>Anmerkung</u> : Die Firma Biogen führt aus, dass DMF aus aktueller Sicht nicht für Patienten mit einer hochaktiven MS geeignet ist. Damit spiegelt sich die allgemeine Anmerkung zu der Zuordnung der Wirkstoffe wider.

Literaturverzeichnis

1. Schriefer D, Haase R, Ettle B, Ziemssen T: Patient- versus physician-reported relapses in multiple sclerosis: insights from a large observational study. Eur J Neurol 2020; 27: 2531-2538.
2. Lublin FD, Haring DA, Ganjgahi H et al.: How patients with multiple sclerosis acquire disability. Brain 2022; 145: 3147-3161.
3. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM et al.: Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. Mult Scler 2014; 20: 705-716.
4. Hemmer B. et al.: S2k-Leitlinie: Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgGassozierte Erkrankungen: https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/cms-content/030050_Living_Guideline_MS_2023_1680249551896.pdf (letzter Zugriff: 03. Mai 2023). Entwicklungsstufe S2e, AWMF-Registernummer: 030-050. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 1. Aktualisierung als Living Guideline, Version 6.0, Stand: November 2022.
5. <https://www.aifa.gov.it/en/web/quest/ricerca-clinica-indipendente>. Letzter Zugriff: 3. Mai 2023.

A.1.2 Bundesbeirat MS-Erkrankter (BBMSE) der Deutschen multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) Bundesverband e. V.

Autorinnen und Autoren

- van de Loo, Markus

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: A20-60

Titel: Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab und Teriflunomid zur Behandlung Erwachsener mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
van de Loo, Markus
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Bundesbeirat der MS-Erkrankten (BBMSE)
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Informiertheit erhöht die Entscheidungssicherheit

Der Bundesbeirat der MS-Erkrankten (BBMSE) hält es für erforderlich, dass eine möglichst (lebens-)lange Nachverfolgung sowohl neuer als auch älterer Immuntherapeutika gegen Multiple Sklerose sichergestellt wird.

Mangels vergleichbarer Studiendaten sind MS-Patient:innen nur unzureichend sowohl über den Nutzen neuer als auch bestehender Therapieoptionen informiert. Langzeitbewertungen, die über die Ergebnisse der Zulassungsstudien hinausgehen, fehlen nahezu vollständig.

Das Wissen um die Einordnung aller verfügbarer Arzneimittel in die Therapielandschaft und den Nutzen neuer Therapieoptionen für die verschiedenen Verlaufsformen der MS ist für an MS erkrankte Menschen dringend notwendig, wenn es um die individuelle Entscheidung des Für und Wider einer Therapie geht.

Individuelle Therapieentscheidungen benötigen sowohl belastbare Fakten über Nutzen und Schaden neuer Therapieoptionen als auch Langzeitbeobachtungen bestehender Therapien. Registerbasierte RCT (randomisierte-kontrollierte versorgungsnahe Studien) können weitere relevante Informationen zur Verfügung stellen und Forschungslücken schließen.

Die finanziellen Hürden, die diesem Studientyp derzeit entgegenstehen, müssen im Interesse eines lernenden Gesundheitssystems und zum Nutzen für an MS erkrankte Menschen durch staatliche Regulierung abgebaut werden. Weiter muss durch den Gesetzgeber und die Fachgesellschaften darauf hingewirkt werden, dass Entwickler von Medikamenten auch langfristig zu Studien über mögliche Wirkungen und Nebenwirkungen verpflichtet werden und sich an den Kosten von aussagekräftigen Registerdaten beteiligen.

Über die bisher formulierten Ziele des Berichtes hinaus (Seite 8, Berichtsplan), sollten auch nach Abschluss der Zulassungsstudien, alle bis dahin nicht bekannte Nebenwirkungen dokumentiert werden.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
z. B. 3.4 (S.16)	<u>Anmerkung:</u> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>
	<u>Anmerkung:</u> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

A.1.3 Krankheitsbezogenes Kompetenznetz multiple Sklerose e. V. (KKNMS)

Autorinnen und Autoren

- Kallmann, Boris
- Linker, Ralf
- Mäurer, Mathias

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: A20-60

Titel: Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab und Teriflunomid zur Behandlung Erwachsener mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Mäurer, Mathias; Prof. Dr. med.
Kallmann, Boris; Dr. med.
Linker, Ralf; Prof. Dr. med.
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS)
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16.07.2020 dem IQWiG den Auftrag einer vergleichende Nutzenbewertung der Wirkstoffe Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod und Teriflunomid zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hochaktiver multipler Sklerose gegeben.

Das IQWiG leitet aus der „hohen Individualität“ der Krankheitsverläufe bei MS nun vier für die Versorgung relevante Fragestellungen der Nutzenbewertung ab: 1) Eskalationstherapie vs. Basistherapie, 2) Eskalationstherapie mit der Möglichkeit der Deeskalation vs. Basistherapie 3) Eskalationstherapie vs. Eskalationstherapie mit der Möglichkeit der Deeskalation 4) Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb einer Therapiestrategie.

Für die Beantwortung der Fragestellung 1) liegen nur für den Vergleich von Interferon-beta 1a und Alemtuzumab aussagekräftige Daten aus der CARE MS II Studie vor (1), für die Beantwortung der Fragestellungen 2) und 3) wurden von Seiten des IQWiG keine relevanten Studien identifiziert, lediglich für die Fragestellung 4) wurden 14 relevante Studien identifiziert, von denen aber letztlich nur Studien mit Direktvergleichen (Ofatumumab vs. Teriflunomid/Ponesimod vs. Teriflunomid) in die Nutzenbewertung einbezogen wurden. Ein höherer Nutzen anderer Wirkstoffe aus indirekten Vergleichen war nicht nachweisbar.

Auch wenn die genannten Therapiestrategien sicherlich von hoher praktischer Relevanz sind, so zielen die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen RCTs nicht auf die Untersuchung von Therapiestrategien ab, sondern auf den Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit des untersuchten Wirkstoffs und können damit nicht zur Beantwortung der Fragestellungen 1 – 3 dienen. Darüber hinaus war die Evaluation von Therapiestrategien und Therapiesequenzen überhaupt nicht Inhalt des G-BA Auftrages. Dieser richtet sich unserer Meinung nach ausschließlich auf die Fragestellung 4.

Es ist daher schade, dass trotz des G-BA Auftrages letztlich nur direkte Vergleich in die Nutzenbewertung eingegangen sind und man keine Netzwerkmetanalysen von RCT in die Bewertung mit einbezogen hat, die ja grundsätzlich über die Anker Teriflunomid und Placebo miteinander hätten verglichen werden können. Letztlich ist es auch unverständlich, warum Daten zur real world evidence (RWE), die mittlerweile zu vielen Präparaten vorhanden sind nicht in die vergleichende Nutzenbewertung eingegangen sind. So bleibt der sinnvolle Auftrag einer unabhängigen vergleichenden Nutzenbewertung auf der Strecke und es werden Ergebnisse präsentiert, die nicht über die bekannten Ergebnisse der Zulassungsstudien einiger Substanzen hinausgehen. Dies ist ein eher dürftiges Ergebnis einer über 300 Seiten langen Abhandlung.

Die Bewertung der Daten und die Betonung der Erhebungslücken mündet dann mehr oder weniger zwangsläufig in der Empfehlung Registerbasierter RCT für versorgungsrelevante Fragestellungen.

Hier stellt sich allerdings die Frage inwieweit diese Empfehlung mit den derzeitigen Rahmenbedingungen in Deutschland in Einklang zu bringen ist. Es ist nicht zu erwarten, dass die pharmazeutische Industrie in der Zukunft Studien zu Therapiestrategien mit zugelassenen Präparaten finanzieren wird. Auf der anderen Seite existiert keine Förderung, Vergleichsstudien mit bereits zugelassenen Präparaten oder auch off-label Substanzen unabhängig von der pharmazeutischen Industrie durchzuführen. Die Empfehlungen und Schlussfolgerungen scheinen somit an der Realität vorbeizugehen.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
S. 6, Absatz 2	<u>Anmerkung:</u> Teriflunomid und Dimethylfumarat werden in den aktuellen Leitlinien in der Wirksamkeitskategorie 1 geführt und dienen in der Praxis nicht zur Eskalationstherapie der hochaktiven MS (2). Grundsätzlich sollte noch angemerkt werden, dass die Begriffe Basis- und Eskalationstherapie Begriffe aus der Vergangenheit sind. Das KKNMS hat sich zuletzt auch bei der Kommentierung der aktuellen Leitlinien dafür ausgesprochen die Therapiemöglichkeiten der Krankheitsschwere bzw. Aktivität zuzuordnen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>
	<u>Anmerkung:</u> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

(1) Coles et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet 2012 Nov 24;380(9856):1829-39.

(2) Hemmer B. et al., Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2023, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien

A.1.4 Leitlinienkommission Multiple Sklerose

Autorinnen und Autoren

- Hemmer, Bernhard

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: A20-60

Titel: Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab und Teriflunomid zur Behandlung Erwachsener mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Prof. Bernhard Hemmer
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Leitlinienkommission Multiple Sklerose
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Der Vorbericht des IQWiG zu „Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod und Teriflunomid zur Behandlung Erwachsener mit hochaktiver schubförmig remittierender multipler Sklerose“ beschäftigt sich mit einem wichtigem Bereich der Immuntherapie der Multiplen Sklerose (MS). Der Bericht adressiert 4 Fragen, die auf der Grundlage der aktuellen Studienlage beantwortet werden sollen.

Hierzu wurde im ersten Schritt eine Definition einer hochaktiven schubförmig remittierenden MS (RRMS) erarbeitet. Diese umfasst drei Einzeldefinitionen, die auf alleinigen klinischen, gemischt klinischen und kernspintomographischen und rein kernspintomographischen Kriterien basiert. Die Definition ist nachvollziehbar und weitgehend im Einklang mit den Leitlinien der DGN und der allgemeinen Literatur zur Definition einer hochaktiven RRMS¹.

Basierend auf diesen Kriterien wurden die vorliegenden Phase III Therapiestudien analysiert. Insgesamt wurden mehrere Studien identifiziert, die für die Analyse herangezogen werden konnten. Die Zahl der verwendbaren Studien reduzierte sich schließlich auf 3 Studien, da verschiedene Hersteller keine detaillierten Daten zur Verfügung gestellt haben und für einzelne Studien die Untergruppenanalyse eine zu kleine Fallzahl erbrachte. Die finale Auswahl von 3 Studien für die Analyse ist unter diesen Aspekten nachvollziehbar.

Nicht berücksichtigt wurde die kürzlich publizierte RIFUND-MS Phase III Studie, die Rituximab mit Dimethylfumarat vergleicht². Ein Teil der Patienten war vorbehandelt, so dass eine Untergruppenanalyse denkbar erscheint, auch wenn Rituximab formal nicht zur Behandlung der MS zugelassen ist, allerdings sowohl in Deutschland wie im Ausland breit eingesetzt wird.

Im Einzelnen wurden folgende Fragestellungen auf der oben genannten Datenbasis adressiert:

Fragestellung 1: Vergleich der Therapiestrategien Eskalationstherapie vs. Basistherapie (Fragestellung 1)

Für diese Fragestellung liegt nur eine Studie vor, in der Alemtuzumab mit Interferon-beta verglichen wurde. Die Studie zeigte in der Untergruppe der Patienten, die mit Interferon-beta vorbehandelt wurden, einen Vorteil für Alemtuzumab. Dieses Ergebnis ist nachvollziehbar. Leider wurden die Daten der Ocrelizumab Studien nicht zur Verfügung gestellt, so dass diese nicht für die Beantwortung der Fragestellung genutzt werden konnten. Eine Erweiterung der Analyse um die Daten der RIFUND-MS Studie wäre zu überdenken, da davon auszugehen ist, dass diese Daten für Subanalysen zugänglich sind.

Fragestellung 2: Eskalationstherapie mit Möglichkeit der Deeskalation vs. Basistherapie

Fragestellung 3: Eskalationstherapie vs. Eskalationstherapie mit Möglichkeit der Deeskalation

Es wurden keine Studien gefunden, die eine Bearbeitung dieser Fragen erlaubten. Hier ist anzufügen, dass 2022 Daten einer ersten Deeskalationsstudie auf Kongressen vorgestellt wurden (DISCO-MS trial³). Die Daten sind allerdings bisher nicht publiziert wurden. Diese randomisierte Studie schloss Patienten älter als 55 Jahre ein, die eine Immuntherapie erhielten. Allerdings war der Anteil von Patienten mit einer hochaktiven

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

RRMS und hochaktiver Immuntherapie gering, so dass wahrscheinlich auch diese Studie zur Beantwortung der Fragen nicht beitragen wird.

Fragestellung 4: Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb einer Therapiestrategie
Für diese Fragestellung konnten nur Daten für Ofatumumab und Posenimod herangezogen werden. Die vorhandenen Studiendaten zu Ocrelizumab und Dimethylfumarat wurden nicht zur Verfügung gestellt. Die Vorstudie des IQWIG kommt zum Schluss, dass Ofatumumab und Posenimod bei hochaktiver RRMS Teriflunomid im Hinblick auf Wirksamkeit überlegen sind. Diese Schlussfolgerung ist anhand der Daten nachvollziehbar und stimmt mit der Einschätzung der MS Leitlinie überein¹. Eine Aussage hinsichtlich Dimethylfumarat und Ocrelizumab war leider nicht möglich, obwohl die Datenlage wahrscheinlich eine Aussage hierzu zugelassen hätte. Ein Einschluss der Daten aus der RIFUND-MS wäre wünschenswert gewesen und hätte wahrscheinlich verwertbare Ergebnisse zu dieser Fragestellung erbracht.

Zusammenfassend belegt der IQWIG Vorbericht die unzureichende Datenlage zur Behandlung der hochaktiven MS insbesondere im Hinblick auf Eskalations- und Deeskalationsstrategien. Es ist nicht zu erwarten, dass von Seiten der Pharmaindustrie weitere Studien durchgeführt werden, um die Datenlage zu verbessern. Um die entstandenen Evidenzlücken dennoch ausgleichen zu können, plant die MS-Leitlinienkommission, zukünftig Empfehlungen zu Forschungsbedarfen gemäß Regelwerk der AWMF auf dem Gebiet der MS-Behandlung zu formulieren, die als Grundlage für Investigator Initiated Trials dienen können. Darüber hinaus wäre es unbedingt erforderlich, in Deutschland Rahmenbedingungen zu schaffen, um entsprechende Studien zu fördern. Hierzu gehört eine Optimierung der Genehmigung von Vergleichsstudien mit bereits zugelassenen Substanzen ggf. auch off-label Substanzen und eine finanzielle Förderung entsprechender Studien. Es ist damit zu rechnen, dass die Ausgaben hierfür nicht nur zur Verbesserung der MS Therapie beitragen, sondern auch zu nachhaltigen Kosteneinsparungen führen werden.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
z. B. 3.4 (S.16)	<u>Anmerkung:</u> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<u>Anmerkung:</u> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1 Hemmer B. et al., Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2023, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien

2 Svenningsson A, Frisell T, Burman J, Salzer J, Fink K, Hallberg S, Hambræus J, Axelsson M, Nimer FA, Sundström P, Gunnarsson M, Johansson R, Mellergård J, Rosenstein I, Ayad A, Sjöblom I, Risedal A, de Flon P, Gilland E, Lindeberg J, Shawket F, Piehl F, Lycke J. Safety and efficacy of rituximab versus dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis or clinically isolated syndrome in Sweden: a rater-blinded, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2022 Aug;21(8):693-703. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00209-5. PMID: 35841908.

3 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03073603>

A.1.5 Biogen GmbH

Autorinnen und Autoren

- Gehmacher, Bettina
- Röseler, Anne
- Sarita Noémi, Patel

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Patientinnen und Patienten mit „hochaktiver“ Multipler Sklerose (MS) stellen nicht die Zielpopulation von Dimethylfumerat (DMF) dar:

DMF ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten sowie Kindern und Jugendlichen ab 13 Jahren mit schubförmig remittierender multipler Sklerose“ [1] und umschließt laut G-BA ausschließlich die Zielpopulation, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist. Daher wurden Substanzen – wie beispielsweise Fingolimod oder Natalizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie in der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V im Jahr 2014 vom G-BA ausgeschlossen [2]. Auch die aktuellere Beratung des G-BA im Rahmen der Indikationserweiterung von DMF für Kinder und Jugendliche im September 2021 beschreibt die Zielpopulation wie folgt: *„Unter Berücksichtigung des Wirkstoffcharakters von Dimethylfumarat wird davon ausgegangen, dass Kinder und Jugendliche mit hochaktiver RRMS-Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie nicht die Zielpopulation von Dimethylfumerat darstellen.“* [3]

Diese Ableitung entspricht ebenfalls der aktuell gültigen S2k-Leitlinie (1. Aktualisierung als Living Guideline 2023) von den medizinischen Fachgesellschaften, in der DMF eindeutig als nicht indiziert / empfohlen bei hochaktiver MS verstanden wird [4]. Zwar gibt auch die Leitlinie an, dass derzeit keine einheitlichen Kriterien für die Definition einer vorbehandelten, hochaktiven RRMS existiert; jedoch wird DMF der Wirksamkeitskategorie 1 zu geordnet, welche Wirkstoffe für Patientinnen und Patienten enthält, bei denen *„wahrscheinlich kein hochaktiver Verlauf vorliegt“*.

Folgerichtig bestimmt der G-BA in der jüngsten frühen Nutzenbewertung von Ponesimod (Verfahren D-702) in der Multiplen Sklerose nur „Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab“ als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Patientinnen und Patienten mit hochaktiver Erkrankung (Teilanwendungsgebiet b) und sieht daher DMF ebenfalls nicht als eine dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechenden, zweckmäßigen (Vergleichs-) Therapie im Anwendungsgebiet „hochaktive RRMS“ an [5]. Im Vergleich dazu wurde DMF im gleichen Verfahren für die Teilanwendungsgebiete a1 und a2 (Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist) als Teil der zVT bestimmt [6].

Diese Leitlinienempfehlungen und Ableitungen des G-BA stehen im Widerspruch zum vorliegenden Vorbericht, in dem DMF als eine Substanz in der vergleichenden Nutzenbewertung zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender multipler Sklerose trotz vollständiger und angemessener Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie inkludiert wird. Die Biogen GmbH begrüßt grundsätzlich die gemeinsame bzw. vergleichende Bewertung der medizinisch-wissenschaftlich relevanten Fragestellung zur Wirksamkeit und Sicherheit von Wirkstoffen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS; bittet jedoch aus den oben genannten Gründen erneut um einen Ausschluss von DMF aus der Gruppe der zu bewertenden Wirkstoffe.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Richtigstellung zur Angabe „Angefragte Zusatzanalysen wurden vom Hersteller Biogen nicht übermittelt“

In der Formulierung des Vorberichts entsteht der Eindruck, dass die Biogen GmbH keine Bereitschaft gezeigt hat, angefragte Zusatzanalysen zu übermitteln. Tatsächlich umfasst die Anfrage des IQWiG einen sehr geringen Anteil der Studienpopulationen, so dass keine belastbaren Aussagen für diese Teilpopulation hätten gezogen werden können. Es sind daher methodische Gründe, die dazu geführt haben, dass Biogen diese Analysen nicht zur Verfügung stellen konnte.

Im Ergebnis umfassten die angeforderte Teilpopulation mit bis zu maximal 5,8% (DEFINE) bzw. maximal 5,5% (CONFIRM) deutlich weniger als die gemäß den IQWiG-Methoden geforderten 20% der Gesamtpopulation. Ein Anteil <20% der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten lässt daher keine belastbaren Aussagen zur Sicherheit und Wirksamkeit von DMF in der vorbehandelten, hochaktiven RRMS zu. Dies entspricht auch den Vorgaben des IQWiG für vergleichende Nutzenbewertungen, in der Studien nur herangezogen werden „wenn Analysen der relevanten Teilpopulation vorliegen oder wenn hinreichend sicher plausibel oder nachgewiesen ist, dass die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse auf die Zielpopulation der systematischen Übersicht anwendbar sind“ [7].

Die Biogen GmbH bittet daher darum, den Wortlaut der Aussage „Angefragte Zusatzanalysen wurden vom Hersteller Biogen nicht übermittelt“ in „Angefragte Zusatzanalysen konnten vom Hersteller Biogen aufgrund der Struktur der Studienpopulationen der beiden potenziell relevanten Studien nicht durchgeführt werden“.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Aussagekraft von Netzwerk-Metaanalysen (NMA) im Rahmen der hier vorliegenden Nutzenbewertung

Die methodisch korrekte Durchführung von NMA beruht auf drei grundlegenden Annahmen – Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz [7]. Diese Kriterien sind von herausragender Wichtigkeit, um Studien im Rahmen einer NMA zusammenzufassen und die Therapien vergleichen zu können. Zusätzlich zu der Frage der statistischen Heterogenität muss dabei jedoch auch immer die Frage der klinischen Heterogenität der Studienpopulationen adressiert werden. Hierbei gilt es zu beachten, dass das Krankheitsbild der RRMS eine hohe Variabilität aufweist und so der Rekrutierung einer homogenen Patientenpopulation im Rahmen klinischer Studien natürliche Grenzen setzt.

So ist der klinische Verlauf der MS aufgrund der komplexen und dynamischen Pathophysiologie selbst zwischen Patientinnen und Patienten mit scheinbar ähnlichen Grund- und Erkrankungscharakteristika nicht vorhersagbar, da Verlaufparameter wie Schubrate, Dauer und Schwere der Schübe sowie Behinderungsprogression und Verlust von Nervensubstanz in Gehirn und Rückenmark stark individuell geprägt sind [8]. Auch der G-BA bestätigt in seinen Beschlüssen und Tragenden Gründen den stark inter- und intraindividuell geprägten Krankheitsverlauf in der Indikation der schubförmigen MS [9].

Dementsprechend umfassen die für diese Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen für den überwiegenden Teil der eingeschlossenen Studien zwischen 4 % und 30 % der ursprünglichen Gesamtpopulation der einzelnen Studienarme. Bei der Durchführung von NMA müssen daher die grundlegenden Annahmen – Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz – vor dem Hintergrund der sehr individuell verlaufenden Erkrankung bewertet und die daraus resultierende, deutlich verringerte Aussagekraft ausführlich diskutiert werden.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
A2.1.5 Studiendauer (S. 53)	<u>Anmerkung:</u> Das IQWiG erhöht in der Version 2.0 des Berichtsplan im Vergleich zur Version 1.0 die Anforderung an die Studiendauer. So werden nur noch Studien in die Bewertung eingeschlossen, in denen mindestens ein Teil der Studienpopulation für

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>mindestens 24 Monate beobachtet wurde. Diese Änderung begründet das IQWiG mit dem chronischen Charakter der Erkrankung und gibt an, dass bei einer längeren Beobachtungsdauer vor allem die Behinderung der Patientinnen und Patienten besser erfasst werden kann.</p> <p>Grundsätzlich stimmt die Biogen GmbH zu, dass der langfristige Einfluss von Wirkstoffen auf die Behinderungsprogression von hoher Relevanz für Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS ist. Demgegenüber stehen jedoch ebenso relevante Effekte, die auch innerhalb einer kürzeren Studiendauer verlässlich erhoben werden können. Gemäß Kapitel A2.1.3 „Patientenrelevante Endpunkte“ sollen die Endpunkte jährliche Schubrate sowie Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub im Rahmen der Bewertung berücksichtigt werden; beide Endpunkte können auch in Studien mit kürzerer Dauer erhoben werden. Die bestätigte Behinderungsprogression soll zudem nach mindestens 24 Wochen anhand der EDSS erhoben werden; also innerhalb eines Viertels der insgesamt geforderten Studiendauer. Auch Endpunkte wie Gehfähigkeit, Fatigue, Sehstörungen, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse lassen sich in Studien mit weniger als 24 Monaten mit hoher Aussagesicherheit erheben.</p> <p>Im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Opicapon (D-258) für die Behandlung der Parkinson-Krankheit – ebenfalls eine chronische progressiv-degenerative neurologische Erkrankung – wird vom G-BA angegeben, dass insbesondere für einzelne Morbiditätsendpunkte auch eine kürzere Studiendauer als die regelhaft für chronische Erkrankungen geforderten 24 Wochen für eine Nutzenbewertung ausreichend sein kann [10].</p> <p>Auch für die frühe Nutzenbewertung von Ponesimod (D-702) – dem jüngsten Verfahren in der Indikation Multiple Sklerose aus 2021 – werden für die Ableitung des Zusatznutzens Studien mit einer Mindestdauer von 12 Monaten herangezogen [5].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Auch Studien mit einer kürzeren Dauer können zur Beantwortung bestimmter Fragestellungen herangezogen werden und sollten daher nicht generell ausgeschlossen werden.</p>
A4.3.6 Patientenrelevante Endpunkte (S. 186)	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG gibt an, dass der Endpunkt „Zeit bis zum Schub“ von der jährlichen Schubrate abhängig ist und daher für die vorliegende Bewertung nicht berücksichtigt wird. Diese Einschätzung trifft jedoch nur auf Patienten-individueller Ebene zu. Zweck der Randomisierung im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie ist die gleichmäßige Verteilung von bekannten und nicht bekannten Einflussfaktoren auf alle Gruppen sicherzustellen. Demnach werden Patienten-individuelle Unterschiede bezüglich der jährlichen Schubrate zu Baseline durch die zufällige Verteilung von Patientinnen und Patienten mit relativ zur gesamten Studienpopulation hohen oder niedrigen Schubraten ausgeglichen. Ein im Anschluss an eine Randomisierung beobachteter Unterschied der Zeit bis zum Schub ist daher unmittelbar auf die unterschiedlichen Behandlungen in den Studienarmen zurückzuführen.</p> <p>Die Zeit bis zum Schub ist von besonderer Bedeutung für MS-Patientinnen und Patienten, da bei jedem Schub das Risiko einer inkompletten Rückbildung der Symptomatik und damit einer Zunahme der Behinderung besteht. Bei etwa der Hälfte der Patientinnen und Patienten bilden sich nach einem Schub die Symptome nur unvollständig wieder zurück, bei jedem/jeder dritten Patienten/Patientin kommt es nach einem Schub zu einer Behinderungsprogression um mindestens einen Punkt auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS) [11; 12]. Jede Art von Schub stellt ein schwerwiegendes Symptom bzw. mindestens eine schwerwiegende Folgekomplikation dar. Je länger ein Schub bzw. der erste Schub verhindert werden kann, desto langsamer ist die Progression der Erkrankung zu erwarten. Das Auftreten der Krankheitsschübe stellt für Patientinnen und Patienten mit MS ein entscheidendes Erlebnis in ihrem Krankheitsverlauf dar, da die Erkrankung somit für den/die Patienten/Patientin mit spürbaren Symptomen in Erscheinung tritt und in den meisten Fällen nicht voll reversibel ist. Dementsprechend sieht Biogen eine besondere Relevanz in</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	der Erfassung der Zeit bis zum nächsten bestätigten Krankheitsschub. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Biogen spricht sich dafür aus, dass die Zeit bis zum Auftreten des nächsten bestätigten Krankheitsschubes in der vergleichenden Nutzenbewertung berücksichtigt wird.
A4.3.7 Studientypen (S. 187)	<u>Anmerkung:</u> Das IQWiG fordert für die Nutzenbewertung randomisierte, vergleichende Studien und gibt an, dass diese im vorliegenden Anwendungsgebiet auch durchführbar sind. Jedoch sind insbesondere für vulnerable Patientengruppen, wie beispielsweise schwangere MS-Patientinnen, randomisierte Studie kaum realisierbar. Daher bestehen für diese speziellen, aber versorgungsrelevanten Gruppen erhebliche Evidenzlücken, die eine evidenzbasierte Versorgung erschweren. Das IQWiG verweist in diesem Zusammenhang auf die Möglichkeit zur Durchführung von versorgungsnahen, randomisierten kontrollierten Registerstudien. Register-Studien gehören gemäß ursprünglicher Definition zu den sogenannten "Nichtinterventionellen Studien" und sehen somit keine Protokoll-definierte Intervention vor. Vielmehr beschäftigt sich diese Art von Studien oft mit der Fragestellung, ob die Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien auf den Behandlungsalltag übertragbar sind und wie sich das Sicherheitsprofil eines Arzneimittels im Alltag verhält. Die Durchführung einer randomisierten kontrollierten Registerstudie widerspricht zum einen dieser Definition, zum anderen gibt das IQWiG an, dass es dringend erforderlich ist, die notwendigen Rahmenbedingungen zur Durchführung solcher registerbasierten RCTs in Deutschland zu verbessern. Laut IQWiG verhindern derzeit die oftmals hochpreisigen Studienmedikationen und die damit verbundenen Kosten die Durchführung solcher qualitativ hochwertigen Studien von unabhängiger Seite. Die Durchführung randomisierter kontrollierter Registerstudien ist demnach bisher mehr eine methodische Theorie als eine gelebte Praxis. Dementsprechend wurden solchen Studien im

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Rahmen der Recherchen des IQWiGs auch nicht identifiziert. Solange randomisierte kontrollierte Registerstudien nicht regelhaft durchgeführt werden, muss folglich für vulnerable Patientengruppen auf die vorhandene Evidenz, z. B. aus Registern, abgestellt werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Nicht-randomisierte Evidenz, z. B. aus Registern, über den Behandlungsalltag sollte bei dieser Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Dies gilt insbesondere für versorgungsrelevante Themen, wie MS im Alter oder während einer Schwangerschaft, die nur schwer oder auch gar nicht über randomisierte kontrollierte Studien abgebildet werden können.</p>
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung (S. 14)	<p>Anmerkung:</p> <p>Die pivotale Studie AFFIRM für den Wirkstoff Natalizumab wurde laut IQWiG aus dieser Nutzenbewertung ausgeschlossen, weil die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten entweder therapienaiv waren oder zumindest 6 bis 12 Monate vor Studieneinschluss behandlungsfrei waren. Somit sei die Anforderung an eine hochaktive Erkrankung trotz vollständiger und angemessener Vorbehandlung nicht erfüllt.</p> <p>Dem gegenüber steht die Empfehlung A28 der aktuellen S2k-Leitlinie [4], welche eine Behandlung mit Natalizumab bei therapienaiven Patientinnen und Patienten empfiehlt, wenn ein wahrscheinlich hochaktiver Verlauf vorliegt. Somit empfiehlt die deutsche Leitlinie den Einsatz von Wirkstoffen der Wirksamkeitskategorie 3 auch für Patientinnen und Patienten ohne vollständige und angemessene Vorbehandlung.</p> <p>Auch der G-BA sieht nach einer auf einer Evidenz-Recherche beruhenden Bestimmung der zVT für Ponesimod (D-702) Natalizumab als zweckmäßige und evidenzbasierte Therapieoption für MS-Patientinnen und -Patienten mit einer hochaktiven Erkrankung [5].</p> <p>Grundlage für die Zulassung von Natalizumab für die Behandlung von MS-Patientinnen und -Patienten mit einer hochaktiven Erkrankung war gemäß aktuell gültiger Fachinformation (Abschnitt 5.1. Pharmakodynamische</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Eigenschaften „Klinische Wirksamkeit und Sicherheit“) die Studie AFFIRM [13].</p> <p>Für die Biogen GmbH ist aufgrund der oben aufgeführten Gründe der Ausschluss der Studie AFFIRM aus dieser Nutzenbewertung nicht nachvollziehbar, da diese Studie zum einen Basis der Zulassung von Natalizumab zur Behandlung von MS-Patientinnen und -Patienten mit einer hochaktiven Erkrankung war und zum anderen Natalizumab von der deutschen Leitlinie für die Behandlung von therapienaiven Patientinnen und Patienten empfohlen wird, wenn ein wahrscheinlich hochaktiver Verlauf vorliegt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die pivotale Studie AFFIRM sollte in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden, da diese Studie zulassungsbegründend für die Behandlung von MS-Patientinnen und -Patienten mit einer hochaktiven Erkrankung war und die Basis für die Behandlungsempfehlung der deutschen S2k-Leitlinie ist. Natalizumab stellt demnach einen wichtigen Baustein der Therapie bei hochaktiver MS dar; und dies sowohl bei therapienaiven als auch bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. Biogen Netherlands B.V. Stand: 05.2022. Fachinformation: Tecfidera™ 120 mg/240 mg magensaftresistente Hartkapseln.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dimethylfumarat.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-213 - Dimethylfumarat zur Behandlung der Multiplen Sklerose.
4. Hemmer B. et al. 2023. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ponesimod (Schubförmige Multiple Sklerose).
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ponesimod (Schubförmige Multiple Sklerose).
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022. Allgemeine Methoden - Version 6.1.
8. Pardo, G. & Jones, D. E. 2017. The sequence of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations. *Journal of Neurology*, 264, 2351-74.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ocrelizumab.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Opicapon.
11. Hirst, C., Ingram, G., Pearson, O., Pickersgill, T., Scolding, N. & Robertson, N. 2008. Contribution of relapses to disability in multiple sclerosis. *J Neurol*, 255, 280-7.
12. Scalfari, A., Neuhaus, A., Degenhardt, A., Rice, G. P., Muraro, P. A., Daumer, M. & Ebers, G. C. 2010. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain : a journal of neurology*, 133, 1914-29.
13. Biogen Netherlands B.V. Stand: 05.2022. Fachinformation: Tysabri™ 300 mg.

A.1.6 Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Autorinnen und Autoren

- Boehm, Doris
- Ellis, Aneurin
- Hohmann, Lina
- Wisskirchen, Christian

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: A20-60

Titel: Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab und Teriflunomid zur Behandlung Erwachsener mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Hohmann, Lina
Boehm, Doris
Ellis, Aneurin
Wisskirchen, Christian; Dr.
...
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

<p>Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.</p>
<p>Mit Interesse hat die Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (im Folgenden BMS) die vorläufige Nutzenbewertung von Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod und Teriflunomid zur Behandlung Erwachsener mit hochaktiver schubförmig remittierender multipler Sklerose aus dem Vorbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Kenntnis genommen.</p> <p>Für BMS grundsätzlich nachvollziehbar sind die Ausführungen des IQWiG zu den Herausforderungen bei der Interpretierbarkeit und Ergebnissicherheit der vorgelegten Evidenz aus indirekten Vergleichen. Wichtiger scheint jedoch die Feststellung, dass die Aussagekraft des Berichts nicht allein aufgrund der Verfügbarkeit von Studien, sondern insbesondere den Ein- und Ausschlusskriterien für Evidenz, den methodischen Anforderungen an (Zusatz-) Analysen und der Bewertung einer komplexen Erkrankungs- und Therapiesituation, erheblich limitiert ist.</p> <p>Im Folgenden wird BMS auf einzelne spezifische Aspekte der Ergebnispräsentation zu Ozanimod im Vorbericht eingehen. Vor dem Hintergrund der von BMS zur Verfügung gestellten Daten ist BMS daran gelegen, an der weiteren Diskussion zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln zur Behandlung von Patienten mit hochaktiver schubförmig remittierender multipler Sklerose teilzuhaben.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Tabelle 51 (S.274)	<p><u>Anmerkung:</u> Das IQWiG gibt in Tabelle 51 zur Charakterisierung der relevanten Teilpopulationen der eingeschlossenen Studien an, dass für die Studie RADIANCE B keine Angaben zum Anteil der Therapieabbrecher und Studienabbrecher vorliegen.</p> <p>BMS möchte an dieser Stelle auf die zur Verfügung gestellten Zusatzauswertungen hinweisen, die zum einen - getrennt für beide Behandlungsarme - die Anzahl der Patienten angeben, die zu Monat 24 noch unter Beobachtung standen und zum anderen die Anzahl der Patienten, die sich zu Monat 24 noch unter Therapie befanden (jeweils 15 der 17 Patienten). Vgl. „Ozanimod-Tab-Behandl-Beob.pdf“.</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Falls relevant, können die entsprechenden Zahlen und prozentualen Anteile der Studien- und Therapieabbrucher aus den vorgelegten Zahlen berechnet werden [jeweils 2 (11,8%)].
Tabelle 61 (S. 293)	<u>Anmerkung:</u> Da aufgrund der niedrigen Zahl relevanter Ereignisse bzw. 0 Ereignissen im Kontrollarm für den Endpunkt „Bestätigte Behinderungsprogression“ kein Hazard Ratio berechenbar war, berechnet das IQWiG für diesen Endpunkt auf der Basis der Anzahl der Patienten mit Ereignis ein relatives Risiko als Effektmaß. Es verwendet dabei eine Stetigkeitskorrektur. Auch wenn die entsprechenden Angaben hierzu fehlen, erscheint das Vorgehen aus Sicht von BMS nachvollziehbar, insbesondere vor dem Hintergrund, dass das IQWiG selbst auf Schwierigkeiten bei der Interpretation von Ereignissen hinweist, die nur vereinzelt bzw. nur in einem Studienarm auftreten. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine
Tabelle 65 (S. 307)	<u>Anmerkung:</u> Bei der Auswertung der stetigen Endpunkte (z.B. über ein MMRM) finden sich in den IQWiG Tabellen Angaben zu Hedges' g, die geringfügig von den von BMS gelieferten Zahlen abweichen. BMS geht davon aus, dass das IQWiG - etwas aus Gründen der Einheitlichkeit - Berechnungen für Hedges' g selbst durchgeführt hat. Beispiel: Tabelle 65 - Ergebnisse – Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC: Kognition (PASAT-3 oder SDMT) IQWiG: Hedges' g: -0,21 [-0,91; 0,50] BMS: Hedges' g: -0,22 [-0,92; 0,49] <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

A.1.7 Merck Healthcare Germany GmbH

Autorinnen und Autoren

- Giesl, Nicole
- Hübschen, Michael
- Osowski, Ulrike
- Wagner, Torsten

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: A20-60

Titel: Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab und Teriflunomid zur Behandlung Erwachsener mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Giesl, Nicole; Manager Health Technology Assessment & HEOR
Dr. med Hübschen, Michael; Medical Director Neurology & Immunology, Director Medical Affairs Germany
Dr. med Osowski, Ulrike; Head of HTA & HEOR
Dr. Wagner, Torsten; Head of Scientific Affairs
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Merck Healthcare Germany GmbH ██████████ ████████████████████
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Die Firma Merck Healthcare Germany GmbH (nachfolgend "Merck") ist mit ihrem Produkt Cladribin-Tabletten (Mavenclad®) direkt am Verfahren A20-60 „Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab und Teriflunomid zur Behandlung Erwachsener mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose“ beteiligt. Wir nehmen hiermit Stellung zum Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) in diesem Projekt.

Im Rahmen der Nutzenbewertung werden 10 Wirkstoffe zur Behandlung von Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (*Relapsing-remitting Multiple Sclerosis*, RRMS) verglichen.

Merck vertritt die Auffassung, dass die unterschiedlichen Therapieschemata der verschiedenen Wirkstoffe einen Vergleich zwischen den vorliegenden Wirkstoffen erheblich beeinträchtigen. Dies wird in dem zu kommentierenden Vorbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in Teilen auch bestätigt.

Im vorliegenden Verfahren werden acht Dauertherapien (mit unterschiedlichen Applikationswegen und Dosierungsschemata) – Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod, Teriflunomid – mit zwei diskontinuierlichen Impulstherapien – Alemtuzumab, Cladribin-Tabletten – verglichen. Während die Wirkstoffe Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab und Teriflunomid in Form einer Dauertherapie angewendet werden, erfolgt der Einsatz von Alemtuzumab und Cladribin-Tabletten als Impulstherapie (Biogen Netherlands B.V. 2022a, 2022b; Janssen-Cilag International NV 2022; Merck Europe B.V. 2022; Novartis Pharma GmbH 2022; Sanofi Belgium 2022; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2022; Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2023; Novartis Pharma Vertriebs GmbH 2023; Roche Pharma AG 2023). Unter der Impulstherapie besteht im Gegensatz zur Dauertherapie eine anhaltende Wirksamkeit, die über den Zeitraum der Wirkstoffexposition hinausgeht (Sorensen und Sellebjerg 2019).

Im Vorbericht merkt das IQWiG unter Tabelle 16 an, dass ein Vergleich von Cladribin mit anderen Wirkstoffen nicht sinnvoll sei, da Cladribin-Tabletten im Gegensatz zu anderen Wirkstoffen (abgesehen von Alemtuzumab) nur einmal jährlich verabreicht wird. Die vom IQWiG beschriebenen Anforderungen an die Nutzenbewertung passen folglich nicht auf das Therapieschema von Impulstherapien.

Für eine ganzheitliche Betrachtung bzw. Beurteilung der zu untersuchenden Wirkstoffe sind insbesondere die folgenden Aspekte von zentraler Bedeutung und sollten in einer vergleichenden Nutzenbewertung im Rahmen der verschiedenen Therapiestrategien berücksichtigt werden:

1. Im Gegensatz zu Dauertherapien anhaltende Wirksamkeit, die über den Zeitraum der Wirkstoffexposition hinausgeht
2. Adäquate Immunantwort unter Einnahme von Cladribin-Tabletten bei Impfung mit Tot- und Lebendimpfstoffen
3. Möglichkeit der Schwangerschaft nach dem 2. Einnahmejahr von Cladribin-Tabletten

Außerdem wird im Folgenden auf nachstehende spezifische Aspekte eingegangen, die die Interpretation und Einordnung der Ergebnisse erheblich erschweren:

- Klarstellung Einnahmeschemata der eingeschlossenen Wirkstoffe sowie eingeschränkte Vergleichbarkeit bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)
- Klarstellung der Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse, insbesondere der Bewertung der Umsetzung des *Intention-to-treat* (ITT)-Prinzips
- Definition der Patientenpopulation

<p>Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Forderung nach registerbasierten randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trials, RCT) und Real World Evidence (RWE)

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
<p>Ergebnisse/ Anmerkungen zu Abschnitt 4.2.2 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkten (S. 20), Tabelle 5, Fußnote b (S. 23), Tabelle 16, Fußnote o (S. 108), Abschnitt A3.2.13 Endpunkt Abbruch wegen UEs (S. 148) sowie Abschnitt A4.3.5 Berücksichtigung von Besonderheiten unterschiedlicher Wirkstoffe / Therapiestrategien (S. 185-186)</p>	<p>Klarstellung Einnahmeschemata der eingeschlossenen Wirkstoffe sowie eingeschränkte Vergleichbarkeit bei SUEs</p> <p>Im Bericht werden acht Dauertherapien mit unterschiedlichen Applikationswegen und Dosierungsschemata mit zwei diskontinuierlichen Impulstherapien verglichen. Ohne vorgängige Kenntnis der zugrundeliegenden Einnahmeschemata der Wirkstoffe ist eine Beurteilung der Ergebnisse nicht möglich. Zudem ist die Vergleichbarkeit der SUE für die Impulstherapien nicht gegeben.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Im Vorbericht wird das Einnahmeschema von Cladribin nur unvollständig wieder gegeben und die daraus resultierende grundsätzlich eingeschränkte Vergleichbarkeit mit den anderen eingeschlossenen Wirkstoffen unter den Methoden nicht aufgezeigt. Es wird lediglich bei den Ergebnissen zum Endpunkt Abbrüche wegen unerwünschten Ereignissen (UE) im Text (S. 20) und in Fußnoten (S. 23) darauf hingewiesen, dass aus Gründen der Vergleichbarkeit die Studien zu den Wirkstoffen Alemtuzumab und Cladribin nicht berücksichtigt werden können, da diese im Gegensatz zu den weiteren Wirkstoffen in den Studien zum Vergleich mit IFN-β 1a bzw. Placebo jeweils nur an wenigen Tagen verabreicht wurden. Zwar weist das IQWiG im Vorbericht unter dem Abschnitt A4.3.5 (S. 185-186) drauf hin, dass aufgrund der Therapiepausen bei Impulstherapien von mehreren Jahren, sinnvolle Vergleiche zwischen den unterschiedlichen Eskalationstherapien kaum möglich seien. Auf eine entsprechende Konkretisierung der Fragestellungen im Berichtsplan sei jedoch nach Prüfung verzichtet worden.</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Cladribin-Tabletten sind dabei unter den Impulstherapien die einzige orale Therapieoption, die in diesem Anwendungsgebiet zugelassen ist. Innerhalb eines 4-jährigen Behandlungszeitraumes werden Cladribin-Tabletten lediglich während zweier kurzer Phasen zu Beginn der Jahre 1 und 2 an insgesamt maximal 20 Einnahmetagen eingenommen.</p> <p>Nach Einnahme der ersten Dosis kommt es zu einem schnellen Wirkeintritt, sodass bereits nach 4 Wochen eine Reduktion der Schubrate gegenüber Placebo messbar ist (Vermersch et al. 2009). Nach 3 Monaten wird bereits ein positiver Effekt auf die Behinderungsprogression beobachtet (Giovannoni et al. 2010). Die Wirksamkeit von Cladribin-Tabletten zeigt sich außerdem konsistent über alle Altersgruppen hinweg (Rammohan et al. 2012).</p> <p>Eine Wirkstoffexposition findet bei diesem speziellen Regime lediglich in den ersten zwei Jahren der Therapie statt, während in den Jahren 3 und 4 keine weitere Behandlung mit Cladribin-Tabletten erfolgt (Merck Europe B.V. 2022). Die Therapie ist über die aktive Behandlungsphase hinaus auch in Jahr 3 und 4 wirksam (Merck Europe B.V. 2022). Darüber hinaus zeigen weitere Langzeitstudien eine über den 4-jährigen Behandlungszeitraum anhaltende Wirksamkeit bei einem nicht unerheblichen Anteil von Patienten (Patti et al. 2019; Patti et al. 2020; Giovannoni et al. 2023).</p> <p>Aus Sicht von Merck beeinträchtigen die unterschiedlichen Therapieschemata der verschiedenen Wirkstoffe die Vergleichbarkeit zwischen den vorliegenden Wirkstoffen erheblich. Im vorliegenden Verfahren werden acht Dauertherapien (mit unterschiedlichen Applikationswegen und Dosierungsschemata) – Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod, Teriflunomid – mit zwei diskontinuierlichen Impulstherapien – Alemtuzumab, Cladribin-Tabletten verglichen. Aus Sicht von Merck sollten die Therapieschemata der eingeschlossenen Wirkstoffe und die resultierende eingeschränkte Vergleichbarkeit zwischen den unterschiedlichen Eskalationstherapien im Kapitel Ergebnisse klargestellt werden. Ohne Kenntnis über die existierenden Therapieschemata innerhalb der Eskalationstherapien, können die präsentierten Ergebnisse respektive die resultierende Nichtvergleichbarkeit nur schwer nachvollzogen werden.</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Bei den Ergebnissen zum Endpunkt Abbrüche wegen UEs wird darauf hingewiesen, dass aus Gründen der Vergleichbarkeit Studien zu den Wirkstoffen Alemtuzumab und Cladribin nicht berücksichtigt werden können. Aus Sicht von Merck trifft dies ebenfalls auf die Ergebnisse der SUE zu. Die relevanten Teilpopulationen entsprechen zwischen 4 % und 30 % der ursprünglichen Gesamtpopulation der einzelnen Studienarme. Dies bewirkt, dass bereits eine geringe Anzahl von Ereignissen in einer der Vergleichsgruppen einen prozentualen Peak generiert, ohne dass dies unmittelbar von klinischer Relevanz ist. Entsprechend der Anforderungen des IQWiG wird die Häufigkeit der SUE anhand nicht adjustierter Inzidenzen über einen, von der Zulassung abweichenden, kurzen Beobachtungszeitraum über zwei Jahre dargestellt. Gemäß der Fachinformation müssen die Jahre 3 und 4, in denen keine weitere Einnahme von Cladribin-Tabletten erforderlich ist, aber von einer anhaltenden Wirksamkeit ausgegangen werden kann, ebenfalls berücksichtigt werden (Merck Europe B.V. 2022). Eine Darstellung der UE als expositionsadjustierte Inzidenzen - also als Ereignisse pro Patientenjahre - wäre sachgerechter gewesen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Merck schlägt vor, dass unter Abschnitt 4.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien (S. 15), die unterschiedlichen Therapieschemata von Dauertherapie und Impulstherapie innerhalb der Eskalationstherapien erklärt werden. Zudem sollten die genauen Einnahmeschemata der Wirkstoffe und patientenindividuellen Effekte aufgezeigt werden, so dass die Hinweise auf Nichtvergleichbarkeit nachvollzogen werden können.</p> <p>So werden Cladribin-Tabletten innerhalb eines 4-jährigen Behandlungszeitraumes lediglich während zweier kurzer Phasen zu Beginn der Jahre 1 und 2 an insgesamt maximal 20 Einnahmetagen eingenommen. Eine Wirkstoffexposition findet bei dieser sogenannten Impulstherapie lediglich in den ersten zwei Jahren der Therapie statt, während in den Jahren 3 und 4 keine weitere Behandlung mit Cladribin-Tabletten erfolgt. Die Therapie ist, wie für die Zulassung nachgewiesen, über die aktive Behandlungsphase hinaus auch in Jahr 3 und 4 wirksam (Merck Europe B.V. 2022). Darüber hinaus zeigten erste Untersuchungen im Rahmen</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
	<p>verschiedener Langzeitstudien, dass die Wirksamkeit von Cladribin-Tabletten auch weit über den 4-jährigen Behandlungszeitraum anhalten kann. Bei Patienten mit anhaltender Wirksamkeit über Jahr 4 hinaus ist entsprechend keine weitere Therapie mit Cladribin-Tabletten oder anderen Medikamenten erforderlich.</p> <p>Dies hat auch patientenrelevante Effekte bei Impfungen und Schwangerschaftsplanung: Unter Therapie mit Cladribin-Tabletten sind Impfungen mit Totimpfstoffen jederzeit möglich, ferner können im Gegensatz zu allen anderen Dauertherapien auch Lebendimpfungen unter Therapie mit Cladribin-Tabletten durchgeführt werden, die bei einer dauerhaften Unterdrückung des Immunsystems und bei stark ausgeprägten Lymphopenien kontraindiziert sind (Sorensen und Sellebjerg 2019; Merck Europe B.V. 2022). Mit Cladribin-Tabletten behandelte Multiple Sklerose (MS)-Patienten können, unabhängig von Behandlungsdauer und Zeitintervall bis zur letzten Cladribin-Gabe, eine adäquate Immunantwort auf Influenza aufbauen (Rolfes et al. 2023). (Cook et al. 2010; Baker et al. 2019; Cook et al. 2019b; Cook et al. 2019a; Cook et al. 2020; Giovannoni G et al. 2020; Rolfes et al. 2023). Cladribin-Tabletten bieten den Vorteil, dass aufgrund der kurzen Halbwertszeit von ca. 20 Stunden auch eine Schwangerschaft nach dem 2. Einnahmejahr (6 Monate nach der letzten Gabe) möglich ist, mit minimierten <i>Rebound</i>-Risiko während und nach der Schwangerschaft (Sorensen und Sellebjerg 2019; Giovannoni et al. 2020a).</p> <p>Weiterhin schlägt Merck vor, dass die Analyse von UE und SUE auf Grundlage expositionsadjustierter Inzidenzen erfolgt. Andernfalls sollten die Impulstherapien Alemtuzumab und Cladribin-Tabletten von der Analyse der UE und SUE ausgeschlossen werden.</p>
Informationsbewertung und Synthese/ Anmerkung zu Abschnitt A2.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (S. 63), Tabelle 46 (S. 177), beispielhaft	Klarstellung der Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse, insbesondere der Bewertung der Umsetzung des ITT-Prinzips <p>Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene, insbesondere die Bewertung des ITT-Prinzips ist nicht nachvollziehbar.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
<p>Tabelle 57, Fußnoten a-d (S. 285- 286) und Tabelle 60, Fußnoten a-c (S. 291- 292)</p>	<p>Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für alle Studien, für die Zusatzanalysen zur relevanten Teilpopulation übermittelt wurden, als niedrig eingestuft.</p> <p>Des Weiteren hat das IQWiG eine Bewertung des Verzerrungspotenzials pro Endpunkt vorgenommen. Als Kriterien für die endpunktspezifische Bewertung werden die Verblindung der Endpunkterheber, die Umsetzung des ITT-Prinzip sowie die ergebnisunabhängige Berichterstattung genannt. Die Bestimmung der Teilpopulation erfolgte durch Merck transparent unter Umsetzung der durch das IQWiG vorgegebenen Kriterien. Die sich hieraus ergebenden Patientenzahlen in den Teilpopulationen (Tabelle 46, S. 177) sind sowohl numerisch als auch prozentual vergleichbar. Daher ist das Verzerrungspotenzial auch auf Endpunktebene als gering einzustufen.</p> <p>Es wird angegeben, dass die Kriterien systematisch aus den Studien extrahiert und bewertet wurden. Aus den Ausführungen des IQWiG gehen jedoch die Gründe für die Einstufung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate und Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub) und Behinderungsprogression, das in der Studie CLARITY als unklar eingestuft wurde, nicht hervor. Die Umsetzung beider Endpunkte, insbesondere die jeweilige Umsetzung des ITT-Prinzips, wurde in der Studie CLARITY detailliert beschrieben. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (d.h. jährliche Schubrate und Anzahl bestätigter Schübe) und für den Endpunkt Behinderungsprogression ist in der Studie CLARITY sowohl auf Studienebene, wie auch auf Endpunktebene, als niedrig einzustufen. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für andere Studien mit ähnlicher Patientenzahl hinsichtlich der einzelnen Bewertungskriterien, durch das IQWiG als niedrig bewertet wurde, ist die Schlussfolgerung des IQWiG für die Studie CLARITY nicht nachvollziehbar.</p> <p>Aus Sicht von Merck sind die im Vorbericht gemachten Angaben zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials unvollständig und die Schlussfolgerungen des IQWiG nicht nachvollziehbar. Es bleibt unklar, auf welchen Studiendaten die Einstufung des Verzerrungspotenzials basiert.</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Im Sinne einer transparenten und nachvollziehbaren Berichterstattung sind die Gründe, die zur Einstufung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials als hoch, niedrig oder unklar führten, zu ergänzen.
Hintergrund/ Anmerkung zu den Definitionen der hochaktiven RRMS sowie der vollständigen und angemessenen Vorbehandlung (S 2-5) im Vergleich zu der Operationalisierung in den Studien (S. 88-89)	Definition der Patientenpopulation Die Umsetzung der Definition von einer vollständigen und angemessenen Vorbehandlung sowie der hohen Krankheitsaktivität entsprechen in den Studien nur zum Teil den Kriterien, die in der Datenabfrage spezifiziert wurden und unterscheiden sich zwischen den eingeschlossenen Studien erheblich. <u>Anmerkung:</u> Nach Angaben des IQWiGs im Vorbericht würden die übermittelten Teilpopulationen insgesamt eine hinreichende Annäherung an die Zielpopulation der Bewertung darstellen und seien untereinander als ausreichend ähnlich für eine gemeinsame Analyse (S. 18). Dies ist aus mehreren Gründen in Frage zu stellen. Erstens sind die in dieser Analyse eingeschlossenen Studien in einem Zeitraum von 2001 bis 2015 durchgeführt worden. Die McDonald Kriterien, die als Einschlusskriterium allen Studien zugrunde liegen, wurden in diesem Zeitraum dreimal adaptiert. Auch werden in den Studien die aktuellen Handlungsempfehlungen der Leitlinie nicht widerspiegelt. Zudem hat sich die Qualität/Empfindlichkeit der Magnetresonanztomografie (MRT) in den letzten Jahren maßgeblich verändert. Allein deshalb sind die post-hoc Analysen der eingeschlossenen Studien als nicht hinreichend ähnlich zu bewerten (Hemmer 2023). Zweitens existiert, wie im Vorbericht angeführt, keine einheitliche und allgemein anerkannte Definition von hochaktiver RRMS. In der klinischen Praxis erfolgen Therapieentscheidungen anhand patienten- und arztindividueller Faktoren, sodass eine allgemeingültige

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Definition von hochaktiver RRMS in diesem Zusammenhang zwar hilfreich wäre, aber auch nicht bindend sein sollte.</p> <p>Die Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen“ benennt nur Kriterien für die Feststellung einer hochaktiven Verlaufsform bei unbehandelten Patienten mit MS und macht deutlich, dass bei Patienten mit wahrscheinlich hochaktivem Verlauf eine Immuntherapie mit Substanzen der Wirksamkeitskategorie 2 (S1P-Rezeptor Modulatoren, Cladribin) oder 3 (Natalizumab, CD20-Antikörper) angeboten werden sollte (Hemmer 2023).</p> <p>Im Rahmen der Zulassungsverfahren wurde die Definition von hochaktiver RRMS durch den jeweiligen pharmazeutischen Unternehmer substanzspezifisch mit der Europäischen Arzneimittelagentur (<i>European Medicines Agency, EMA</i>) diskutiert. Die Zulassungen der einzelnen Wirkstoffe spiegeln dies wider und beinhalten daher keine einheitliche Definition. Stattdessen erfolgte in Deutschland die Definition der hochaktiven Patientenpopulation im Rahmen der frühen Nutzenbewertungsverfahren in den Beratungen durch den G-BA entsprechend den für die EMA gewählten Kriterien.</p> <p>Die Definition des IQWiG kann daher nur als Annäherung verstanden werden und entsprechen keinesfalls der Handhabung in der klinischen Praxis. Die Unterschiede in der Definition der Hochaktivität, wie sie im Zeitverlauf angewendet wurden, spiegeln sich zwangsläufig in den post-hoc Analysen wider und können daher nicht als hinreichend ähnlich betrachtet werden.</p> <p>Drittens weichen die Definitionen einer angemessenen und vollständigen Vorbehandlung voneinander ab und sind nicht vollständig nachvollziehbar. Nach Angaben des IQWiG im Vorbericht sei jedoch eine hinreichende Annäherung gegeben. Aus Tabelle 14, S. 89-91 sind die Definitionen der einzelnen Studien der analysierten Wirkstoffe zu entnehmen. Es werden in der Tabelle jedoch keine vollständigen Aussagen zum Wirkstoff der Vorbehandlung, der Dauer der Vorbehandlung, der Zeit zwischen Vorbehandlung und Studienbeginn sowie der Zeit zur Feststellung des hochaktiven Verlaufs gemacht. Gerade ein unterschiedlicher Zeitraum zwischen Ende der Vortherapie und Beginn der Studienmedikation beeinflussen den Verlauf der hochaktiven MS erheblich.</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Basierend auf den in Tabelle 14, S. 89-91 des Vorberichts zur Verfügung gestellten Informationen kann die Umsetzung der Vorbehandlung der Patientenpopulation in den einzelnen Studien nicht vollständig nachvollzogen werden.</p> <p>Letztlich führt die – durch das IQWiG vorgenommene – Selektion vorbehandelter hochaktiver Patienten zur Reduktion der betrachteten Population. Die relevanten Teilpopulationen umfassen für den überwiegenden Teil der Studien daher nur zwischen 3 % und 30 % der einzelnen Studienarme (S. 178).</p> <p>Bezüglich der Definition der Hochaktivität basierend auf klinischen Parametern in Verbindung mit bildgebender Anamnese hätte die Möglichkeit bestanden, Patienten anhand von T2-Läsionen im Baseline-MRT einzuschließen. Laut Angaben des IQWiG kann allein auf Grundlage der vorliegenden T2-Läsionen zu Studienbeginn keine Aussage über die Krankheitsaktivität getroffen werden, da diese Läsionen persistieren (S. 92). Gerade bei hochaktiven Verläufen sollte sowohl die akute Entzündungsaktivität (T1 Gd+) als auch die Chronifizierung der Erkrankung (chronisch Entzündungsaktivität; T2) abgebildet werden. Demnach sollten neben T1 Gd+ auch T2-Läsionen betrachtet werden. T2-Läsionen haben sich zudem als ein prognostischer Marker für den Verlauf einer MS-Erkrankung erwiesen. Patienten mit einer Vielzahl an T2-Läsionen in einem Baseline-MRT zu Beginn ihrer Erkrankung sind prädestiniert dafür, früher ein Fortschreiten ihrer Behinderung zu erleiden. Eine Hochaktivitätsdefinition, die T2-Läsionen zu Studieneinschluss einschließt, ist daher sachgemäß.</p> <p>Es ist zu bedenken, dass der Einschluss der Patienten mit T2-Läsionen zu Studienbeginn die Anzahl der Patienten über alle Studien hinweg erhöht und so die Aussagekraft der Ergebnisse hinsichtlich der statistischen Power gestärkt hätte.</p> <p>Insgesamt geht aus dem Vorbericht hervor (Tabelle 14, S. 89), dass sowohl die Studienlage als die Definitionen der relevanten Teilpopulationen und die daraus resultierenden Patientenzahlen (Tabelle 46, S. 177) zu sehr voneinander abweichen, um einen adäquaten Vergleich zu ermöglichen.</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> <p>Merck schlägt vor, die Definitionen der hochaktiven RRMS sowie der Vorbehandlung in den einzelnen Studien transparent und umfassend im Bericht darzustellen. Generell bleibt die hinreichende Ähnlichkeit der Teilpopulationen zu diskutieren. Eine erhebliche Abweichung der Patientenzahlen, die in die Analyse eingehen, setzt die statistische Aussagekraft der Studien mit sehr kleinen Patientenpopulationen herab und führt zu einem Ungleichgewicht bei der Ergebnisinterpretation.</p>
Kritische Reflexion des Vorgehens/ Anmerkung zu Abschnitt A4.2.5 Registerbasierte RCTs für versorgungsrelevante Fragestellungen (S. 180-181)	Forderung nach registerbasierte RCTs und RWEs <p>Das IQWiG merkt an, dass für die Nutzenbewertung in der angefragten Population kaum direkt vergleichende Studien vorliegen. Als alternative Möglichkeit werden registerbasierte RCTs vorgeschlagen, mit denen Versorgungsnähe und Ergebnissicherheit adressiert werden könnten.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Registerbasierte RCTs werden in anderen Ländern durchgeführt, um offene Fragestellungen im Gesundheitswesen herstellerunabhängig zu beantworten. Das deutsche Gesundheitssystem unterscheidet sich von dem anderer Länder gravierend, so dass sich die Methodik der registerbasierten RCT, insbesondere sich aus folgenden Gründen, nur schwer in die deutsche Gesundheitspraxis übertragen lässt:</p> <p>Erstens, wie das IQWiG auch selbst anmerkt, müssten für registerbasierte RCTs, Register guter Qualität zur Verfügung stehen. Im Gegensatz zu Dänemark, Finnland, Island, Norwegen und Schweden sind in Deutschland nur wenige große krankheitsbezogene und qualitativ hochwertige Registerdatenbanken zu finden. Die wenigen Datenbanken, die existieren, wie zum Beispiel die Krebsregister, weisen erhebliche bundesländerabhängige Unterschiede in der Dokumentationstiefe und Qualität auf. Für andere weniger prominente Krankheitsbilder stecken Register oft in den Anfängen oder sind nicht vorhanden. Das vorliegende Anwendungsgebiet der MS stellt mit dem MS-Register des Bundesverbandes der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft e.V (DMSG) eine Ausnahme dar – ein Register, das im Rahmen einer Multistakeholder-Finanzierung auch mit</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
	<p>finanzieller Unterstützung von mehreren pharmazeutischen Unternehmen über Jahre erfolgreich aufgebaut wurde und auch in europäische sowie internationalen Registerinitiativen eingebunden ist. Die Eignung von deutschen Register für registerbasierte RCTs war vom IQWiG in seinem Bericht Nr. 863 bewertet und als nicht unmittelbar gegeben beschrieben worden (IQWiG 2020). Registerdatenbanken, die allein durch die öffentliche Hand oder gar Krankenkassen finanziert werden, sind in für Deutschland so gut wie nicht vorhanden.</p> <p>Zweitens, die Teilnahme in der Registerdatenbank ist sowohl für den Arzt respektive das Gesundheitszentrum wie auch für den Patienten freiwillig. Patienten müssen über Datenverarbeitung und die Weitergabe ihrer Daten im Register aufgeklärt werden und schriftlich einwilligen. Die Qualität der Daten hängt somit wesentlich von der Bereitschaft der involvierten Parteien ab, die Daten bereitzustellen und zu pflegen. Es erfolgt i.d.R. kein Source-Data-Verification, wie in klinischen Studien üblich. Für Ärzte ist die Erfassung der Daten mit großem zusätzlichem Aufwand verbunden, da diese neben der Krankenakte erfasst werden müssen.</p> <p>Drittens, die Problematik der Teilnahmebereitschaft der involvierten Partner ist nicht nur auf das Register selbst beschränkt, sondern erstreckt auch auf die registerbasierten RCTs. Im Gegensatz zu anderen Ländern, stehen den Patienten in Deutschland im Krankheitsfall in der Regel alle verfügbaren Therapieoptionen offen. Durch den Einschluss in eine Studie besteht daher wegen der Randomisierung die Chance für den Patienten eine nicht favorisierte bzw. nicht optimale Therapieoption zu erhalten. Für die teilnehmenden Ärzte bedeutet eine registerbasierte Studie ein ähnlich gelagertes Dilemma. Zwar möchte man die Wissensgrundlage für ärztliche Entscheide vorantreiben, aber man möchte auch dem Patienten jene Therapieoption zukommen lassen, die nach ärztlicher Meinung die Beste ist. Dabei spielen Kontraindikationen, patientenindividuelle Faktoren sowie die Lebensumstände bei Therapieentscheiden insbesondere bei der MS eine große Rolle, und können einer Randomisierung entgegen stehen. So sind unter Therapie mit Cladribin-Tabletten sowohl Impfungen mit Totimpfstoffen wie auch Lebendimpfungen möglich (Sorensen und Sellebjerg 2019; Merck Europe B.V. 2022). Auch Schwangerschaften sind ab dem 2. Einnahmejahr von Cladribin-Tabletten möglich, sodass die Familienplanung bei der Therapieentscheidung</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>berücksichtigt werden kann (Linker und Chan 2019; Sorensen und Sellebjerg 2019; Giovannoni et al. 2020a; MSIF 2021).</p> <p>Letztlich sind RCTs aufwändig und kostenintensiv. Es fallen vor allem Kosten für die praktische Durchführung der registerbasierten RCT an. Es müssen Sponsoren für Aufbau und Betrieb eines Registers sowie die Kosten für die wissenschaftliche Begleitung der Studie gefunden werden. Krankenkassen dürfen jedoch gemäß § 30 Abs. 1 SGB IV und der §§ 259, 260 SGB V gegenwärtig registerbasierte RCTs nicht finanzieren, da es sich um Interventionsstudien handelt.</p> <p>Eine Alternative zu registerbasierten RCTs könnten zusätzliche Auswertungen von RWE-Daten darstellen oder zumindest könnten diese als Ergänzung zu RCT verstanden werden. So wurde beispielsweise die Langzeitwirksamkeit von Cladribin-Tabletten im Rahmen der Phase IV-Studie CLASSIC-MS erfasst (Giovannoni et al. 2020b; Giovannoni et al. 2023). In dieser Studie wurden Patienten eingeschlossen, die zuvor bereits an den Zulassungsstudien CLARITY, CLARITY-Extension (Langzeitwirksamkeitsstudie) sowie ORACLE-MS teilgenommen hatten und mit Cladribin-Tabletten behandelt worden waren (Giovannoni et al. 2010; Leist et al. 2014; Comi et al. 2018). Für eine erste Interimsanalyse konnten dabei Langzeitwirksamkeitsdaten aus einer Nachbeobachtungszeit von 8 bis 14 Jahren herangezogen werden (Giovannoni et al. 2020b; Giovannoni et al. 2023). Patienten aus den Studien CLARITY, CLARITY-Extension und ORACLE-MS wurden ferner im Rahmen des PREMIERE-Registers nachbeobachtet (Cook et al. 2019b). Im Gegensatz zu den Studien CLASSIC-MS und der CLARITY-Extension, welche die Langzeitwirksamkeit von Cladribin-Tabletten untersuchten, wurde anhand des PREMIERE-Registers die Langzeitsicherheit von Cladribin-Tabletten erhoben. Bereits zum Zeitpunkt der Zulassung von Cladribin-Tabletten konnte aufgrund dieser Daten festgestellt werden, dass unter einer Therapie mit Cladribin-Tabletten kein erhöhtes Infektionsrisiko bestand (Cook et al. 2019b; Leist et al. 2020). Weitere Datenquellen, wie beispielsweise <i>Periodic Safety Update Reports</i> (PSURs) oder <i>Periodic Benefit Risk Evaluation Reports</i> (PBERERs) können ebenso wertvolle Informationen hinsichtlich der Langzeitsicherheit verschiedener Wirkstoffe liefern.</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
	<u>Vorgeschlagene Änderung</u> <p>Merck regt die Aufnahme von Daten aus RWE-Studien neben RCTs in die Nutzenbewertung an. Diese hätten mindestens für eine Sensitivitätsanalyse herangezogen werden können, um die Ergebnisse basierend auf Auswertungen von RCT-Daten zu bestätigen. Vorschläge zur Methodik zur Einbeziehung von RWE-Studien in die Evidenzsynthese sind in einer Fallstudie von Jenkins et al. oder Signori et al. im Indikationsgebiet RRMS ausführlich dargelegt (Jenkins et al. 2018; Signori et al. 2020). Jenkins et al. untersuchen und diskutieren unterschiedliche Bayes'sche Verfahren (<i>power transform prior, hierarchical modelling</i>) auch im Kontext der Aussagesicherheit. Signori et al. nutzen ein <i>Propensity-Score</i>-basiertes Verfahren und <i>Inverse-probability-of-Treatment-Weighting</i>, um einen Vergleich von Cladribin-Tabletten mit anderen Standardtherapien zu ziehen. Merck spricht sich für die Einbeziehung solcher Auswertungen im Rahmen der Sensitivitätsanalysen aus.</p> <p>Gerade im Bereich der MS sieht Merck den Vorschlag des IQWiGs registerbasierte RCT durchzuführen als schwer umsetzbar an. Insbesondere sollte den Patienten weiterhin die patientenindividuell beste Therapieoption zur Auswahl stehen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. Baker D., Pryce G., Herrod S. S. und Schmierer, Klaus 2019. *Potential mechanisms of action related to the efficacy and safety of cladribine*. Multiple sclerosis and related disorders 30 (2019), S. 176–186.
2. Biogen Netherlands B.V. 2022a. *Fachinformation Tecfidera® 120 mg/240 mg magensaftresistente Hartkapseln; Stand Mai 2022*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 11.05.2023.
3. Biogen Netherlands B.V. 2022b. *Fachinformation TYSABRI® 300 mg; Stand Mai 2022*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 11.05.2023.

4. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2023. *Fachinformation Zeposia® Hartkapseln; Stand März 2023*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 11.05.2023.
5. Comi G., Cook S., Rammohan K., Soelberg Sorensen P., Vermersch P., Adeniji A. K., Dangond F. und Giovannoni, Gavin 2018. *Long-term effects of cladribine tablets on MRI activity outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the CLARITY Extension study*. *Therapeutic advances in neurological disorders* 11 (2018), S. 1756285617753365.
6. Cook S., Giovannoni G., Leist T., Comi G., Syed S., Nolting A., Damian D., Galazka A. und Schick, R. 2019a. *Updated safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: Integrated safety analysis and post-approval data. Poster P1390 präsentiert bei: ECTRIMS; September 2019*. ECTRIMS, 2019, Stockholm, Schweden.
7. Cook S., Giovannoni G., Leist T., Comi G., Syed S., Nolting A., Damian D und Schick R 2020. *Updated Safety of Cladribine Tablets in the Treatment of Patients with Multiple Sclerosis: Integrated Safety Analysis and Post-approval Data. Poster P514 präsentiert bei: EAN 2020 Virtual Congress; Mai 2020*. EAN, 2020.
8. Cook S., Leist T., Comi G., Montalban X., Giovannoni G., Nolting A., Hicking C., Galazka A. und Sylvester, E. 2019b. *Safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: An integrated analysis*. *Multiple sclerosis and related disorders* 29 (2019), S. 157–167.
9. Cook S., Vermersch P., Comi G., Giovannoni G., Rammohan K., Rieckmann P., Sørensen P. S., Hamlett A., Miret M., Weiner J., Viglietta V., Musch B. und Greenberg, S. J. 2010. *Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRibine Tablets treating multiple sclerosis orally) study*. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 17 (5), S. 578–593.
10. Giovannoni G., Boyko A., Correale J., Edan G., Freedman M. S., Montalban X., Rammohan K., Stefoski D., Yamout B., Leist T., Aydemir A., Borsi L. und Di Verdun Cantogno, Elisabetta 2023. *Long-term follow-up of patients with relapsing multiple sclerosis from the CLARITY/CLARITY Extension cohort of CLASSIC-MS: An ambispective study*. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 0 (0), S. 1-12.
11. Giovannoni G., Comi G., Cook S., Rammohan K., Rieckmann P., Soelberg Sørensen P., Vermersch P., Chang P., Hamlett A., Musch B. und Greenberg, Steven J. 2010. *A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis*. *The New England journal of medicine* 362 (5), S. 416–426.
12. Giovannoni G., Galazka A., Schick R., Leist T., Comi G., Montalban X., Damian D., Dangond F. und Cook, Stuart 2020a. *Pregnancy Outcomes During the Clinical Development Program of Cladribine in Multiple Sclerosis: An Integrated Analysis of Safety*. *Drug safety* 43 (7), S. 635–643.
13. Giovannoni G., Leist T. und Di Verdun Cantogno, E. 2020b. *CLASSIC-MS: Long-term Efficacy and Real-World Treatment Patterns for Patients Receiving Cladribine Tablets - Interim Data with 8-14 Years' Follow-up*. *ePoster LB1229 präsentiert bei: ACTRIMS-ECTRIMS 2020 Virtual Congress; September 2020*. ACTRIMS-ECTRIMS, 2020.
14. Giovannoni G, Berger J, Leist T, Jack D, Galazka A, Nolting A und Damian D 2020. *Updated Post-Approval Safety of Cladribine Tablets in the Treatment of Multiple*

Sclerosis, with Particular Reference to Respiratory Viral Infections and COVID-19. ePoster P0415 präsentiert bei: ACTRIMS-ECTRIMS 2020 Virtual Congress; September 2020. ACTRIMS-ECTRIMS, 2020.

15. Hemmer B. 2023. *Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen.* Verfügbar unter: https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/cms-content/030050_Living_Guideline_MS_2023_1680249551896.pdf, abgerufen am: 11.05.2023.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. *Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V: IQWiG-Berichte – Nr. 863.* Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf, abgerufen am: 11.05.2023.
17. Janssen-Cilag International NV 2022. *Fachinformation Ponvory® Filmtabletten; Stand Mai 2022.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 11.05.2023.
18. Jenkins D., Bujkiewicz S., Martina R., Dequen P. und Abrams K. R. 2018. *Methods for the inclusion of real world evidence in network meta-analysis.* Verfügbar unter: <http://arxiv.org/pdf/1805.06839v1>, abgerufen am: 10.05.2023.
19. Leist T., Cook S., Comi G., Montalban X., Giovannoni G., Nolting A., Damian D., Syed S. und Galazka, A. 2020. *Long-term safety data from the cladribine tablets clinical development program in multiple sclerosis.* Multiple sclerosis and related disorders 46 (2020), S. 102572.
20. Leist T. P., Comi G., Cree B. A. C., Coyle P. K., Freedman M. S., Hartung H.-P., Vermersch P., Casset-Semanaz F. und Scaramozza, Matthew 2014. *Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial.* The Lancet Neurology 13 (3), S. 257–267.
21. Linker R. A. und Chan, Andrew 2019. *Navigating choice in multiple sclerosis management.* Neurological research and practice 1 (2019), S. 1–5.
22. Merck Europe B.V. 2022. *Fachinformation MAVENCLAD 10 mg Tabletten; Stand April 2022.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 11.05.2023.
23. Multiple Sclerosis International Federation (MSIF) 2021. *Atlas of MS: Factsheet Germany.* Verfügbar unter: <https://www.atlasofms.org/fact-sheet/germany>, abgerufen am: 11.05.2023.
24. Novartis Pharma GmbH 2022. *Fachinformation Gilenya® 0,25 mg/- 0,5 mg Hartkapseln; Stand Dezember 2022.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 11.05.2023.
25. Novartis Pharma Vertriebs GmbH 2023. *Fachinformation Kesimpta® 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Kesimpta® 20 mg / Injektionslösung im Fertigpen; Stand Februar 2023.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 11.05.2023.
26. Patti F., Visconti A., Capacchione A., Roy S. und Trojano, Maria 2020. *Long-term effectiveness in patients previously treated with cladribine tablets: a real-world analysis*

- of the Italian multiple sclerosis registry (CLARINET-MS). *Therapeutic advances in neurological disorders* 13 (2020), S. 1-10.
27. Patti F., Visconti A., Capacchione A., Trojano M. und CLARINET-MS Study Group 2019. *Long-term Effectiveness in Patients Previously Enrolled in the Cladribine Tablets Pivotal Trials: A Real-World Evidence Analysis Using Data From the Italian Multiple Sclerosis Registry (CLARINET-MS)*. Poster P617 präsentiert bei: ECTRIMS 2019; September 2019. ECTRIMS, 2019, Stockholm, Schweden.
 28. Rammohan K., Giovannoni G., Comi G., Cook S., Rieckmann P., Soelberg Sørensen P., Vermersch P., Hamlett A. und Kurukulasuriya, Nuwan 2012. *Cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis: Efficacy across patient subgroups from the phase III CLARITY study*. *Multiple sclerosis and related disorders* 1 (1), S. 49–54.
 29. Roche Pharma AG 2023. *Fachinformation Ocrevus®; Stand April 2023*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 11.05.2023.
 30. Rolfes L., Pfeuffer S., Skuljec J., He X., Su C., Oezalp S.-H., Pawlitzki M., Ruck T., Korsen M., Kleinschnitz K., Aslan D., Hagenacker T., Kleinschnitz C., Meuth S. G. und Pul, Refik 2023. *Immune Response to Seasonal Influenza Vaccination in Multiple Sclerosis Patients Receiving Cladribine*. *Cells* 12 (9), S. 1243.
 31. Sanofi Belgium 2022. *Fachinformation LEMTRADA® 12 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand September 2022*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 11.05.2023.
 32. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2022. *Fachinformation AUBAGIO® 14 mg Filmtabletten; Stand November 2022*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 11.05.2023.
 33. Signori A., Saccà F., Lanzillo R., Maniscalco G. T., Signoriello E., Repice A. M., Annovazzi P., Baroncini D., Clerico M., Binello E., Cerqua R., Mataluni G., Perini P., Bonavita S., Lavorgna L., Zarbo I. R., Laroni A., Pareja-Gutierrez L., La Gioia S., Frigeni B., Barcella V., Frau J., Cocco E., Fenu G., Clerici V. T., Sartori A., Rasia S., Cordioli C., Stromillo M. L., Di Sapio A., Pontecorvo S., Grasso R., Barone S., Barrilà C., Russo C. V., Esposito S., Ippolito D., Landi D., Visconti A. und Sormani, Maria Pia 2020. *Cladribine vs other drugs in MS: Merging randomized trial with real-life data*. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation* 7 (6), S. 1–11.
 34. Sorensen P. S. und Sellebjerg, Finn 2019. *Pulsed immune reconstitution therapy in multiple sclerosis*. *Therapeutic advances in neurological disorders* 12 (2019), S. 1-6.
 35. Vermersch P., Comi G., Cook S., Giovannoni G., Rammohan K., Rieckmann P., Soelberg-Sørensen P., Chang P., Hamlett A., Musch B., Verjee R., Greenberg S. J. und on behalf of the CLARITY Study Group 2009. *Early onset of effect of treatment with cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis in the 96-week, phase III, double-blind, placebo-controlled CLARITY study*. Poster P817 präsentiert bei: 25th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS); September 2009. ECTRIMS, 2009, Düsseldorf, Germany.

A.1.8 Novartis Pharma GmbH

Autorinnen und Autoren

- Lambertz, Lisa
- Marx, Almuth
- Winkelmann, Veronika

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: A20-60

Titel: Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab und Teriflunomid zur Behandlung Erwachsener mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Lisa Lambertz
Dr. Almuth Marx
Dr. Veronika Winkelmann
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Novartis Pharma GmbH
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

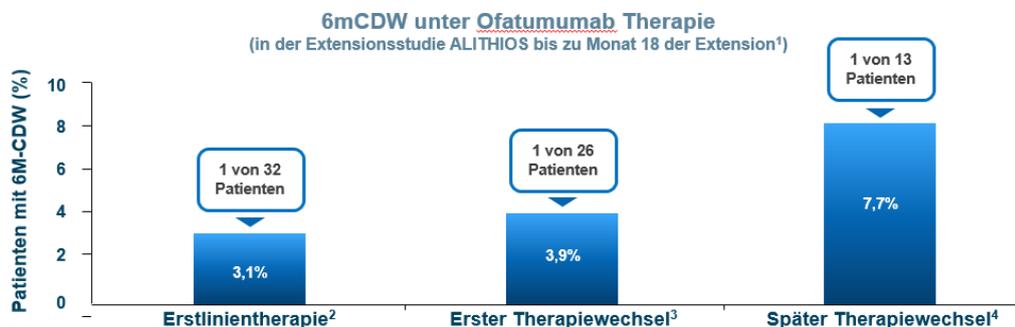
Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Sowohl im Vorbericht zur Nutzenbewertung aktueller Immunmodulatoren zur Behandlung erwachsener Patienten mit Multipler Sklerose (MS) als auch in der dazu herausgegebenen Pressemitteilung des IQWiG findet sich der Hinweis, dass aktuell Evidenz durch klinische Studien fehlt. Diese „Forschungslücke“ wird seitens des IQWiG damit begründet, dass die Forschung zu Arzneimittel meist mit der Zulassung ende. Dazu möchte die Novartis Pharma GmbH hinsichtlich zweier Punkte Stellung nehmen:

- Die Zulassung des Wirkstoffs Ofatumumab zur Behandlung der schubförmig verlaufenden MS durch die EMA erfolgte am 26. März 2021. Aktuell (Stand April 2023) laufen für den Wirkstoff Ofatumumab auch nach Erteilung der Zulassung weiterhin zahlreiche Studien (**16 klinische Studien, davon 3 RCT**). So konnte z. B. durch die Langzeitstudie ALITHIOS (COMB157G2399), die sich an die Zulassungsstudien ASCLEPIOS I & II anschloss, untersucht werden, welche langfristigen Konsequenzen die Verzögerung einer hochwirksamen Therapie hat: Die Studie zeigte, dass unter Ofatumumab als Erstlinientherapie nur etwa bei 3,1 % der Patienten eine nach sechs Monaten bestätigte Behinderungsprogression auftrat, bei frühem Therapiewechsel waren 3,9 % der Patienten betroffen, bei spätem Therapiewechsel bereits 7,7 % der Patienten (siehe Abbildung).

Wirksamkeit auf die Krankheitsprogression

Ofatumumab bei frühem vs. spätem Einsatz



Die Hypothese, dass ein frühzeitiger Einsatz hochwirksamer Substanzen einen Vorteil für die Patienten bietet, wurde in den vergangenen Jahren bereits anhand von Kohortenstudien postuliert (1-3). Diese Studien werden aber in der aktuellen Leitlinie „aufgrund ihres retrospektiven (nicht randomisierten) Designs“ kritisch gesehen (4). In der ALITHIOS-Studie konnte diese Hypothese nun untersucht werden und es konnte gezeigt werden, dass es für die Patienten essenziell ist, möglichst früh eine hochwirksame Therapie zu erhalten. Diese Erkenntnis macht den Einsatz von vergleichenden Studien mit weniger wirksamen Behandlungsalternativen (hier speziell Teriflunomid) aus ethischen Gesichtspunkten nahezu unmöglich, da die Patienten den Rückstand durch die weniger wirksame Therapie nicht mehr aufholen können.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

2. Die Evidenz aus Registerstudien und nicht-interventionellen Studien, in denen z. B. patientenrelevante Endpunkte wie Therapiezufriedenheit, Adhärenz und Verträglichkeit untersucht werden (z. B. in der nicht-interventionellen Studie AiOLOS), wird vom IQWiG meist nicht anerkannt. Seitens Novartis wäre es wünschenswert bereits bei Planung einer nicht-interventionellen Studie mit dem IQWiG in den methodischen Dialog (z. B. im Form eines Beratungsgesprächs) zu treten, um die in der Studie erhobenen Daten auch entsprechend verwenden zu können. Zudem könnte die effizientere Nutzung von Studiendaten zur Entlastung des Gesundheitssystems beitragen. Novartis steht hier gerne als Gesprächspartner zur Verfügung.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
z. B. 3.4 (S.16)	<u>Anmerkung:</u> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>
	<u>Anmerkung:</u> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. Brown JW, Coles A, Horakova D, Havrdova E, Izquierdo G, Prat A, et al. Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. JAMA. 2019;321(2):175-87.

2. Harding K, Williams O, Willis M, Hrastelj J, Rimmer A, Joseph F, et al. Clinical Outcomes of Escalation vs Early Intensive Disease-Modifying Therapy in Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2019;76(5):536-41.
3. He A, Merkel B, Brown JW, Zhovits Ryerson L, Kister I, Malpas CB, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *The Lancet Neurology.* 2020;19(4):307-16.
4. Hemmer B. et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie 2023. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 27.04.2023).

A.1.9 Roche Pharma AG

Autorinnen und Autoren

- Flacke, Jan-Paul
- Sibbe, Mirjam

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: A20-60

Titel: Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab und Teriflunomid zur Behandlung Erwachsener mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Sibbe, Mirjam; Dr
Flacke, Jan-Paul; Dr
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Roche Pharma AG
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

<p>Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.</p>
<p>Die Fragestellung der vorliegenden vergleichenden Nutzenbewertung ist für Patienten bedeutend, da nicht immer klar beantwortbar ist, welche der zur Therapie der Multiplen Sklerose (MS) zur Verfügung stehenden Wirkstoffe für den individuellen Patienten den größten Behandlungserfolg erwarten lässt. Roche unterstützt prinzipiell die Durchführung einer vergleichenden Bewertung.</p> <p>Laut IQWiG Vorbericht entsprachen die von den Herstellern verwendeten Definitionen für die eigens für die vorliegende Nutzenbewertung erstellten Analysen der hohen Krankheitsaktivität bzw. der vollständigen und angemessenen Vorbehandlung nur zum Teil den Kriterien, die in der Datenanfrage spezifiziert wurden. Die vom IQWiG genannte Gründe waren dabei, dass aus den Daten weder Informationen zur funktionellen Beeinträchtigung durch Krankheitsschübe noch zum Läsionsstatus im Verlauf vorlagen. Zudem wären in den Studien zum Teil Vortherapien für einen bestimmten Zeitraum vor Studieneinschluss nicht erlaubt gewesen. Dennoch schätze das IQWiG die Ähnlichkeit der Teilpopulationen als ausreichend für eine Analyse ein.</p> <p>Dagegen wurde an mehreren Stellen im Vorbericht statuiert, Roche hätte keine Analysen übermittelt. Roche betont mit dieser Stellungnahme erneut, dass die Daten für eine sinnhafte Teilpopulation hochaktiver RRMS der Ocrelizumab Studien OPERA I/II vollumfänglich im Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorliegen (1, 2). Diese Daten hätten ebenfalls als geeignete Evidenz zur vorliegenden Nutzenbewertung und zur Prüfung der Ähnlichkeit herangezogen werden sollen. Nachvollziehbar wäre für Roche, nach Prüfung der Ähnlichkeitskriterien ggfs. unter 4.2.1 Studiendesign und Charakteristika der relevanten Teilpopulationen, eine mögliche fehlende Eignung der Daten zu erwähnen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
4.1// 4.2.1 (S.15)	„Für die relevanten Studien zu Dimethylfumarat und Ocrelizumab (jeweils 2 Studien) wurden seitens der Hersteller jedoch jeweils keine

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Tabelle 4 (S.16), Abb.1 (S.17) und nachgeordnete Textstellen)	<p><i>Zusatzanalysen übermittelt.“// „Für den Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie sind die in der nachfolgenden Tabelle aufgeführten 14 Studien relevant, wobei zu 4 Studien zu Dimethylfumarat und Ocrelizumab seitens der Hersteller jeweils keine Zusatzanalysen zur relevanten Teilpopulation übermittelt wurden.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> Für die Studien OPERA I/II liegen vollumfänglich Daten zu einer Teilpopulation mit hochaktiver RRMS im Dossier zur frühen Nutzenbewertung von Ocrelizumab vor (1). Roche bittet darum, diese Daten als geeignete Evidenz zur Nutzenbewertung und zur Prüfung der Ähnlichkeit heranzuziehen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Im Textkörper: Streichung In Tabellen/Abbildungen: Streichung oder ggfs. Anmerkung einfügen: Die Daten lagen aus der frühen Nutzenbewertung vor, (ggf.: eigneten sich nach Ähnlichkeitsprüfung nicht für weitere Analysen).</p> <p>Auch in weiteren nachgeordneten Textstellen sollte der Umstand vermerkt werden, dass vollumfänglich Daten zu der Teilpopulation mit hochaktiver RRMS mit dem Nutzendossier von Ocrelizumab vorlagen und in etwaige Ähnlichkeitsprüfungen bzw. Analysen hätten einbezogen werden können.</p>
A3.1.1 (S.72)	<p><i>„Der Hersteller hat trotz mehrfacher Nachfragen keine Auswertungen zu den relevanten Teilpopulationen der Studien OPERA I und II übermittelt.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> Für die Studien OPERA I/II liegen vollumfänglich Daten zu der Teilpopulation mit hochaktiver RRMS im Dossier zur frühen Nutzenbewertung von Ocrelizumab vor (1). Roche bittet darum, diese Daten als geeignete Evidenz zur Nutzenbewertung und zur Prüfung der Ähnlichkeit heranzuziehen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Streichung oder ggfs. Anmerkung einfügen: Die Daten lagen aus der frühen Nutzenbewertung vor, (ggf.: eigneten sich nach Ähnlichkeitsprüfung nicht für weitere Analysen).</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ocrelizumab: Modul 4A - Erwachsene Patienten mit aktiver schubförmiger Multipler Sklerose (RMS). URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2274/2018-01-10_Modul4A_Ocrelizumab.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ocrelizumab: Vorgangsnummer 2018-02-01-D-332. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/343/>.

A.1.10 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Autorinnen und Autoren

- Rasch, Andrej

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: A20-60

Titel: Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab und Teriflunomid zur Behandlung Erwachsener mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Rasch, Andrej; Dr
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. - vfa
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Das IQWiG hat den Vorbericht zur Nutzenbewertung A20-60 „Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab und Teriflunomid zur Behandlung Erwachsener mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose“ veröffentlicht. Für die vergleichende Nutzenbewertung der Wirkstoffe hat das IQWiG vier weitere Gruppen von Fragestellungen formuliert. Dazu gehört die Eskalationstherapie vs. Basistherapie, die Eskalationstherapie mit Möglichkeit der Deeskalation vs. Basistherapie, die Eskalationstherapie vs. Eskalationstherapie mit Möglichkeit der Deeskalation sowie der Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb einer Therapiestrategie.

Neben dem Aspekt der Verfügbarkeit von Studien führen insb. die Einschlusskriterien der vorliegenden Bewertung, die Limitationen bei der Durchführbarkeit von angeforderten Zusatzanalysen sowie die methodischen Anforderungen dazu, dass nur für zwei der Fragestellungen (Fragestellungen 1 mit Alemtuzumab gegenüber dem Wechsel auf die Basistherapie Interferon-beta 1a und Fragestellungen 4 mit Ofatumumab und Ponesimod, jeweils im Vergleich zu Teriflunomid) vereinzelte Vergleiche herangezogen wurden.

Beispielhaft sei hier aufgeführt, dass die für IQWiG relevanten Teilpopulationen für den überwiegenden Teil der Studien zwischen 4 % und 30 % der ursprünglichen Gesamtpopulation der einzelnen Studienarme lagen. Dies führt zur deutlich verringerten Aussagekraft der ursprünglichen Studienpopulationen. Zugleich wurden in der Folge von den 29 als potenziell relevant ausgewiesenen Studien 15 gar nicht für die Bewertung herangezogen. Dies sind zu einem wesentlichen Teil direkte Folgen der genannten Kriterien der vorliegenden Nutzenbewertung, die abschließend absehbar zu den Schlussfolgerungen des IQWiG führen.

Festzuhalten ist daher, dass der Vorbericht des IQWiG in seiner Aussagekraft erheblich limitiert ist und insgesamt keine verlässliche Aussage zur vergleichenden Nutzenbewertung der o.g. Arzneimittel erlaubt.

Das IQWiG merkt in seiner Bewertung zudem an, dass „kaum direkt vergleichende Studien zu den verschiedenen Eskalationstherapeutika vorliegen und auch nicht zu erwarten sind.“ bzw. „versorgungsrelevanten, direkt vergleichenden Langzeitstudien [...] demnach offenbar nicht im Fokus der Forschung der pharmazeutischen Industrie.“ stünden. Anzumerken ist, dass diese Aussagen sich ausschließlich auf die definierten, spezifischen Teilfragestellungen des IQWiG beziehen können, die so nicht im Fokus der durchgeführten Studien standen. Zugleich ist anzumerken, dass auch nach der Erstzulassung von den pharmazeutischen Unternehmen weitere Studien (so zu pädiatrischen Anwendungsgebieten oder langfristiger Erhebung der Sicherheitsaspekte) durchgeführt werden, die jedoch nicht im Fokus der abweichenden Fragestellungen des IQWiG stehen und folglich auch unerwähnt bleiben.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<u>Anmerkung:</u> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>
	<u>Anmerkung:</u> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

A.2 Stellungnahmen von Privatpersonen

A.2.1 Kugler, Joachim

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: A20-60

Titel: Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab und Teriflunomid zur Behandlung Erwachsener mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Kugler, Joachim; Univ.-Prof. Dr.med. Dipl.-Psych
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation:
<input checked="" type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.	
Fehlen von R 1eal-World-Data	
<p>In dem Bericht wird wiederholt darauf hingewiesen, daß keine Real-World-Data betrachtet werden. In den letzten Jahren haben jedoch mehrere Real-World-Data-Studien belegt, daß die Adhärenz gegenüber immunmodulativen Therapien der Multiplen Sklerose sehr viel geringer ist als in den randomisierten kontrollierten Studien („Zulassungsstudien“) nahegelegt (siehe als Beispiel im Anhang; bei Injectables beträgt die 2-Jahres-Adhärenz weniger als 35 %).</p> <p>Hierin liegt m.E. ein nicht unbeträchtlicher Bias, da Aussagen der Netzwerkanalyse auf unrealistischen Adhärenzraten beruhen. Um eine realistische Bewertung der Über- oder Unterlegenheit einer Therapie abschätzen zu können, müssten Sensitivitätsanalysen unter der Annahme verschiedener Adhärenzraten durchgeführt werden. Hierzu braucht es Real-World-Daten, bzw. Annahmen über die in der real world World erzielbaren Adhärenzen.</p> <p>Ich möchte anregen, daß im Bericht darauf Stellung bezogen wird.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
z. B. 3.4 (S.16)	<u>Anmerkung:</u> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>
	<u>Anmerkung:</u> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

Hansen K, Schüssel K, Kieble M, Werning J, Schulz M, Friis R, et al. (2015) Adherence to Disease Modifying Drugs among Patients with Multiple Sclerosis in Germany: A Retrospective Cohort Study. PLoS ONE 10(7): e0133279. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133279>